

ISSN: 0866 - 7829

TRUYỀN NHIỆM VIỆT NAM

Tạp chí của Hội Truyền nhiễm Việt Nam

Số 01(21) - 2018



- ❖ Xác định tỷ lệ nhiễm EV71 gây bệnh tay chân miệng tại Bệnh viện Đống Đa bằng bộ Kit Real Time RT - PCR.
- ❖ Đặc điểm vi khuẩn gây nhiễm khuẩn và đề kháng kháng sinh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2016.
- ❖ Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh nhân sốt xuất huyết dengue người lớn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 năm 2016.

ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG LÂY TRUYỀN HBV TỪ MẸ SANG CON

Trần Xuân Minh Trí¹, Trần Xuân Chương¹.

Nhiễm HBV ở Việt Nam chủ yếu xảy ra theo chiều dọc từ mẹ sang con nên nguy cơ nhiễm vi rút mạn tính rất cao. Nếu mẹ có HBeAg(+) hoặc HBV - DNA cao hơn 10^5 IU/mL thì nguy cơ lây truyền khoảng 70 - 90%. Lây truyền xảy ra chủ yếu ở giai đoạn chu sinh. Chỉ định điều trị dự phòng bằng các thuốc kháng HBV đường uống như lamivudine, telbivudine hoặc tenofovir vào thai kỳ thứ 3 ở mẹ mang thai giúp giảm rõ rệt nguy cơ lây HBV từ phụ nữ có thai nhiễm HBV có tải lượng vi rút cao.

Từ khóa: nhiễm HBV, dự phòng lây từ mẹ sang con, điều trị, lamivudine, telbivudine, tenofovir.

GIỚI THIỆU

Nhiễm HBV là một trong những bệnh nhiễm vi rút phổ biến nhất trên thế giới và ở Việt Nam. Ở những vùng có tỷ lệ nhiễm cao, tỷ lệ phụ nữ có thai nhiễm HBV chiếm từ 10 - 14%. Còn ở những vùng có tỷ lệ nhiễm thấp, tỷ lệ phụ nữ có thai nhiễm HBV chỉ chiếm khoảng dưới 1%.

Nhiễm HBV ở nước ta chủ yếu xảy ra theo chiều dọc, từ mẹ sang con lúc còn là trẻ sơ sinh nên phần lớn người nhiễm có tuổi bị nhiễm rất nhỏ. Do bị nhiễm ở tuổi còn nhỏ nên nguy cơ nhiễm vi rút mạn tính rất cao. Theo kết quả nghiên cứu của Trần Văn Bé ở thành phố Hồ Chí Minh, phụ nữ có thai có HBsAg(+) là 10%. Tỷ lệ này ở Hà Nội theo Phạm Song khoảng 12,7 - 12,9%. Theo Nguyễn Thị Ngọc Phượng và cs (1991 - 1994), phụ nữ có thai có HBsAg(+) là 9,9%, trong đó những thai phụ có HBsAg và HBeAg(+) là 30%.

NGUY CƠ LÂY TRUYỀN HBV TỪ MẸ SANG CON

Lây truyền từ mẹ sang con, hay còn gọi là lây truyền dọc (vertical transmission), là con đường lây chủ yếu ở những khu vực có dịch lưu hành cao như khu vực Đông Nam Á. Ở những vùng này, tuổi bị nhiễm vi rút thường rất nhỏ. Những trường hợp này có nguy cơ trở thành người mang vi rút mạn tính rất cao.

Nhiều nghiên cứu cho thấy HBV được lây truyền chủ yếu lúc sinh hơn là qua nhau thai. Tuy nhiên, một số tác giả cho rằng máu người mẹ bị nhiễm vi rút vẫn có thể thấm qua nhau thai do những cơn co gò tử cung lúc mang thai và lúc bóc màng nhau.

Các tác giả đã nghiên cứu ở 2 đối tượng bà mẹ: những bà mẹ bị viêm gan cấp trong thời kỳ mang thai và những bà mẹ nhiễm HBV mạn tính có thai.

Trường hợp mẹ bị viêm gan cấp trong thời kỳ mang thai

- Nếu mẹ bị nhiễm HBV trong 3 tháng đầu của thai kỳ thì khả năng lây cho con không đáng kể.
- Nếu mẹ bị nhiễm HBV trong 3 tháng giữa thì khả năng lây cho con khoảng 7 - 25%.
- Nếu mẹ bị nhiễm HBV trong 3 tháng cuối thì khả năng lây cho con lên đến 70 - 80%^[7].

Trường hợp mẹ nhiễm HBV mạn tính có thai

Sự lây truyền HBV từ mẹ sang con xảy ra chủ yếu trong thời kỳ chu sinh chứ không phải trước sinh vì phần lớn trẻ sơ sinh nhiễm HBV nếu có triệu chứng (lâm sàng hoặc biến đổi về huyết học) phần lớn trong giai đoạn 3 - 6 tháng sau sinh. Thêm vào đó nồng độ HBsAg trong máu trẻ sơ sinh thường thấp cho thấy đây là tình trạng HBsAg(+) do mẹ truyền sang chứ không phải do vi rút nhân lên trong con sau khi lây truyền qua nhau thai^[4].

Mức độ nhân lên hay nồng độ của vi rút ở mẹ được đánh giá dựa vào tải lượng HBV - DNA trong huyết thanh và sự hiện diện của HBeAg.

Những người có HBeAg dương tính là những người có

¹Bộ môn Truyền nhiễm, Trường Đại học Y - Dược Huế.

Ngày nhận bài: 16/7/2017.

Ngày phân biên xong: 10/12/2017.

Ngày duyệt đăng: 25/01/2018.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Trần Xuân Chương, Bộ môn Truyền nhiễm, Trường Đại học Y - Dược Huế.

Điện thoại: 0914050703. E-mail: xuanchuonghue@gmail.com

nồng độ HBV cao. Những bà mẹ này truyền vi rút cho 80 - 90% số con của họ nếu không có can thiệp. Những người có HBeAg âm tính sẽ truyền vi rút cho 20 - 40% số con của họ.

Tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con nói chung nếu không áp dụng các biện pháp dự phòng dao động trong khoảng 5 - 90%. Nguy cơ này phụ thuộc vào HBeAg ở mẹ. Nếu mẹ có HBeAg(+) hoặc HBV - DNA cao hơn 10^5 IU/mL thì nguy cơ lây truyền khoảng 70 - 90%. Trong khi những bà mẹ có HBeAg(-) chỉ lây cho khoảng ít hơn 10% trẻ.

Ở châu Á, gần 40% phụ nữ mang thai nhiễm HBV có HBeAg và họ có nguy cơ lây cho con đến 70 - 90%. Do đó, lây truyền chu sinh chiếm khoảng 25 - 30% những người nhiễm HBV. Ở các châu lục khác, chỉ khoảng 10% phụ nữ mang thai nhiễm HBV có HBeAg và lây truyền chu sinh ít quan trọng hơn.

Một nghiên cứu được công bố gần đây của Jutavijitum và cs ở Vientiane, Lào cho thấy trong số 3.000 phụ nữ có thai đến khám ở Bệnh viện Sản - Nhi có đến 5,8% HBsAg(+). Trong số 47 thai phụ có nhiễm HBV, 10 người có con HBsAg(+) (chiếm 21,3%). Cả 10 trẻ đều thuộc nhóm 19 thai phụ có HBeAg(+), chiếm 52,6% trong nhóm này.

Phương thức và thời gian lây truyền

Cơ chế chính xác của sự lây truyền HBV vẫn còn chưa rõ. Tuy nhiên, người ta cho rằng HBV có khả năng lây trong khi sinh (intrapartum) và hiếm hơn là qua nhau thai (in utero). HBV - DNA và HBsAg đã được phát hiện trong dịch ối, tế bào nhau thai và dịch âm đạo ở những bà mẹ có HBsAg(+) khi mang thai và trong máu cuống rốn của trẻ sơ sinh của họ. Cách sinh (sinh tự nhiên hoặc sinh mổ) dường như không có ảnh hưởng đến nguy cơ nhiễm vi rút chu sinh. Hiệu quả cao của các biện pháp dự phòng nhiễm HBV sau sinh phù hợp với giả thuyết rằng sự lây nhiễm HBV xảy ra trong khi sinh hoặc ngay trước khi sinh^[10].

Khả năng nhiễm HBV trong bào thai đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Máu người mẹ có nhiễm vi rút thấm qua nhau thai do những cơn co tử cung trong thời kỳ mang thai và lúc bóc màng nhau. Li và cs nhận thấy 8% thai nhi bị sảy tử từ những người mẹ có HBsAg(+) ở tuổi thai 20 - 31 tuần có bằng chứng nhiễm vi rút qua nhau.

Một nghiên cứu ở Trung Quốc cho thấy tuổi mẹ vào lúc sinh con càng lớn thì nguy cơ trẻ sơ sinh nhiễm HBV càng thấp. Điều này có thể giải thích bằng việc biến mất HBeAg tăng theo tuổi mẹ.

DỰ PHÒNG LÂY HBV TỪ MẸ SANG CON

Tiêm vắc xin và Hepatitis B Immunoglobulin (HBIG)

Tiêm vắc xin và Hepatitis B Immunoglobulin trong vòng 24g ngay sau sinh đã được chứng minh có hiệu quả cao dự phòng nhiễm HBV cho trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(+). Tiêm đầy đủ hai loại này giúp làm giảm tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ xuống chỉ còn khoảng < 10% so với > 90% ở nhóm chứng^[10].

Số trường hợp dự phòng thất bại rơi vào nhóm có tải lượng HBV - DNA của mẹ trước sinh rất cao (2×10^5 - 10^7 IU/mL). Đây là cơ sở để xây dựng Phác đồ điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.

Điều trị dự phòng lây từ mẹ sang con

Chỉ định điều trị: theo khuyến cáo của Hội Gan - Mật Hoa Kỳ (AASLD) năm 2015, những phụ nữ có thai có tải lượng HBV - DNA > 200.000 IU/mL nên được điều trị dự phòng lây HBV cho con bằng thuốc kháng HBV^[4].

Hiện nay có 3 thuốc được chấp nhận chỉ định điều trị dự phòng lây HBV từ mẹ sang con: lamivudine, telbivudine và tenofovir. Lamivudine thuộc nhóm C trong khi 2 thuốc còn lại thuộc nhóm B. Không có những bằng chứng rõ rệt khi so sánh hiệu quả của 3 thuốc này trong dự phòng lây HBV mẹ - con. Tuy nhiên tenofovir được chọn nhiều hơn do hiệu quả kháng HBV mạnh, tính an toàn đã được chứng minh và khả năng bị đề kháng thấp hơn 2 thuốc còn lại.

Theo kết quả một nghiên cứu ở Trung Quốc, tỷ lệ thất bại trong dự phòng lây HBV mẹ - con là 0% nếu tải lượng HBV - DNA của mẹ thấp hơn 10^6 copies/mL, 3,2% nếu DNA mẹ trong khoảng 10^6 - $10^{6,99}$ copies/mL, 6,7% nếu DNA mẹ trong khoảng 10^7 - $10^{7,99}$ copies/mL và 7,6% nếu DNA mẹ cao hơn 10^8 copies/mL (Zou H và cs). Một nghiên cứu khác cũng cho thấy tỷ lệ dự phòng thất bại khoảng 9% ở nhóm HBV - DNA mẹ cao hơn 10^8 copies/mL. Do đó ngưỡng HBV - DNA được chọn để bắt đầu điều trị là 2×10^5 IU/mL^[4].

Thời gian bắt đầu điều trị: thời gian điều trị: bắt đầu từ tuần 28 - 32 của thai kỳ và chấm dứt khi sinh hoặc tối đa 3 tháng sau sinh. Sau đó cần theo dõi ALT mỗi 3 tháng trong vòng 6 tháng. Các khuyến cáo gần đây khuyên nên chấm dứt điều trị vào thời điểm 1 hoặc 3 tháng sau sinh. Lý do không dùng thuốc ngay sau khi sinh vì có thể có nguy cơ bùng phát viêm gan khi ngưng thuốc^[4].

Điều trị dự phòng bằng lamivudine: Lamivudine là thuốc được sử dụng nhiều nhất cho đến nay. Thuốc được

xếp vào nhóm C đối với thai kỳ. Một nghiên cứu bệnh - chứng, mù đôi, ngẫu nhiên ở những bà mẹ có HBeAg(+) cho thấy 18% trẻ ở nhóm có điều trị có HBsAg(+) sau 1 năm tuổi so với 39% ở nhóm không điều trị lamivudine^[4].

Pan và cs nghiên cứu 249 bà mẹ ở Trung Quốc, trong đó 66 và 94 bà mẹ được dùng lamivudine vào thai kỳ thứ 2 hoặc thứ 3 và 89 không dùng thuốc. Tải lượng HBV - DNA giảm rõ rệt khi sinh ở nhóm lamivudine so với nhóm chứng ($4.45 \log_{10}$; so với $7.16 \log_{10}$ copies/mL; $p < 0,001$). Lamivudine được dung nạp tốt. Tuy nhiên, nhóm dùng thuốc sớm vào thai kỳ thứ 2 không có sự khác biệt về giảm HBV - DNA $< 6 \log_{10}$ copies/mL so với nhóm dùng thuốc từ thai kỳ thứ 3 (98,5% so với 94,7%; $p = 0,40$). Ở tuần 28, tỷ lệ lây truyền dọc ở nhóm có dùng thuốc là 0% so với 5,62% ở nhóm chứng ($p < 0,01$). Cả hai nhóm dùng lamivudine đều có tỷ lệ bị nhiễm là 0%. Các tác giả kết luận lamivudine dùng vào thai kỳ thứ 2 hoặc thứ 3 đều an toàn và có hiệu quả dự phòng nhiễm HBV mẹ - con hiệu quả^[6].

Điều trị dự phòng bằng telbivudine: Telbivudine được xếp vào nhóm B. Thuốc này có mức độ an toàn hơn so với lamivudine. Nghiên cứu của Pan và cs trên 53 phụ nữ có thai HBeAg(+) được điều trị bằng telbivudine từ tuần 28 hoặc 32 cho đến 4 tuần sau khi sinh cho thấy chỉ có 4% nhóm trẻ có điều trị có HBsAg(+) so với 23% ở nhóm không điều trị.

Tan và cs chỉ định dùng telbivudine ở các nhóm phụ nữ có thai từ tuần 14 (nhóm điều trị sớm), giữa tuần 14 và 28 (nhóm điều trị chậm) và nhóm không điều trị. Tất cả trẻ sơ sinh được tiêm HBIG và vắc xin phòng HBV ngay sau khi sinh. Tỷ lệ lây nhiễm HBV ở tháng thứ 7 ở các nhóm điều trị sớm, điều trị chậm và nhóm chứng lần lượt là 0%, 0% và 4,69%. Ở cả 3 nhóm không có sự khác biệt về diễn tiến thai và sức khỏe của trẻ khi sinh và sau 7 tháng^[8].

Điều trị dự phòng bằng tenofovir

Tenofovir cũng được xếp vào nhóm B. Một nghiên cứu hồi cứu của Pan và cs về hiệu quả của tenofovir điều trị vào 3 tháng cuối của thai kỳ ở 11 phụ nữ có tải lượng HBV cao ($> 10^6$ copies/mL) cho thấy tải lượng vi rút giảm từ $8,87 \log_{10}$ copies/mL xuống còn $5,25 \log_{10}$ copies/mL khi chuyển dạ. Không có trẻ nào sinh ra có HBsAg(+) ở tuần tuổi 28 - 36^[7].

Tác giả Chen HL và cs thực hiện một nghiên cứu tiền cứu, đa trung tâm ở 118 phụ nữ Đài Loan có thai có HBsAg(+) và HBeAg(+) với tải lượng HBV - DNA $\geq 7,5 \log_{10}$ IU/mL. Nhóm chứng không dùng thuốc, nhóm còn lại

được dùng tenofovir 300mg/ngày từ tuần 30 - 32 cho đến 1 tháng sau sinh. Ở thời điểm sinh con, nhóm tenofovir giảm tải lượng HBV - DNA rõ rệt so với nhóm chứng ($4,29 \pm 0,93$ versus $8,10 \pm 0,56 \log_{10}$ IU/mL, $p < 0,0001$). Nhóm tenofovir có tỷ lệ HBV - DNA(+) thấp hơn nhiều so với nhóm chứng khi sinh (6,15% so với 31,48%, $p = 0,0003$) và tỷ lệ HBsAg(+) ở 6 tháng sau sinh (1,54% so với 10,71%, $p = 0,0481$)^[3].

Pan và cs nghiên cứu 200 bà mẹ có HBeAg(+) và HBV - DNA cao hơn 200.000IU/mL. Tất cả được chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 được chăm sóc bình thường không có thuốc kháng HBV hoặc dùng tenofovir 300mg/ngày từ tuần 30 - 32 cho đến 1 tháng sau sinh và được theo dõi đến tuần 28. Tất cả trẻ sơ sinh được dự phòng đúng theo hướng dẫn. Khi sinh có 68% ở nhóm tenofovir có HBV - DNA thấp hơn 200.000IU/mL so với chỉ có 2% ở nhóm chứng ($p < 0,001$). Ở tuần 28, tỷ lệ nhiễm HBV từ mẹ sang con ở nhóm tenofovir thấp hơn hẳn so với nhóm chứng (5% so với 18%, $p = 0,007$ khi phân tích theo ý định điều trị và 0% so với 7%, $p = 0,01$ khi phân tích theo protocol)^[5].

Ở Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Anh và cs ở nhóm thai phụ có tải lượng HBV - DNA cao ($> 10^6$ copies/mL), được phân nhóm điều trị ngẫu nhiên bằng lamivudine hoặc tenofovir từ tuần 32 cho thấy tỷ lệ lây truyền HBV qua bào thai xác định qua tỷ lệ DNA(+) trong máu cuống rốn sau sinh là 7/82 (chiếm 8,5%); qua HBsAg(+) là 21/82 (chiếm 25,6%). Nhóm điều trị bằng tenofovir có mức giảm HBV - DNA cao hơn nhóm lamivudine ($3,76 \pm 0,80$ so với $3,06 \pm 1,54 \log_{10}$, $p = 0,022$)^[2].

Tính an toàn đối với thai phụ và trẻ: dữ liệu từ Anti-retroviral Pregnancy Registry (USA) cho thấy tần suất bất thường ở trẻ sơ sinh thuộc nhóm mẹ có dùng tenofovir là 2,4% trong số 1.612 trẻ sống và không có sự khác biệt so với tỷ lệ chung tại Hoa Kỳ. Một số nghiên cứu khác cho thấy không có sự khác biệt về phát triển thai nhi ở nhóm trẻ có hoặc không có tiếp xúc với tenofovir. Tenofovir thẩm thấu rất ít vào sữa mẹ nên hạn chế độc tính đối với trẻ bú mẹ^[9].

Sinh mổ: chưa có bằng chứng giảm tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ liên quan với sinh thường hay sinh mổ. Một nghiên cứu trên 301 trẻ sinh từ mẹ có HBsAg(+) cho thấy tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) như sau: sinh thường: 8,1%; sinh mổ: 9,7%. Một phân tích gộp 4 nghiên cứu trên 789 thai phụ cho thấy tỷ lệ lây mẹ - con là 10,5% ở nhóm sinh mổ so với 28% ở nhóm sinh thường.

Nuôi con bằng sữa mẹ: con được tiêm vắc xin và HBIG sau sinh thì mẹ vẫn có thể cho bú mà không làm tăng nguy cơ lây nhiễm HBV cho con. Một phân tích gộp trên 1.624 trẻ bú mẹ nhiễm HBV cho thấy điều này không làm tăng nguy cơ nhiễm HBV cho trẻ^[6]. Immunoglobulin và các protein như lactoferrin trong sữa mẹ có đặc tính kháng vi rút. Vì vậy Tổ chức Y tế thế giới (WHO) khuyến cáo các bà mẹ có HBsAg(+) nên cho con bú ngay cả ở những vùng bệnh lưu hành và trẻ không được tiêm phòng đầy đủ^[9].

Chú ý: không cho con bú khi mẹ đang dùng các thuốc kháng HBV. Tuy nhiên một số nghiên cứu cho thấy nồng

độ tenofovir trong sữa mẹ rất thấp. Do đó vẫn có thể điều trị cho mẹ bị viêm gan B mạn đang dùng tenofovir khi đang cho con bú nếu có chỉ định. Cần theo dõi sát tình trạng mẹ và con trong quá trình điều trị.

KẾT LUẬN

Chỉ định điều trị dự phòng bằng các thuốc kháng HBV đường uống như lamivudine, telbivudine hoặc tenofovir cho người mẹ vào thai kỳ thứ 3 giúp giảm rõ rệt nguy cơ lây HBV từ phụ nữ có thai nhiễm HBV có tải lượng vi rút cao. Kết quả này góp phần làm giảm tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sơ sinh nói riêng và trong cộng đồng nói chung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2014). Hướng dẫn Chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan vi rút B. (Ban hành kèm theo Quyết định số 5448/QĐ-BYT, ngày 30/12/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế)
2. Lê Thị Lan Anh, Nguyễn Văn Bằng, Vũ Tường Vân và cs (2015). Tác dụng ngăn lây vi rút viêm gan B sang bào thai của tenofovir và lamivudine cuối thai kỳ ở thai phụ tải lượng vi rút máu cao, *Tạp chí Gan Mật Việt Nam*, số 32, tr 13 - 18.
3. Chen HL, Lee CN, Chang CH, et al (2015), Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother - to - infant transmission of hepatitis B virus, *Hepatology*. Aug; 62(2): 375 - 86.
4. Lok ASF, McMahon BJ (2015), *Chronic hepatitis B: Update of recommendations AASLD*, *Hepatology*, March.
5. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al (2016). Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load, *N Engl J Med*. Jun 16; 374 (24): 2324 - 34.
6. Pan CQ, Yi W, Liu M et al (2017). Lamivudine therapy during the second vs the third trimester for preventing transmission of chronic hepatitis B, *J Viral Hepat*. Mar; 24 (3): 246 - 252.
7. Piratvisuth T. (2013). Optimal management of HBV infection during pregnancy, *Liver international*, pp. 188 - 194.
8. Tan HH, Lui HF, Chow WC (2008). Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy, *Hepatol Int*, 2: 370 - 75.
9. WHO (2015). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, Geneva, March, 2015.
10. Yogeswarang K., S. Fung (2011). Chronic hepatitis B in pregnancy: unique challenges and opportunities, *The Korean J. of Hepatology* 17: 1 - 8.

PREVENTIVE TREATMENT OF MOTHER - TO - CHILD HBV TRANSMISSION

Summary

Vertical transmission from mother - to - child in Vietnam is the main way of HBV infection, so the risk of chronic infection is very high. If mother has HBeAg positive or HBV - DNA over 10^5 IU/mL, the risk of transmission to newborn is about 70 - 90%. Vertical transmission hap-

pens mainly in perinatal periode. Preventing treatment by the NAs like lamivudine, telbivudine or tenofovir in the 3rd trimester of pregnancy may help to reduce HBV transmission in newborn in pregnant women with high viral load.

Key words: HBV infection, vertical transmission, treatment, lamivudine, telbivudine, tenofovir.