

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm virus viêm gan B (VRVGB) là một vấn đề có tính chất toàn cầu. Khoảng 30% dân số trên thế giới tức 2 tỷ người bị nhiễm VRVGB, trong đó 350 triệu người là mang VRVGB mạn tính. Hàng năm, ước tính trên thế giới có khoảng 1 triệu người mang VRVGB mạn tính chết vì ung thư gan nguyên phát và xơ gan. Trong những vùng có tỷ lệ VRVGB lưu hành cao phương thức lây truyền dọc từ mẹ sang con là chủ yếu, có thể xảy ra trong tử cung, trong khi đẻ hoặc một thời gian ngắn sau khi đẻ. Nguy cơ nhiễm VRVGB mạn tính lên tới 70-90% nếu trẻ sinh ra từ các bà mẹ mang đồng thời hai kháng nguyên HBsAg và HBeAg, nhưng chỉ khoảng 20% nếu bà mẹ có HBeAg(-). Việt Nam ở khu vực có tỷ lệ lưu hành HBsAg cao nhất thế giới từ 10-25%. Năm 2006 thông tin về các tai biến sau tiêm phòng vắc xin ở Thành phố Hồ Chí Minh và Hà Tĩnh làm tỷ lệ trẻ được tiêm phòng mũi vắc xin VGB trong vòng 24 giờ đầu giảm xuống từ 67,0% năm 2006 xuống 24,0% năm 2007 và 22,0% năm 2008. Việc tiêm phòng muộn ở nhóm trẻ có nguy cơ cao này có thể là một trong những lý do ảnh hưởng đến hiệu quả của việc phòng bệnh viêm gan ở nước ta hiện nay. Thực tế đòi hỏi có những bằng chứng khoa học để nâng cao hiệu quả phòng bệnh viêm gan B ở nước ta. Đề tài nghiên cứu này được tiến hành nhằm các mục tiêu:

1. Mô tả hiện trạng nhiễm virus viêm gan B ngay sau sinh ở con của các bà mẹ có HBsAg(+) khi sinh.

2. Đánh giá mức độ đáp ứng miễn dịch chống virus viêm gan B của trẻ sơ sinh có mẹ HBsAg(+) sinh ra được tiêm phòng vắc xin viêm gan B.

3. Khảo sát mối liên quan giữa một số dấu ấn virus viêm gan B trong máu mẹ, máu cuống rốn với mức độ đáp ứng miễn dịch chống virus viêm gan B của trẻ sau tiêm phòng đủ 4 mũi vắc xin viêm gan B.

Những đóng góp mới của luận án

Đây là công trình nghiên cứu cơ bản về đánh giá đáp ứng tạo kháng thể đối với vắc xin phòng viêm gan B ở đối tượng trẻ con các

bà mẹ có HBsAg(+) khi sinh. Tìm ra được tỷ lệ nhiễm VRVGB ngay sau khi sinh ở trẻ có mẹ HBsAg(+). Tìm ra tỷ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch bảo vệ, tỷ lệ tiêm chủng thành công, tỷ lệ tiêm chủng thất bại, tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) ở thời điểm 12 tháng tuổi sau khi đã tiêm phòng vắc xin VGB theo phác đồ 4 mũi 0-1-2-11 tháng trong đó mũi vắc xin VGB sơ sinh được tiêm trong vòng 24 giờ đầu sau khi sinh. Mối liên quan giữa kết quả tiêm phòng với sự có mặt của các dấu ấn của VRVGB trong máu mẹ, máu cuống rốn.

Bố cục của luận án: Luận án gồm 131 trang: Đặt vấn đề 2 trang, Tổng quan: 36 trang, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 24 trang, Kết quả nghiên cứu: 30 trang, Bàn luận: 36 trang, Kết luận: 2 trang, Kiến nghị: 1 trang. Có 43 bảng, 8 biểu đồ, 6 hình minh họa, 142 tài liệu tham khảo trong đó có 25 tài liệu tiếng Việt, 117 tài liệu tiếng Anh. Phụ lục gồm có bản chấp thuận tham gia nghiên cứu, bệnh án nghiên cứu, danh sách bệnh nhân, danh sách xét nghiệm.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Virus viêm gan B

VRVGB là một virus có cấu trúc ADN sợi kép và có vỏ thuộc họ Hepadnaviridae, nhân lên ở trong gan và gây nên các rối loạn chức năng gan. HBsAg có ở trên bề mặt ngoài của hạt virus hoàn chỉnh (hạt Dane) và lưu hành trong máu dưới dạng các hạt hình ống hoặc hình cầu 22nm (hình 1.1). Nhân bên trong của virus có chứa HBcAg, HBeAg, phân tử ADN và một phần sợi kép và ADN polymeraza phụ thuộc ADN.

1.2. Dịch tễ học của nhiễm virus viêm gan B

Trên thế giới có gần 2 tỷ người nhiễm virus VGB, trong số đó có khoảng 350 triệu người mang virus mạn tính, chiếm 5% dân số thế giới. Hằng năm, khoảng 1 triệu người chết vì những hậu quả của tình trạng mang virus VGB mạn tính như xơ gan hoặc ung thư gan nguyên phát. Tỷ lệ người Việt Nam mang HBsAg từ 10-25% trong quần thể dân cư.

1.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch của vắc xin viêm gan B trên trẻ có mẹ mang HBsAg

1.3.1. Đối tượng tiêm vắc xin:

Trẻ sơ sinh non tháng và cân nặng <2000 gam có đáp ứng miễn dịch thấp với liều vắc xin VGB sơ sinh. Đối với những trẻ đẻ non và có cân nặng thấp, liều sơ sinh thường không được tính trong 3 liều tiêm đầy đủ của vắc xin VGB và lịch tiêm 4 mũi với mũi tiêm sơ sinh được xem là tối ưu và cho hiệu quả phòng bệnh tốt nhất.

1.3.2. Đường tiêm:

Vắc xin VGB thường được chỉ định tiêm bắp ở mặt trước bên cơ đùi hoặc cơ delta.

1.3.3. Tiêm đồng thời hoặc phối hợp với các vắc xin khác

Trẻ mới sinh khi tiêm phòng phải sử dụng loại vắc xin VGB đơn. Trong vắc xin VGB phối hợp chứa vắc xin DPT và Hib không được sử dụng cho trẻ sơ sinh. Các mũi tiêm sau có thể sử dụng vắc xin VGB phối hợp

1.3.4. Nhiệt độ bảo quản vắc xin

Nhiệt độ bảo quản vắc xin VGB giống với vắc xin DTP là từ 2-8⁰C và không được làm đông băng.

1.3.5. Lịch tiêm vắc xin

Mặc dù có rất nhiều lịch tiêm khác nhau đã được thực hiện nhưng vẫn không có xác nhận lịch tiêm nào là tốt nhất. Nghiên cứu phân tích hệ thống của Lee cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm VRVGB sau tiêm phòng với lịch tiêm khác nhau ở trẻ có mẹ mang HBsAg. Tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch bảo vệ sau khi kết thúc tiêm phòng không có sự khác biệt giữa các lịch tiêm phòng.

1.3.6. Thời điểm tiêm mũi vắc xin phòng viêm gan B sơ sinh

Theo khuyến cáo của Trung tâm kiểm soát bệnh tật Hoa kỳ (CDC) thì những trẻ sinh ra từ các bà mẹ mang HBsAg phải được tiêm phòng mũi vắc xin VGB sơ sinh cùng với HBIG càng sớm càng tốt, tốt nhất là trong vòng 12 giờ đầu sau sinh. Yếu tố quyết định hiệu quả bảo vệ là việc sử dụng mũi vắc xin VGB sơ sinh sớm.

1.3.7. Liều lượng vắc xin:

Các tác giả đều cho rằng tiêm liều lượng vắc xin VGB cao sẽ tạo ra được đáp ứng miễn dịch nhanh, mạnh và kéo dài chống lại quá trình lây nhiễm virus VGB. Các liều tiêm thấp không nên chỉ định cho các đối tượng phơi nhiễm với virus VGB như trẻ sinh ra từ các bà mẹ mang kháng nguyên HBsAg hoặc người mới nhiễm virus VGB qua các tổn thương trên da và niêm mạc.

1.3.8. Phối hợp với HBIg:

Theo quan điểm của TCYTTG thì đối với các bà mẹ mang HBsAg(+) việc tiêm phòng cho con bằng vắc xin VGB đơn thuần cũng có hiệu quả tương đương với tiêm phối hợp HBIg và vắc xin VGB. Tuy vậy trong một nghiên cứu phân tích hệ thống của Lee với chủ yếu là các bà mẹ có HBeAg(+) cho thấy việc phối hợp HBIg và vắc xin VGB làm giảm nguy cơ nhiễm VRVGB gần một nửa so với tiêm vắc xin đơn độc (OR= 0,52, 95% CI= 0,44-0,63). Trong nghiên cứu của Yang thì việc sử dụng HBIg phối hợp với vắc xin VGB không có hiệu quả rõ rệt trên nhóm trẻ có mẹ HBeAg(-).

1.3.9. Tình trạng nhiễm VRVGB ở mẹ

Tải lượng cao của VRVGB, HBV-DNA(+), HBeAg(+) trong máu mẹ là những yếu tố nguy cơ nhiễm VRVGB dù được tiêm phòng HBIg và vắc xin VGB của trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg.

1.3.10. Tình trạng lây truyền của VRVGB trong tử cung

Hầu hết việc lây truyền VRVGB từ mẹ sang con xảy ra khi chuyển dạ hoặc một thời gian ngắn sau chuyển dạ do vậy có thể ngăn chặn hiệu quả bằng các biện pháp miễn dịch như tiêm phòng HBIg và vắc xin VGB sau khi sinh. Tuy nhiên khoảng 2-5% số lây truyền này xảy ra ngay trong tử cung. Đây có thể là nguyên nhân của những trường hợp nhiễm VRVGB dù được tiêm phòng bằng HBIg và vắc xin VGB ngay sau khi đẻ.

1.3.11. Các biện pháp điều trị khi mang thai

Điều trị bằng HBIg: Nghiên cứu của Xu Q sử dụng HBIg liều 200UI cho thai phụ mang HBsAg từ tuần thứ 28, tiêm 3 mũi cách nhau 4 tuần làm giảm tỷ lệ HBeAg(+), HBV-DNA(+) ở máu cuống rốn ngay sau khi sinh ở nhóm điều trị so với nhóm đối chứng. Trong nghiên cứu của Xiao Trung Quốc HBIg làm giảm tỷ lệ lây truyền VRVGB từ mẹ sang con trên trẻ có mẹ HBeAg(+) nhưng không có tác dụng rõ rệt trên trẻ có mẹ HBeAg(-). Trong nghiên cứu của Shi thấy việc sử dụng HBIg vào các tháng cuối của thai kỳ hiệu quả và an toàn trong việc hạn chế lây truyền VRVGB từ mẹ sang con.

Điều trị bằng các thuốc kháng virus: Một số tác giả đưa ra phác đồ gợi ý cho việc dùng thuốc kháng virus ở tuần thứ 28 -32. Ngưỡng điều trị khi người mẹ có HBV - DNA > 10⁶ copies/ml có thể giảm xuống nếu đưa trẻ trước nhiễm VRVGB. Tuy nhiên, hiện nay không có khuyến cáo chính thức nào trong việc sử dụng HBIg hoặc các thuốc kháng virus trong giai đoạn có thai.

1.3.12. Đột biến virus viêm gan B

Sử dụng kỹ thuật kháng thể đơn dòng để phân tích cấu trúc của HBsAg cho thấy epitope “a” hoặc bị che phủ hoặc bị mất đi. Giải trình tự HBV-DNA phát hiện thấy đột biến trong chuỗi mã hóa cho epitope “a”. Ở vị trí amino axit 145 arginin thay thế cho glycin (G145R). Vùng có hiện tượng đột biến xảy ra là một quyết định kháng nguyên rất quan trọng để kháng thể có thể kết hợp với kháng nguyên, nên virus đột biến không bị trung hòa bởi kháng thể đặc hiệu tạo ra sau tiêm phòng vắc xin VGB.

1.4. Hiệu quả của việc tiêm phòng vắc xin viêm gan B rộng rãi trong chương trình tiêm chủng mở rộng

Chương trình tiêm chủng viêm gan B quốc gia được thực hiện ở Đài Loan năm 1984 đã giảm tỷ lệ mang virus ở trẻ 6 tuổi từ 10,5% năm 1989 xuống 1,7% năm 1999. Tại Hàn Quốc, tỷ lệ người mang HBsAg giảm từ 10% năm 1980 xuống 3,8% năm 2007. Ở Thái Lan, trước khi tiêm chủng rộng rãi, tỷ lệ HBsAg(+) là 8,2% ở người hiến máu. Năm 2004, sau 12 năm thực hiện tiêm chủng rộng rãi, tỷ lệ này giảm xuống còn 4,0%. Ở Việt Nam tiêm phòng VGB được đưa vào chương trình TCMR từ 2003 đã làm tăng diện bao phủ của tiêm chủng từ dưới 20,0% năm 2000 lên hơn 90,0% vào năm 2005.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm thời gian đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Địa điểm nghiên cứu:

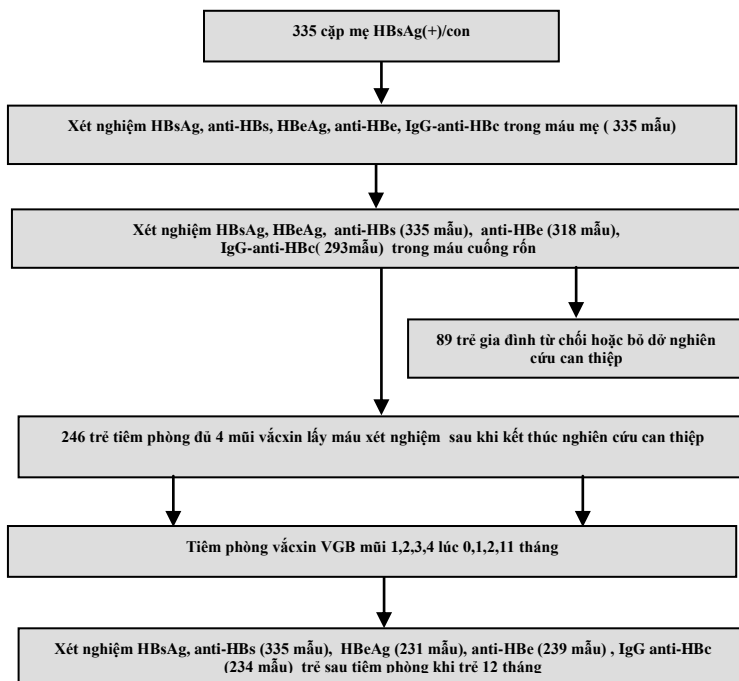
Lấy mẫu cặp mẹ/con ngay khi sinh: bệnh viện E Hà Nội, bệnh viện Phụ sản Hà Nội, Nhà hộ sinh quận Hai Bà Trưng Hà Nội, bệnh viện Bạch Mai Hà Nội, bệnh viện Phụ sản Thái Bình. Tiêm phòng mũi 2, mũi 3, mũi 4 và lấy máu sau 12 tháng: tại bộ môn Miễn dịch-Sinh lý bệnh ĐHYHN, khoa Nhi- Bệnh viện Bạch Mai, khoa Vi sinh - Bệnh viện E, trạm Y tế xã phường thành phố Thái Bình

2.1.2. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 12-2006 đến 12-2010.

2.1.3. Đối tượng nghiên cứu:

Phụ nữ có thai: tổng cộng có 335 bà mẹ được chọn vào nghiên cứu từ tháng 12-2006 đến 12-2009 tại Hà Nội và Thái Bình.

Trẻ sơ sinh: 335/335 trẻ sơ sinh con của các bà mẹ có HBsAg(+) có lấy máu cuống rốn, được chọn vào nghiên cứu cắt ngang đánh giá tỷ lệ lây truyền VRVGB từ mẹ sang con ngay sau sinh. Có 246 trẻ tham gia đầy đủ vào nghiên cứu can thiệp bằng tiêm phòng vắc xin VGB theo phác đồ 0-1-2-11 tháng trong đó mũi vắc xin VGB sơ sinh được tiêm trong vòng 24 giờ đầu.



Sơ đồ nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Đề tài được thực hiện bởi hai nghiên cứu liên tiếp nhau:
 1.Nghiên cứu cắt ngang quan sát mô tả đánh giá tỷ lệ lây truyền VRVGB từ mẹ sang con ngay sau khi sinh
 2.Nghiên cứu can thiệp tại cộng đồng sử dụng nghiên cứu đối chứng trước sau bằng tiêm vắc xin phòng VGB cho trẻ có mẹ mang HBsAg khi sinh theo lịch tiêm 0-1-2-11 tháng và đánh giá hiệu quả sau tiêm phòng.

2.3. Vật liệu máy móc trang thiết bị nghiên cứu

2.3.1. Vật liệu nghiên cứu

Vắcxin Engerix B, bệnh án nghiên cứu.

2.3.2. Máy móc trang thiết bị nghiên cứu

-Dàn máy ELISA của BIO-RAD được trang bị tại Labo Miễn dịch- Trường Đại học Y Hà nội.

-Tủ lạnh sâu -20°C để giữ mẫu

2.4. Xử lý số liệu

- Phân loại kết quả sau tiêm phòng khi trẻ 12 tháng tuổi:

+ Trẻ có VRVGB là trẻ có xét nghiệm HBsAg(+).

+ Trẻ không có VRVGB là trẻ có xét nghiệm HBsAg(-).

+ Trẻ tiêm chủng thành công là trẻ có xét nghiệm HBsAg(-) và định lượng kháng thể anti-HBs $\geq 10\text{mUI/ml}$.

+ Trẻ tiêm chủng thất bại là trẻ có xét nghiệm HBsAg(+) hoặc xét nghiệm HBsAg(-) nhưng anti-HBs $< 10\text{mUI/ml}$.

+ Trẻ có đáp ứng miễn dịch dưới ngưỡng bảo vệ là trẻ có kháng thể $0 \leq \text{anti-HBs} < 10\text{mUI/ml}$.

+ Trẻ có đáp ứng miễn dịch yếu là trẻ có kháng thể $10\text{mUI/ml} \leq \text{anti-HBs} \leq 100\text{mUI/ml}$.

+ Trẻ có đáp ứng miễn dịch tốt là trẻ có kháng thể anti-HBs $\geq 100\text{mUI/ml}$.

- Sử dụng phần mềm thống kê SPSS trong Windows phiên bản 10.01.

2.5. Hạn chế sai số

- Chỉ có một nhóm nghiên cứu duy nhất tiến hành nghiên cứu tại một cơ sở lấy số liệu.

- Các nhóm nghiên cứu được tập huấn chung trước khi nghiên cứu và chịu sự giám sát chung của ban chủ nhiệm đề tài.

- Tất cả các bệnh phẩm đều được xét nghiệm tại khoa Miễn dịch- Sinh lý bệnh Đại học Y Hà nội. Máy móc, dụng cụ, trang thiết bị nghiên cứu được chuẩn hóa theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế và tiêu chuẩn quốc tế.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Tổng cộng có 335 bà mẹ được chọn vào nghiên cứu từ tháng 12-2006 đến 12-2009. Trong đó Viện E Hà Nội: 73 sản phụ, Phụ sản Hà Nội: 44 sản phụ, nhà hộ sinh quận Hai Bà Trưng: 58 sản phụ, Bạch Mai 98 sản phụ, Phụ sản Thái Bình 62 sản phụ.

Độ tuổi của các bà mẹ tham gia nghiên cứu từ 19-40 tuổi trong đó: ≤ 25 tuổi: 96 bà mẹ (28,7%), 26-30 tuổi: 164 bà mẹ (49,0%), 31-35 tuổi: 62 bà mẹ (18,5%), ≥ 36 tuổi: 13 bà mẹ (3,9%).

Trọng lượng trung bình của 335 trẻ là $3148 \pm 389,45$ gam. Trẻ nhẹ nhất 2500 gam nặng nhất 4900 gam. Trong đó:

- Trọng lượng từ 2500-3000g: 41,2% (138/335 trẻ)
- Trọng lượng từ 3001- 3500g: 44,2% (148/335 trẻ)
- Trọng lượng ≥ 3501 gam 14,6% (49/335 trẻ)

Có 246 trẻ tham gia đầy đủ vào nghiên cứu can thiệp tiêm phòng vắc xin VGB trong đó 107 trẻ được tiêm phòng trước 12 giờ và 139 trẻ tiêm phòng sau 12 giờ nhưng trước 24 giờ.

3.2. Hiện trạng nhiễm VRVGB của trẻ ngay sau khi sinh

3.2.1. Tỷ lệ các dấu ấn VRVGB trong máu mẹ

Tất cả các bà mẹ trong nghiên cứu đều có HBsAg(+) (335/335), không trường hợp nào có anti-HBs (0/335), 32,8% (110/335) có HBeAg(+), 55,2% (185/335) có anti-HBe(+), 70,4% (236/335) có IgG-anti-HBc(+).

3.2.2. Tỷ lệ các dấu ấn VRVGB trong máu cuống rốn con

Tình trạng nhiễm VRVGB ở trẻ ngay sau khi sinh được xác định bằng sự có mặt của các dấu ấn HBsAg, HBeAg trong máu cuống rốn. Trong máu cuống rốn tỷ lệ HBsAg(+) là 61,5% (206/335), tỷ lệ HBeAg(+) là 13,7% (46/335), không có trường hợp nào có kháng thể anti-HBs (0/335).

3.2.3. Liên quan giữa sự có mặt của các dấu ấn VRVGB trong máu cuống rốn con với sự hiện diện của chúng trong máu mẹ

Bảng 3.1: Mối liên quan giữa sự xuất hiện HBsAg trong máu cuống rốn con với sự hiện diện của HBsAg trong máu mẹ

Máu cuống rốn con \ Máu mẹ	HBsAg(+)		HBsAg(-)		OR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBsAg(+)	84	76,4	26	23,6	2,7	<0,001
HBsAg(-)	122	54,2	103	45,8		
Tổng số	206	61,5	129	38,5	1,6-4,5	

Tỷ lệ HBsAg(+) trong máu cuống rốn con các bà mẹ có đồng thời HBsAg(+) và HBeAg(+) là 76,4% cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ HBsAg(+) trong máu cuống rốn con của các bà mẹ có HBsAg(+) và HBeAg(-) là 54,2% ($p < 0,001$). Trẻ con các bà mẹ có mang đồng thời HBsAg(+) và HBeAg(+) có nguy cơ nhiễm VRVGB lúc sinh cao gấp 2,7 lần trẻ con các bà mẹ HBsAg(+) nhưng HBeAg(-).

3.3. Hiệu quả tiêm phòng vắc xin viêm gan B trên trẻ có mẹ mang HBsAg

Bảng 3.2: Kết quả tiêm phòng và nồng độ kháng thể anti-HBs lúc 12 tháng tuổi

Trẻ HBsAg(+)	Trẻ HBsAg (-)			Tổng
	NĐKT < 10 mIU/ml	$10 \leq$ NĐKT < 100 mUI/l	NĐKT \geq 100 mIU/ml	
17 trẻ (6,9%)	14 trẻ (5,7%)	122 trẻ (49,6%)	93 trẻ (37,8%)	246 trẻ (100%)
Tiêm chủng thất bại 31 trẻ (12,6%)	Tiêm chủng thành công 215 trẻ (87,4%)			246 trẻ (100%)

Sau tiêm phòng 6,9% trẻ vẫn có HBsAg(+), 5,7% trẻ không có đáp ứng miễn dịch bảo vệ dù HBsAg(-). Như vậy tỷ lệ trẻ tiêm chủng thất bại trong nghiên cứu này [bao gồm số trẻ có HBsAg(+) và trẻ có HBsAg(-) nhưng nồng độ kháng thể < 10 mUI/ml] sau tiêm phòng là 12,6% (31/246). Có 87,4% (215/246) trẻ tiêm chủng thành công có đáp ứng miễn dịch bảo vệ và HBsAg(-), trong đó số có đáp ứng miễn dịch

yếu với nồng độ kháng thể 10-100 mUI/ml là 49,6%, số có đáp ứng miễn dịch tốt với nồng độ kháng thể >100 mUI/ml là 37,8%.

3.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả tiêm phòng

3.4.1. Các dấu ấn của VRVGB trong máu mẹ khi sinh con

Bảng 3.3: Mối liên quan giữa tình trạng có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của HBeAg trong máu mẹ

HBsAg con lúc 12 tháng HBeAg mẹ	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBsAg(+)	14	17,9	64	82,1	10,0 2,9-33,9	<0,001
HBsAg(-)	3	1,8	165	98,2		
Tổng số	17	6,9	229	93,1		

Tỷ lệ HBsAg(+) lúc 12 tháng tuổi ở nhóm có HBeAg(+) trong máu mẹ là 17,9% cao hơn rõ rệt so với nhóm mẹ có HBeAg(-) là 1,8% ($p<0,001$). Nguy cơ tương đối nhiễm VRVGB lúc 12 tháng tuổi ở trẻ có HBeAg(+) trong máu mẹ gấp 10 lần nhóm có mẹ HBeAg(-), (RR=10; 95% CI=2,9-33,9).

Bảng 3.4: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng HBeAg ở mẹ

Hiệu quả HBeAg máu mẹ	Thất bại		Thành công		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBsAg(+)	21	26,9	57	73,1	4,5 2,2-9,1	<0,001
HBsAg(-)	10	6,0	158	94,0		
Tổng số	31	12,6	215	87,4		

Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở nhóm trẻ có mẹ HBsAg(+), HBeAg(+) là 26,9% (21/78) cao hơn nhóm trẻ có mẹ HBsAg(+), HBeAg(-) là 6,0% (10/168) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$). Nguy cơ tương đối tiêm chủng thất bại ở nhóm có mẹ mang HBeAg(+)/HBsAg(+) cao gấp 4,5 lần nhóm có mẹ mang HBeAg(-)/HBsAg(+), (RR=4,5; 95% CI=2,2-9,1).

Bảng 3.5: Mối liên quan giữa tình trạng có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của anti-HBe trong máu mẹ

HBsAg con 12 tháng Anti-HBe mẹ	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
Anti-HBe(+)	2	1,5	130	98,5	0,11 0,027-0,49	<0,001
Anti-HBe(-)	15	13,2	99	86,8		
Tổng số	17	6,9	229	93,1		

Tỷ lệ HBsAg(+) lúc 12 tháng tuổi ở nhóm trẻ mẹ có anti-HBe(+) khi sinh là 1,5% (2/132) thấp hơn rõ rệt so với nhóm trẻ mẹ có anti-HBe(-) khi sinh là 13,4% (15/114) ($p < 0,001$). Nguy cơ tương đối nhiễm VRVGB lúc 12 tháng tuổi ở trẻ có anti-HBe(+) trong máu mẹ giảm 9 lần so với nhóm trẻ có anti-HBe(-) trong máu mẹ. (RR= 0,11; 95% CI= 0,027-0,49).

Bảng 3.6: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng anti-HBe ở mẹ

Hiệu quả Anti-HBe mẹ	Thất bại		Thành công		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
Anti-HBe(+)	11	8,3	121	91,7	0,48 0,24-0,95	<0,05
Anti-HBe(-)	20	17,5	94	82,5		
Tổng số	31	12,6	215	87,4		

Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở nhóm có mẹ HBsAg(+), anti-HBe(+) là 8,3% (11/132) thấp hơn nhóm có mẹ HBsAg(+), anti-HBe(-) là 17,5% (20/114) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nguy cơ tương đối tiêm chủng thất bại ở nhóm mẹ có anti-HBe(+) giảm hơn 2 lần nhóm mẹ có anti-HBe(-). (RR= 0,48; 95% CI= 0,24-0,95).

3.4.2. Các dấu ấn của VRVGB trong máu cuống rốn

Bảng 3.7: Mối liên quan giữa tình trạng có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của HBsAg trong máu cuống rốn

HBsAg con lúc 12 tháng HBsAg rốn	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBsAg(+)	16	11,8	120	88,2	12,9 1,7-96,0	<0,01
HBsAg(-)	1	0,9	109	99,1		
Tổng số	17	6,9	229	93,1		

Tỷ lệ HBsAg(+) lúc 12 tháng tuổi ở nhóm có HBsAg(+) trong máu cuống rốn là 11,8% cao hơn rõ rệt so với nhóm HBsAg(-) trong máu cuống rốn là 0,9% ($p < 0,01$). Nguy cơ tương đối nhiễm VRVGB lúc 12 tháng tuổi ở trẻ có HBsAg(+) trong máu cuống rốn gấp 12,9 lần nhóm HBsAg(-) trong máu cuống rốn, (RR= 12,9; 95% CI= 1,7-96)

Bảng 3.8: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng HBsAg trong máu cuống rốn con lúc sinh

Hiệu quả HBsAg máu cuống rốn	Thất bại		Thành công		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBsAg(+)	29	21,3	107	78,7	11,7 2,86-48,07	<0,001
HBsAg(-)	2	1,8	108	98,2		
Tổng số	31	12,6	215	87,4		

Tỷ lệ tiêm chủng thất bại trong nhóm trẻ có HBsAg(+) trong máu cuống rốn khi sinh là 21,3% (29/136) cao hơn rất nhiều so với nhóm trẻ có HBsAg(-) trong máu cuống rốn khi sinh là 1,8% (2/110) ($p < 0,001$). Nguy cơ tương đối tiêm chủng thất bại ở nhóm trẻ có HBsAg(+) trong máu cuống rốn cao gấp 11,7 lần nhóm trẻ có HBsAg(-) trong máu cuống rốn (RR= 11,7; 95% CI= 2,86-48,07).

Bảng 3.9: Mối liên quan giữa tình trạng có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của HBeAg trong máu cuống rốn

HBsAg con lúc 12 tháng HBeAg rốn	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	P
	n	%	n	%		
HBeAg(+)	8	25,8	23	74,2	6,2	<0,001
HBeAg(-)	9	4,2	206	95,8		
Tổng số	17	7,0	229	95,1	2,6-14,8	

Tỷ lệ HBsAg(+) lúc 12 tháng tuổi ở nhóm có HBeAg(+) trong máu cuống rốn là 25,8% cao hơn rõ rệt so với nhóm HBeAg(-) trong máu cuống rốn là 4,2% ($p < 0,001$). Nguy cơ tương đối nhiễm VRVGB lúc 12 tháng tuổi ở nhóm có HBeAg(+) trong máu cuống rốn gấp 6,2 lần so với nhóm có HBeAg(-) trong máu cuống rốn, (RR= 6,2; 95% CI= 2,6-14,8).

Bảng 3.10: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng HBeAg trong máu cuống rốn con lúc sinh

Hiệu quả HBeAg máu cuống rốn	Thất bại		Thành công		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBeAg(+)	10	32,3	21	67,7	3,3 1,7-6,3	<0,001
HBeAg(-)	21	9,8	194	90,2		
Tổng số	31	12,6	215	87,4		

Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở nhóm trẻ có HBeAg(+) trong máu cuống rốn là 32,3% (10/31) cao hơn nhóm trẻ có HBeAg(-) trong máu cuống rốn là 9,8% (21/215) một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Nguy cơ tương đối thất bại sau tiêm phòng ở nhóm trẻ có HBeAg(+) trong máu cuống rốn cao gấp 3,3 lần so với nhóm trẻ có HBeAg(-) trong máu cuống rốn (RR= 3,3; 95% CI= 1,7-6,3).

Bảng 3.11: Mối liên quan giữa tình trạng có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của anti-HBe trong máu cuống rốn

HBsAg con lúc 12 tháng Anti-HBe máu cuống rốn	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
Anti-HBe(+)	2	1,6	120	98,4	0,14 0,03-0,59	<0,01
Anti-HBe(-)	13	12,0	95	88,0		
Tổng số	15	6,5	215	93,5		

Có 230/246 trẻ xét nghiệm cả anti-HBe trong máu cuống rốn khi sinh và HBsAg lúc 12 tháng sau tiêm phòng. Tỷ lệ HBsAg(+) lúc 12 tháng tuổi ở nhóm trẻ có anti-HBe (+) trong máu cuống rốn là 1,6% (2/122) thấp hơn nhóm có anti-HBe(-) trong máu cuống rốn là 12,0% (13/108) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nguy cơ tương đối có VRVGB sau tiêm phòng ở nhóm trẻ có anti-HBe(+) trong máu cuống rốn giảm đi hơn 7 lần so với nhóm trẻ có anti-HBe(-) trong máu cuống rốn, (RR= 0,14; 95% CI= 0,03-0,59).

Bảng 3.12: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng anti-HBe trong máu cuống rốn

Hiệu quả Anti-HBe máu cuống rốn	Thất bại		Thành công		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
Anti-HBe(+)	10	8,2	112	91,8	0,47 0,23-0,96	<0,05
Anti-HBe(-)	19	17,6	89	82,4		
Tổng số	29	12,6	201	87,4		

Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở nhóm trẻ có anti-HBe(+) trong máu cuống rốn là 8,2% (10/132) thấp hơn ở nhóm trẻ có anti-HBe(-) trong máu cuống rốn là 17,6% (19/108), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nguy cơ tương đối tiêm chủng thất bại ở nhóm trẻ có anti-HBe(+) trong máu cuống rốn giảm đi hơn 2 lần so với nhóm trẻ có anti-HBe(-) trong máu cuống rốn, (RR= 0,47; 95% CI= 0,23-0,96).

3.4.3. Thời điểm tiêm phòng vắc xin viêm gan B

Bảng 3.13: So sánh tỷ lệ có VRVGB lúc 12 tháng ở 2 nhóm tiêm phòng

HBsAg con lúc 12 tháng Thời điểm tiêm VGB1	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR	p
	n	%	n	%	95% CI	
≥ 12h	7	6,5	100	93,5	0,9	0,842
<12h	10	7,2	129	92,8		
Tổng số	17	6,9	229	93,1	0,36-2,3	

Tỷ lệ nhiễm VRVGB lúc 12 tháng ở nhóm tiêm phòng sớm là 7,2% nhóm tiêm muộn là 6,5%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, (RR= 0,9; 95% CI= 0,36-2,3).

Bảng 3.14: So sánh nồng độ kháng thể trung bình giữa hai nhóm tiêm chủng sớm và muộn

Nhóm	Số trẻ	Nồng độ kháng thể trung bình (\bar{X}) (mUI/ml)	Độ lệch chuẩn SD (mUI/ml)	p
Sau 12h	107	92,2	64,43	p>0,05
Trước 12h	139	80,5	57,44	

Nồng độ kháng thể trung bình giữa hai nhóm tiêm chủng sớm và muộn không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.4.4. Các yếu tố khác

Bảng 3.15: Liên quan giữa tình trạng có VRVGB sau tiêm phòng và kiểu đẻ

Con sau tiêm	HBsAg(+)		HBsAg(-)		p
	n	%	n	%	
Đẻ đường dưới	15	8,4	164	91,6	>0,05
Mổ đẻ	2	3,0	65	97,0	
Tổng	17	6,9	229	93,1	

Tỷ lệ có VRVGB sau tiêm phòng ở nhóm đẻ đường dưới là 8,4% cao hơn nhóm mổ đẻ là 3,0%. Tuy vậy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Chương 4 BÀN LUẬN

4.2. Hiện trạng nhiễm VRVGB ở trẻ ngay sau khi sinh

4.2.1. Tỷ lệ các dấu ấn của VRVGB trong máu mẹ

HBsAg: Tất cả các bà mẹ được chọn vào trong nghiên cứu của chúng tôi đều có xét nghiệm HBsAg(+).

Anti- HBs: Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các trường hợp mẹ có HBsAg(+) đều có anti-HBs(-).

4.2.2. Tỷ lệ các dấu ấn của VRVGB trong máu cuống rốn

HBsAg

Tỷ lệ HBsAg(+) trong máu cuống rốn trong nghiên cứu này là 61,5%. Tỷ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân, trên 226 cặp mẹ con có 186 trẻ có HBsAg(+) trong máu cuống rốn chiếm tỷ lệ 45,2%. Trong nghiên cứu của Nguyễn Tuyết Nga tỷ lệ này còn thấp hơn rất nhiều, trên 254 cặp mẹ con, tác giả nhận thấy chỉ có 18,75% trường hợp trong máu rốn của trẻ sơ sinh có HBsAg(+), trong nghiên cứu của Đinh Thị Bình tỷ lệ này là 23,6% (33/140). Nhưng trong nghiên cứu của Đỗ Tuấn Đạt cho một tỷ lệ tương tự HBsAg(+) trong máu cuống rốn của trẻ có mẹ mang HBsAg(+) 58,3% (35/65). Sự khác biệt về tỷ lệ HBsAg(+) trong máu cuống rốn ở các nghiên cứu có thể liên quan đến độ nhạy của kỹ thuật, tải lượng của virus, kèm theo là tỷ lệ lưu hành của HBsAg cũng như đường truyền nào đóng vai trò chủ yếu ở nơi mà các nghiên cứu tiến hành.

HBeAg

Tỷ lệ HBeAg(+) trong máu cuống rốn trong nghiên cứu này là 13,7% (46/335). Kết quả thấp hơn các nghiên cứu của Đỗ Tuấn Đạt là 27,7% (18/65), Vũ Thị Tường Vân là 24,2% (99/412), Tse ở Hồng Kông Trung Quốc là 25,5% (35/137), nhưng tương tự như nghiên cứu của Đinh Thị Bình ở Hà Nội là 17,1% (24/140). Người ta cho rằng HBeAg có thể dễ dàng qua được bánh rau hơn là HBsAg do có kích thước nhỏ hơn và không bị ngưng kết.

4.2.3. Liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu cuống rốn với sự hiện diện của chúng trong máu mẹ

Sự xuất hiện của HBsAg trong máu cuống rốn

Qua kết quả nghiên cứu trong bảng 3.1 cho thấy tỷ lệ máu cuống rốn có HBsAg(+) ở trẻ con các bà mẹ có đồng thời HBeAg(+)/HBsAg(+) là 76,4% cao hơn trẻ có mẹ HBeAg(-)/HBsAg(+) là 54,2%. Sự khác biệt về tỷ lệ HBsAg(+) ở hai nhóm này rất lớn với OR= 2,7 cho thấy nguy cơ xuất hiện HBsAg trong máu cuống rốn ở trẻ có mẹ HBeAg(+)/HBsAg(+) cao gấp 2,7 lần so với trẻ có mẹ HBeAg (-) /HBsAg(+). Chỉ số này trong nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân lên đến 71 lần.

4.3. Hiệu quả tiêm phòng vắc xin viêm gan B trên trẻ có mẹ mang HBsAg

Theo bảng 3.2 sau khi tiêm phòng chỉ có 17 trẻ (6,9%) có HBsAg(+). Như vậy 93,1% trẻ sau tiêm phòng không nhiễm VRVGB trong đó 5,7% có kháng thể <10 mUI/ml, 49,6% có kháng thể 10-100 mUI/ml, 37,8% có kháng thể >100mUI/ml. Kết quả tiêm chủng trong nghiên cứu của chúng tôi tốt hơn nghiên cứu của Đỗ Tuấn Đạt với tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) sau tiêm phòng là 18,0% (11/61), tỷ lệ trẻ có HBsAg(-) sau tiêm phòng là 82%. Nguyên nhân có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi trẻ được tiêm phòng mũi vắc xin sơ sinh sớm, lịch tiêm 4 mũi. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoài Thu ở 32 trẻ có mẹ mang HBsAg(+), sau tiêm phòng tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) là 15,6% (5/32), Tỷ lệ trẻ có kháng thể dưới 10 mUI/ml là 43,8% (14/32), tỷ lệ có kháng thể từ 10-100 mUI/ml là 25,0% (8/32), tỷ lệ có kháng thể từ 101-500 mUI/ml là 25,0% (8/32), trên 500 mUI/ml là 6,2% (2/32). Giá trị kháng thể anti-HBs có được sau tiêm chủng thấp nhất là 20mUI/ml, cao nhất là 550mUI/ml. Trong nghiên cứu này 32 bệnh nhân sau khi sinh tại Bệnh viện Đại học Y dược Huế được tiêm chủng theo lịch tiêm của xã phường không có can thiệp gì khác do vậy mũi VGB1 có thể không được thực hiện trong vòng 24 giờ đầu sau sinh nên tỷ lệ HBsAg(+) sau tiêm phòng rất cao. Kết quả định lượng kháng thể được tiến hành 30 ngày sau mũi tiêm thứ hai khi hệ

thông miễn dịch trẻ chưa có đủ thời gian sinh kháng thể anti-HBs nên tỷ lệ trẻ có kháng thể <10 mUI/ml cũng rất cao tới 43,7%. Trong nghiên cứu của chúng tôi việc mũi VGB1 được tiêm phòng trong vòng 24 giờ đầu và lịch tiêm 4 mũi vắc xin có thể là nguyên nhân làm hạn chế tỷ lệ trẻ có VRVGB sau tiêm phòng và kích thích tạo kháng thể tốt hơn.

4.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng vắc xin viêm gan B ở trẻ có mẹ mang HBsAg

4.4.1. Liên quan giữa đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng và các dấu ấn VRVGB trong máu mẹ

HBeAg trong máu mẹ

Tỷ lệ HBsAg(+) lúc 12 tháng tuổi ở nhóm có HBeAg(+) trong máu mẹ là 17,9% cao hơn rõ rệt so với nhóm mẹ có HBeAg(-) là 1,8% ($p<0,001$). Nguy cơ tương đối nhiễm VRVGB lúc 12 tháng tuổi ở trẻ có mẹ HBeAg(+) gấp 10 lần nhóm có mẹ HBeAg(-) ($RR=10$; 95% $CI=2,9-33,9$) (bảng 3.3). Theo bảng 3.4 tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở nhóm trẻ có mẹ HBeAg(+) là 26,9% cao hơn ở nhóm có mẹ HBeAg(-) là 6,0%, sự khác biệt về tỷ lệ thất bại giữa hai nhóm có mẹ mang HBeAg(+) và mẹ có HBeAg(-) là rất lớn với $RR= 4,5$; 95% $CI= 2,2-9,1$. Nguy cơ tương đối thất bại sau tiêm phòng ở nhóm mẹ có HBeAg(+) gấp 4,5 lần nhóm mẹ có HBeAg (-). Như vậy sự tồn tại của HBeAg(+) trong máu mẹ là yếu tố dự đoán kết quả thất bại sau tiêm phòng vắc xin VGB trên trẻ có nguy cơ cao. Một trong yếu tố liên quan đến thất bại sau tiêm phòng ở trẻ có mẹ mang HBsAg(+) thường thấy trong các nghiên cứu là sự có mặt của kháng nguyên HBeAg. Nghiên cứu của Đỗ Tuấn Đạt cho thấy 43,5% (10/23) trẻ sinh ra từ mẹ đồng thời có HBeAg(+)/HBsAg(+) vẫn có HBsAg(+) sau tiêm phòng trong khi chỉ có 2,6% (1/38) trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBeAg(-)/ HBsAg(+) có HBsAg(+) sau tiêm phòng. Nguy cơ tương đối có HBsAg(+) sau tiêm phòng ở nhóm trẻ có mẹ mang đồng thời HBeAg(+)/HBsAg(+) cao gấp 16,5 lần so với nhóm trẻ có mẹ mang HBsAg(+) đơn thuần ($RR= 16,5$; 95% $CI: 2,3-120,8$). Trong các nghiên cứu của và Zou H và Tse K tất cả trẻ có HBsAg(+) sau tiêm phòng đều có mẹ mang HBeAg(+). Trong nghiên cứu của Singh

AE tỷ lệ HBsAg(+) sau tiêm phòng cũng cao hơn rõ rệt ở nhóm có mẹ HBeAg(+) và có tải lượng virus cao.

Anti-HBe trong máu mẹ

Theo bảng 3.5 tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) sau tiêm phòng ở nhóm mẹ có anti-HBe(+) là 1,5% thấp hơn rõ rệt ở nhóm mẹ có anti-HBe(-) 13,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nguy cơ tương đối nhiễm VRVGB lúc 12 tháng tuổi ở trẻ có anti-HBe(+) trong máu mẹ giảm 9 lần nhóm có mẹ anti-HBe(-) (RR=0,11; 95% CI= 0,027-0,49). Kháng thể anti-HBe làm hạn chế lây truyền VRVGB từ mẹ sang con ở những trường hợp tiêm phòng VGB. Theo bảng 3.6 tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở nhóm trẻ có mẹ anti-HBe(+) là 8,3% thấp hơn ở nhóm có mẹ anti-HBe(-) là 17,5% sự khác biệt về tỷ lệ thất bại giữa hai nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nguy cơ tương đối thất bại sau tiêm phòng ở nhóm mẹ có anti-HBe(+) giảm đi hơn 2 lần so với nhóm mẹ có anti-HBe(-), (RR=0,48; 95% CI= 0,24-0,95). Như vậy kháng thể anti-HBe không những làm hạn chế tỷ lệ có VRVGB sau tiêm phòng mà còn làm giảm cả tỷ lệ trẻ có đáp ứng kháng thể dưới mức bảo vệ ở trẻ có nguy cơ cao. Nguyên nhân là do kháng thể anti HBe có thể truyền từ mẹ sang con và trung hòa kháng nguyên của VRVGB. Trong nghiên cứu của Soleimani Amiri MJ cũng thấy tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) sau tiêm phòng (lúc 12-15 tháng tuổi) là 1,5% (3/201) ở nhóm trẻ có mẹ anti-HBe(+) thấp hơn rõ rệt so với nhóm mẹ có anti-HBe(-), HBeAg(+) là 17,6% (6/34) $p=0,0001$.

4.4.2. Liên quan giữa đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng và các dấu ấn VRVGB trong máu cuống rốn

HBsAg trong máu cuống rốn

Theo bảng 3.7 tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) sau tiêm phòng ở nhóm trẻ có HBsAg(+) trong máu cuống rốn là 11,8 % (16/136) cao hơn ở nhóm trẻ có HBsAg(-) trong máu cuống rốn là 0,9% (1/110). Sự khác biệt về tỷ lệ HBsAg(+) sau tiêm phòng giữa hai nhóm là rất lớn

với $RR=12,9$; $95\% CI=1,7-96,0$, $p < 0,01$. Nguy cơ tương đối nhiễm VRVGB lúc 12 tháng tuổi ở trẻ có HBsAg(+) trong máu cuống rốn cao gấp 12,9 lần nhóm trẻ có HBsAg(-) trong máu cuống rốn. Theo bảng 3.8 tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở nhóm trẻ có HBsAg(+) trong máu cuống rốn là 21,3% (29/136) cao hơn ở nhóm có HBsAg(-) trong máu cuống rốn 1,8% (2/110). Sự khác biệt về tỷ lệ thất bại ở hai nhóm rất lớn với $RR=11,7$ ($95\% CI=2,86-48,07$). Nguy cơ tương đối tiêm chủng thất bại ở nhóm HBsAg(+) trong máu cuống rốn gấp 11,7 lần nhóm có HBsAg(-) trong máu cuống rốn. Trong nghiên cứu của Tse 50% (3/6) trẻ có HBsAg(+) trong máu cuống rốn ngay sau khi sinh có HBsAg(+) sau khi kết thúc tiêm phòng trong khi không có trẻ nào ở nhóm 131 trẻ có HBsAg(-) trong máu cuống rốn ngay sau khi sinh có HBsAg(+) sau khi kết thúc tiêm phòng. Trong nghiên cứu của Đỗ Tuấn Đạt 33,3% (11/33) trẻ có HBV-DNA(+) trong máu cuống rốn sau khi sinh có HBsAg(+) sau tiêm phòng trong khi không có trẻ nào có HBsAg(+) sau tiêm phòng ở nhóm 28 trẻ có HBV-DNA(-) trong máu cuống rốn.

HBeAg trong máu cuống rốn

Theo bảng 3.9 tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) sau tiêm phòng ở nhóm trẻ có HBeAg(+) trong máu cuống rốn là 25,8% (8/31) cao hơn ở nhóm trẻ có HBeAg(-) trong máu cuống rốn là 4,2% (9/215). Sự khác biệt về tỷ lệ HBsAg(+) là rất lớn với $RR=6,2$ $95\% CI=2,6-14,8$, $p < 0,01$. Nguy cơ tương đối nhiễm VRVGB lúc 12 tháng tuổi ở trẻ có HBeAg(+) trong máu cuống rốn cao gấp 6,2 lần nhóm trẻ có HBeAg(-) trong máu cuống rốn. Theo bảng 3.10 tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở nhóm trẻ có HBeAg(+) trong máu cuống rốn là 32,3% (10/31) cao hơn ở nhóm có HBeAg(-) trong máu cuống rốn 9,8% (21/215). Sự khác biệt về tỷ lệ thất bại ở hai nhóm rất lớn với $RR=3,3$ ($95\% CI=1,7-6,3$). Nguy cơ tương đối tiêm chủng thất bại ở nhóm HBeAg(+) trong máu cuống rốn gấp 3,3 lần nhóm có HBeAg(-) trong

máu cuống rốn. Do vậy chỉ số HBeAg(+) trong máu cuống rốn có giá trị dự báo nhiễm VRVGB ở con sau tiêm phòng và tình trạng tiêm chủng thất bại. Đây là một xét nghiệm nên làm cho các đối tượng có nguy cơ cao có thể hạn chế tỷ lệ lây truyền VRVGB từ mẹ sang con. Trong các nghiên cứu của Tse thì 3/35 trẻ có HBeAg(+) trong máu cuống rốn ngay sau khi sinh có HBsAg(+) sau tiêm phòng. Không có trẻ nào trong số 102 trẻ có HBeAg(-) trong máu cuống rốn ngay sau sinh có HBsAg(+) sau tiêm phòng.

Anti-HBe trong máu cuống rốn

Theo bảng 3.11 tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) sau tiêm phòng ở nhóm trẻ có anti-HBe(+) trong máu cuống rốn là 1,6% (2/122) thấp hơn ở nhóm trẻ có anti-HBe(-) trong máu cuống rốn là 12,0% (13/108). Sự khác biệt về tỷ lệ HBsAg(+) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sự có mặt của anti-HBe trong máu cuống rốn làm hạn chế tỷ lệ HBsAg(+) sau tiêm phòng. Nguy cơ tương đối có VRVGB sau tiêm phòng ở nhóm có anti-HBe(+) trong máu cuống rốn giảm đi hơn 7 lần so với nhóm không có anti-HBe trong máu cuống rốn, (RR= 0,14; 95% CI= 0,03-0,59).

Theo bảng 3.12 tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở nhóm có anti-HBe(+) trong máu cuống rốn là 8,2% (10/122) thấp hơn ở nhóm có anti-HBe(-) trong máu cuống rốn là 17,6% (19/108), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nguy cơ tương đối tiêm chủng thất bại ở nhóm trẻ có anti-HBe(+) trong máu cuống rốn giảm đi hơn 2 lần so với nhóm không có anti-HBe trong máu cuống rốn RR= 0,47 (95%CI= 0,23-0,96). Như vậy kháng thể anti-HBe truyền từ mẹ qua cuống rốn sang con trung hòa các kháng nguyên của virus làm hạn chế lây truyền VRVGB từ mẹ sang con.

4.4.3. Liên quan giữa đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng với thời điểm tiêm mũi vắc xin VGB đầu tiên

Trong nghiên cứu này tỷ lệ HBsAg(+) sau tiêm phòng ở nhóm tiêm phòng sớm là 7,2%, ở nhóm tiêm phòng muộn là 6,5% (bảng

3.13), sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê. Nồng độ kháng thể trung bình không có sự khác biệt giữa hai nhóm tiêm phòng trước và sau 12 giờ (bảng 3.14). Hiện tượng không có sự khác biệt về hiệu lực bảo vệ giữa nhóm tiêm sớm và muộn trong nghiên cứu của chúng tôi có thể giải thích do một số nguyên nhân sau. Việc sử dụng vắc xin VGB đơn độc chủ yếu phòng tránh được lây truyền VRVGB mẹ con cho những trường hợp người mẹ có tải lượng virus thấp, lây truyền xảy ra trong hoặc một thời gian ngắn sau khi sinh. Do thời gian ủ bệnh của VRVGB dài 6 tháng hoặc lâu hơn do vậy việc sử dụng vắc xin VGB sau 12 giờ nhưng trước 24 giờ vẫn có tác dụng bảo vệ do cơ thể vẫn có đủ thời gian để sinh kháng thể bảo vệ trong những trường hợp này. Việc sử dụng vắc xin VGB đơn thuần đòi hỏi cơ thể có thời gian để sinh kháng thể trung hòa virus. Những trường hợp mẹ có tải lượng virus cao, lây truyền xảy ra ngay trong tử cung thì các biện pháp tiêm phòng vắc xin VGB đơn thuần sau khi sinh không có hiệu quả nhiều.

4.4.4. Các yếu tố ảnh hưởng khác

Trong nghiên cứu này không thấy sự khác biệt về tỷ lệ có VRVGB sau tiêm phòng giữa hai nhóm mổ đẻ và đẻ thường (bảng 3.15). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác. Trong nghiên cứu của Wang J trên 301 trẻ sinh có mẹ mang HBsAg được tiêm phòng vắc xin VGB và HBIg. Tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) lúc 12 tháng ở 3 nhóm đẻ thường, đẻ foóc-xép, mổ đẻ tương ứng là 8,1% (10/123), 7,7% (3/39), 9,7% (10/103) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm. Mổ đẻ không làm giảm tỷ lệ thất bại sau tiêm phòng ở trẻ có mẹ mang HBsAg. Nghiên cứu của Hu Y thấy với các biện pháp tiêm phòng HBIg và vắc xin VGB cho 546 trẻ sinh ra từ các bà mẹ mang HBsAg thì mổ đẻ chủ động không làm giảm nguy cơ lây truyền mẹ con của VRVGB.

KẾT LUẬN

Đánh giá mức độ lây truyền VRVGB thông qua nghiên cứu 335 cặp mẹ con có mẹ mang HBsAg khi sinh con, và hiệu quả sau 12 tháng tiêm phòng vắc xin viêm gan B ở 246 trẻ là con của các bà mẹ này. Kết quả thu được cho phép rút ra một số kết luận sau:

1. Hiện trạng nhiễm virus viêm gan B ở con ngay sau khi sinh

- Tỷ lệ lây truyền dọc VRVGB từ các bà mẹ có HBsAg(+) khi sinh sang con qua xét nghiệm dấu ấn nhiễm virus này trong máu cuống rốn con là: HBsAg: 61,5%, HBeAg: 13,8%.

- Tỷ lệ lây truyền cao hơn khi mẹ đồng thời có HBsAg(+) và HBeAg(+) với dấu ấn nhiễm virus này trong máu cuống rốn con là: HBsAg: 76,4%, HBeAg: 36,4%.

- Tỷ lệ lây truyền thấp hơn khi mẹ có HBsAg(+) và HBeAg(-) với dấu ấn nhiễm virus này trong máu cuống rốn con là: HBsAg: 54,2%, HBeAg: 2,7%.

2. Đáp ứng miễn dịch ở con sau tiêm phòng vắc xin viêm gan B

- Tỷ lệ tiêm chủng thành công [HBsAg(-) và định lượng kháng thể ≥ 10 mIU/ml] là 87,4% (215/246); trong đó 49,6% có đáp ứng miễn dịch yếu (nồng độ kháng thể 10-100 IU/ml), 37,8% có đáp ứng miễn dịch tốt (kháng thể > 100 mUI/ml).

- Tỷ lệ trẻ tiêm chủng thất bại [định lượng kháng thể thấp < 10 mIU/ml hoặc HBsAg(+)] là 12,6% (31/246); trong đó 6,9% (17/246) trẻ vẫn có HBsAg(+) và 5,7% (14/246) trẻ đáp có đáp ứng miễn dịch dưới ngưỡng bảo vệ (nồng độ kháng thể < 10 mIU/ml).

3. Mối liên quan giữa sự có mặt của các dấu ấn HBV trong máu mẹ máu cuống rốn với đáp ứng miễn dịch ở con sau tiêm phòng.

- Mẹ đồng thời có HBsAg(+) và HBeAg(+) trong máu làm tăng nguy cơ con có VRVGB lên 10 lần và tăng nguy cơ tiêm chủng thất bại lên 4,5 lần so với của trẻ mẹ có HBsAg(+) và HBeAg(-).

- Mẹ có anti-HBe(+) trong máu làm giảm nguy cơ con có VRVGB xuống 9 lần và giảm nguy cơ tiêm chủng thất bại xuống 2 lần so với của trẻ mẹ có anti-HBe(-).

-Trẻ có HBsAg(+) trong máu cuống rốn làm tăng nguy cơ có VRVGB lên 12,9 lần và tăng nguy cơ tiêm chủng thất bại lên 11,7 lần.

- Trẻ có HBeAg(+) trong máu cuống rốn làm tăng nguy cơ có VRVGB lên 6,2 lần và tăng nguy cơ tiêm chủng thất bại lên 3,3 lần.

- Trẻ có anti-HBe(+) trong máu cuống rốn làm giảm nguy cơ có VRVGB xuống 7 lần và giảm nguy cơ tiêm chủng thất bại xuống hơn 2 lần.

KIẾN NGHỊ

Những trẻ sinh ra từ các bà mẹ mang HBeAg(+)/ HBsAg(+) hoặc xét nghiệm có HBsAg(+) và hoặc HBeAg(+) trong máu cuống rốn khi đẻ có nhiều nguy cơ tiêm chủng thất bại, cần được phối hợp với các biện pháp phòng bệnh tích cực khác [như tiêm globulin miễn dịch đặc hiệu chống VRVGB (HBIg) 2 mũi sau sinh] để tăng cường hiệu quả phòng lây nhiễm VRVGB sang con.

Cần phải đánh giá hiệu quả sau tiêm phòng cho trẻ có mẹ mang HBsAg ở thời điểm trẻ 12-18 tháng tuổi bằng cách xét nghiệm kháng nguyên HBsAg và định lượng kháng thể anti-HBs. Xét nghiệm anti-HBc là không cần thiết vì kháng thể này có thể được truyền thụ động từ mẹ sang con và tồn tại đến khi trẻ 24 tháng tuổi.

Những trẻ sau tiêm phòng có HBsAg(-) và anti-HBs < 10mUI/ml cần phải được tiêm phòng lại 3 liều vắc xin VGB và kiểm tra hiệu quả tiêm phòng 1-2 tháng sau mũi tiêm vắc xin cuối.

Những trẻ có kết quả HBsAg(+) dù được tiêm phòng vắc xin VGB cần phải được quản lý, theo dõi và điều trị tình trạng nhiễm HBV mạn tính khi có chỉ định.

INTRODUCTION: PROBLEM STATEMENT

Hepatitis B is a global problem. Approximately 30% of the

world's population, about 2 billion people, have serological evidence of infection with hepatitis B virus (HBV). It is estimated that 350 million of them have chronic HBV infection, about a million of whom die each year from chronic liver disease, including cirrhosis and liver cancer. In areas of high endemicity, most of infection are acquired from mother to baby transmission (perinatal). Perinatal transmission usually happens at the time of birth, *in utero* or shortly after delivery. The risk of chronic HBV infection is approximate range 70-90% in children born to mothers with HBeAg(+), and about 20% in those whose mothers are HBeAg-negative. In 2006, after information of complications of the first doses of injection of Hepatitis B vaccine in Ho Chi Minh City and Ha Tinh province, the coverage rate of the first doses of Hepatitis B vaccine in newborns (<24 hours after birth) declined sharply from 67% in 2006 to 24% in 2007. In 2008, it continued to decline to 22%. The delay in the first dose of hepatitis B vaccine in high risk children groups could influence the effect of hepatitis B vaccination in Vietnam. The fact requires more scientific proofs to improve effects of hepatitis B vaccination. For this reason, this study on "*Antibody response to hepatitis B vaccine in the infants of HBsAg-positive mothers*" was conducted with the following objectives:

1. To identify the hepatitis B infection status of the newborns of HBsAg-positive mothers.
2. To assess the immune response to hepatitis B vaccine of the infants of HBsAg-positive mothers.
3. To assess the relationship between the presence of HBV markers in the maternal blood, cord blood and the immune response of the infants immunised against hepatitis B vaccine with the 0-1-2-11 month schedule.

New contributions of the study:

This is synchronous study of antibody response to hepatitis B vaccine in infants who was born from HBsAg-positive mothers. It helps to find out the rate of HBV infection in newborns just after birth; to find out the protective antibody, success, failure vaccination rates in infants, and the rate of HBsAg(+) infants at the 12 months of age after vaccinated with 4 doses of hepatitis B vaccine at 0-1-2-11

month; the first dose was in the first 24 hours. The study helps to identify the relationship between the immune response and the presence of HBV markers in maternal blood, cord blood.

Study structure

The study has 131 pages. The introduction: 2 pages. The conclusion: 2 pages, recommendation: 1 page. There are 4 chapters. Chapter 1: The Literature overview: 36 pages. Chapter 2: Population and Methods: 24 pages. Chapter 3: Study Results: 30 pages. Chapter 4: Discussion: 36 pages. The study has 43 tables, 8 charts, 6 figures and 142 reference materials (25 in Vietnamese and 117 in English). The annexes include sample study medical dossiers, list of study patients, patient study consent, results of HBV markers in maternal, cord and infant blood.

Chapter 1:

LITERATURE OVERVIEW

1.1. Hepatitis B virus

HBV is a double-stranded, enveloped DNA virus of the Hepadnaviridae family, which replicates in the liver and causes hepatic dysfunction. HBsAg is found on the surface of the virus and is also produced in excess amounts, circulating in the blood as 22-nm spherical and tubular particles. The inner core of the virus contains HBcAg, HBeAg, a single molecule of partially double-stranded DNA, and a DNA-dependent DNA polymerase.

1.2. Epidemiology of HBV infection

Hepatitis B is a global problem, according to WHO, approximately 30% of the world's population, about 2 billion people, have serological evidence of infection with hepatitis B virus (HBV). It is estimated that 350 million of them have chronic HBV infection, about a million of whom die each year from chronic liver disease, including cirrhosis and liver cancer. According to Vietnamese studies, around 10-25% of Vietnamese population are positive to HBV.

1.3. Factors influencing the immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants of HBsAg-positive mothers

1.3.1. Vaccinated subjects

Preterm infants weighed <2000 g have low immune response to the first dose of hepatitis B vaccine for newborns. For low birth weight prematures, the newborn dose is usually excluded from the full 3 doses of hepatitis B vaccine; and the vaccination schedule with birth dose is considered optimal for effective prevention.

1.3.2. Route of injection

Hepatitis B vaccine is given by intramuscular injection in the anterolateral aspect of the thigh (infants) or deltoid muscle (older children).

1.3.3. Combination of hepatitis B vaccine with other vaccines

Monovalent hepatitis B vaccine must be used for the birth dose. The combination of hepatitis B with Hib and DPT vaccines must not be used for newborns. The later doses may be the combination of hepatitis B vaccine with others.

1.3.4. Storage temperature

The storage temperature for hepatitis B vaccine is the same as for DTP vaccine, between 2⁰C and 8⁰C.

1.3.5. Hepatitis B vaccine schedules

Although many hepatitis B vaccination schedules have been applied in practice, no vaccine schedules have been found best. A meta-analysis by Lee *et al* showed no difference in the rates of hepatitis B infection after vaccinated with different schedules in children of mothers with HBsAg. The rate of the protective immune response after vaccination did not differ between the vaccination schedules.

1.3.6. Time of the first-dose vaccination

As recommended by the Center for Disease Control (CDC), the newborns of the mothers with HBsAg must be vaccinated with hepatitis B vaccine and HBIG as soon as possible, preferably within 12 hours after birth. The determinant of the protective effect is the early injection of hepatitis B vaccine for newborns.

1.3.7. Dose of vaccine

High doses of HBV vaccine for immune showed a fast, powerful and long lasting response against HBV infection. Low doses should not be used for ones exposed to HBV such as newborns

of the mothers with HBsAg or ones who have just been infected with HBV via skin and mucous membrane lesions.

1.3.8. Combination with HBIg

According to WHO, for infants whose mothers carry HBsAg, vaccination with hepatitis B vaccine is also effective the same as the combination of HBIg and hepatitis B vaccine. However, according to the study of Lee *et al* for children born to mothers with HBeAg(+), the combination of HBIg and HBV vaccine reduces by nearly half of the risk for HBV infection when compared with hepatitis B vaccine alone (OR = 0.52, 95% CI = 0.44 - 0.63). In Yang's study, the HBIg combination with hepatitis B vaccine showed no additional effect on newborns born to HBsAg(+)/HBeAg(-) mothers.

1.3.9. HBV infection status in mother

High load of HBV, HBV-DNA(+), HBeAg(+) in maternal blood are the risk factors for HBV infection even in infants of mothers with HBsAg who were vaccinated with HBIg and HBV vaccine.

1.3.10. Intrauterine HBV infection

Most HBV cases caused by transmission from mother to child during labor or shortly after labor can be effectively prevented by vaccination HBIg and HBV vaccine right after birth. However, about 2-5% of them is intrauterine infection. This may be a cause of HBV infections although they were vaccinated with HBIg and hepatitis B vaccine right after birth.

1.3.11. Hepatitis B therapy in pregnancy

HBIg: In a randomized clinical trial done by Xu Q *et al*, all cases of the intervention group received 200IU HBIg intravenously every 4wk for 3 times from 28th week. The rate of HBeAg(+), HBV-DNA(+) in cord blood was reduced in the intervention group when compared with the control group. According to Xiao, HBIg could reduce the transmission of HBV from mother to child in infants whose mothers positive with HBeAg, but there was no significant effect on children whose mothers negative with HBeAg. In Shi's study, the use of HBIg in the last months of pregnancy proved to be safe in limiting the transmission of HBV from mother to child.

Treatment with antiviral drugs: Some authors suggested to apply the antiviral therapy at 28th-32nd week when the mother has HBV-DNA > 10⁶ copies/ml. This treatment threshold may be reduced if the previous child has infected HBV, however, there is currently no official recommendations for the use of HBIg or antiviral drugs during pregnant.

1.3.12. Hepatitis B virus mutants

Analysis of HBsAg using monoclonal antibodies suggested that the a epitope was either absent or masked. Sequencing of the HBV-DNA isolated from these patients revealed a mutation in the sequence encoding the a epitope, showing a substitution of arginine for glycine at amino acid position 145 (G to A substitution, nt 587). The region in which the mutation occurs is an important epitope to which vaccine-induced neutralizing antibodies bind, but the mutant virus is not neutralized by antibody to this specificity.

1.4. Effects of universal hepatitis B vaccination in extended vaccination program.

The nationwide HBV vaccination program launched in Taiwan in 1984 has reduced the HBsAg carrier rate in all six year olds from 10.5% in 1989 to 1.7% in 1999. In South Korea, the HBsAg prevalence rate has decreased from 10.0% in the 1980s to 3.8% in 2007 in the general population. Prior to universal vaccination, the HBsAg prevalence rate was 8.2% in blood donors in Thailand. In 2004, twelve years after the initiation of the universal vaccination, the prevalence of HBsAg carriers decreased to 4%. In Vietnam, the hepatitis B vaccine be included in the EPI program since 2003 has increased the coverage of immunization from less than 20.0% in 2000 to more than 90.0% in 2005.

Chapter 2: POPULATION AND METHODS

2.1. Study site, timing and participants

2.1.1. Study site

Several sites were selected to obtain blood samples of pairs of mother/ child before birth: E Hospital, Bach Mai Hospital, Hanoi maternity Hospital, Thai Binh maternity Hospital, Hai Ba Trung maternity home.

Other sites were selected for 2nd vaccination, 3rd vaccination, 4th vaccination and obtaining blood samples after vaccination: Department of Immune- Pathophysiology Hanoi Medical University and communal health stations in Thai Binh province.

2.1.2. Timing: From December 2006 to December 2010.

2.1.3. Study Participants

Pregnant Women: 335 mothers were selected in the study from December 2006 to December 2009 in Hanoi and Thai Binh.

Infants: 335 infants born to HBsAg-positive mothers were enrolled in a cross-sectional study to assess the rate of HBV mother-child transmission immediately after birth. Among 335 children initially enrolled, 246 accomplished fully in the intervention study with HBV vaccination in 0-1-2-11 month schedule and birth dose of hepatitis B vaccine being administered within the first 24 hours had been followed up to 12 months of age to determine immune response status and vaccination efficacy.

2.2. Study methodology

The study was carried out in two consecutive studies: 1. The observational cross-sectional study was aimed at describing the rate of HBV mother to child transmission at birth. 2. The intervention study in community used the trial before and after vaccination of hepatitis B vaccine for infants whose mothers were carrying HBsAg

in vaccination schedule at 0-1-2-11 month. The effectiveness of vaccination was then assessed.

2.3. Study Materials, tools and equipment

2.3.1. Study Materials

Engerix B vaccine, medical study dossier.

2.3.2. Study tools and equipment

ELISA BIO-RAD machine is equipped in Immunology Labo-Hanoi Medical University. Deep-Refrigerator -20°C to keep the samples.

2.4. Data analysis

- Classification after vaccination of infants at 12 months of age:

HBV-infected: HBsAg(+).

HBV-not infected: HBsAg(-).

Successful vaccination: HBsAg(-); anti-HBs >10 mUI/ml.

Failure vaccination: HBsAg(+); HBsAg(-) and anti-HBs <10 mUI/ml

Immune response is lower than the protective threshold when anti-HBs concentration <10 mUI/ml.

Immune response is poor when $10\text{mUI/ml} \leq$ anti-HBs concentration $\leq 100\text{mUI/ml}$.

Immune response is good when anti-HBs concentration $\geq 100\text{mUI/ml}$.

Using the SPSS software for version 10.01 for data processing.

2.5. Bias control

Remaining of a unique study group in the study site.

All teams were trained well before researching and were supervised by the supervision group.

All blood tests were done at the Department of Pathophysiology and Immune of Hanoi Medical University. Tools and equipment meet the MOH and international standards.

Chapter 3.

STUDY RESULTS

3.1. General information about the study participants

335 mothers in Hanoi and Thai Binh were selected in the study in the period from December 2006 to December 2009, of whom 73 mothers were from E Hanoi Hospital, 44 mothers were from Hanoi Marternity Hospital, 58 were from HaiBaTrung maternity home, 98 were from Bach Mai Hospital and 62 were from Thai Binh Maternity Hospital.

The mother participants aged 19-40 years old, in which 96 of them were under 25 years (accounting for 28.7%), 164 (49.0%) were 26-30 years, 62(18.5%) were 31-35 years, and 13 mothers (3.9%) were older than 36 years.

The study participants also included the infants who were the babies of the mother participants. The average weight of the infants was 3148 ± 335 g. The lowest birth weight of the newborns was 2500 g, and the highest was 4900 g. Of them:

- 138/335 newborns (41.2%) had birth weight of 2500-3000g,
- 148/335 newborns(44.2%) had birth weight of 3001- 3500g, and
- 49/335 newborns had birth weight of ≥ 3501 g.

Of the 335 infants, only 246 fully participated in the intervention study with HBV vaccination.

107 infants received birth dose within 12 hours after birth and 139 received birth dose after 12 hours but before 24 hours.

3.2. The HBV infection status of newborns right after birth

3.2.1. The rate of HBV markers in the maternal blood

All the mother participants in this study were positive to HBsAg (335/335), No cases were positive to anti-HBs (0/335), 32.8% (110/335) were positive to HBeAg, 55.2% (185/335) were positive to anti-HBe, and 70.4% (236/335) positive to IgG-anti-HBc.

3.2.2. The rate of HBV markers in umbilical cord blood

HBV infection status in newborns right after birth is determined by the presence of marker HBsAg or HBeAg in the umbilical cord blood. In umbilical cord blood, the rate of HBsAg(+) accounted for 61.5% (206/335), the rate of HBeAg(+) accounted for 13.7% (46/335), and no cases were positive to anti-HBs (0/335).

3.2.3. Relationship between the presence of HBV markers in umbilical cord blood with the presence of HBV markers in the maternal blood

Table 3.1: Relationship between the presence of HBsAg in newborn umbilical cord blood and the presence of HBeAg in maternal blood

Cord blood Maternal blood	HBsAg(+)		HBsAg(-)		OR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBeAg(+)	84	76.4	26	23.6	2,7 1.6-4.5	<0.001
HBeAg(-)	122	54.2	103	45.8		
Sum	206	61.5	129	38.5		

The rate of HBsAg-positive (76.4%) in umbilical cord blood samples of the HBsAg(+)/ HBeAg(+) mothers was significantly higher than that (54.2%) of the the HBsAg(+)/ HBeAg(-) mothers ($p < 0.001$). The newborns of HBsAg(+)/ HBeAg(-) mothers have risk for HBV infection at birth 2.7 times higher than those of HBsAg(+)/HBeAg(-) mothers.

3.3. Effect of hepatitis B vaccination in infants born to HBsAg-positive mothers

Table 3.2: Results of vaccination and antibody concentration at 12 months of age

HBsAg(+) infants	HBsAg(-) infants			Sum
	anti-HBs <10 mIU/ml	10 ≤ anti-HBs <100 mUI/l	anti-HBs ≥ 100 mIU/ml	
17 infants (6.9%)	14 infants (5.7%)	122 infants (49.6%)	93 infants (37.8%)	246 infants (100%)
Failure 31 infants (12.6%)		Success 215 infant (87.4%)		246 infants (100%)

When infants were 12 months old, 6.9% of them had HBsAg(+), 5.7% had immune response lower than the protection threshold although HBsAg(-). Thus, in this study, the rate of failure vaccination after vaccination including infants with HBsAg(+) and infants with HBsAg(-) but antibody concentrations <10mUI/ml was 12.6% (31/246). 87.4% (215/246) of the vaccinated infants had a protective immune response and HBsAg(-), in which the poor immune response with antibody concentrations ranged 10-100 mUI / ml was 49.6%, the good immune response with antibody concentrations >100 mUI / ml was 37.8%.

3.4. Factors affecting the efficacy of vaccination

3.4.1. HBV markers in the maternal blood before labor

Table 3:3: Relationship between HBV infection status of infants at 12 months of age and the presence of HBeAg maternal blood

HBsAg status of infants Maternal HBeAg	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBeAg(+)	14	17.9	64	82.1	10.0 2.9-33.9	<0.001
HBeAg(-)	3	1.8	165	98.2		
Sum	17	6.9	229	93.1		

The rate of HBsAg-positive infants (17.9%) at 12-month of HBeAg-positive mothers was significantly higher than that (1.8%) of HBeAg-negative mothers ($p < 0.001$). The relative risk of HBV infection at 12 months of age in infants of HBeAg-positive mothers was 10 times higher than that of HBeAg-negative mothers. (RR = 10, 95% CI = 2.9 -33.9).

Table 3:4: Relationship between failure vaccination in infants and maternal HBeAg status

Vaccination Maternal HBeAg	Failure		Success		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBeAg(+)	21	26.9	57	73.1	4.5 2.2-9.1	<0.001
HBeAg(-)	10	6.0	158	94.0		
Sum	31	12.6	215	87.4		

The rate of failure vaccination (26,9%) in infants of mothers HBsAg(+)/HBeAg(+) mothers was higher than that (6,0%) in infants of mothers HBsAg(+)/HBeAg(-) mothers. The difference is statistically significant ($p < 0.001$). The relative risk of failure vaccination in infants of HBeAg(+)/ HBsAg(+) mothers 4.5 times higher than that in infants of HBsAg(+)/ HBeAg(-) mothers (RR = 4.5, 95 % CI = 2.2 - 9.1).

Table 3:5: The relationship between HBV infection status in infants at 12 months of age and the presence of anti-HBe in the maternal blood

HBsAg status of infants Maternal Anti-HBe	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
Anti-HBe(+)	2	1.5	130	98.5	0.11 0.027-0.49	<0.001
Anti-HBe(-)	15	13.2	99	86.8		
Sum	17	6.9	229	93.1		

The rate of HBsAg(+) at 12 months of age (1.5%) in infants of anti-HBe positive mothers was significantly lower than (13.2%) in infants of anti-HBe-negative mothers ($p < 0.001$). The relative risk of HBV infection at 12 months of age in infants of anti-HBe(+) mothers decreased more than 9 times compared to infants of anti-HBe negative mothers (RR = 0,11, 95% CI = 0,027 to 0,49).

Table 3:6: Relationship between failure vaccination in infants with anti-HBe status in mother

Vaccination Maternal Anti-HBe	Failure		Success		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
Anti-HBe(+)	11	8.3	121	91.7	0.48 0.24-0.95	<0.05
Anti-HBe(-)	20	17.5	94	82.5		
Sum	31	12.6	215	87.4		

The rate of failure vaccination (8.3%) in infants of the HBsAg(+)/ anti-HBe(+) mothers was lower than that (17.5%) of the HBsAg(+)/anti-HBe(-) mothers, the difference is statistically significant ($p < 0.05$). The relative risk of failure vaccination in infants of HBsAg(+)/ anti-HBe(+) mothers decreased more than 2 times compared to infants of HBsAg(+)/ anti-HBe(-) mothers (RR = 0.48, 95% CI = 0.24 to 0.95).

3.4.2. HBV markers in cord blood

Table 3:7: Relationship between HBV infection status of infants at 12 months and the presence of HBsAg in the cord blood

HBsAg status of infants HBsAg in cord blood	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBsAg(+)	16	11.8	120	88.2	12.9 1.7-96.0	<0.01
HBsAg(-)	1	0.9	109	99.1		
Sum	17	6.9	229	93.1		

The rate of HBsAg(+) in infants at 12 months of age (11.8%) with HBsAg(+) in umbilical cord blood was significantly higher than that (0.9%) in ones with HBsAg(-) in the umbilical cord blood ($p < 0.001$). The relative risk HBV infection at 12 months of age in infants with HBsAg(+) in the cord blood was 12.9 times higher than that in ones with HBsAg(-) in cord blood, (RR=12.9, 95% CI = 1.7 - 96)

Table 3:8: Relationship between failure vaccination in newborns and HBsAg status of umbilical cord blood

Vaccination HBsAg of cord blood	Failure		Sucess		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBsAg(+)	29	21.3	107	78.7	11.7 2.86-48.07	<0.001
HBsAg(-)	2	1.8	108	98.2		
Sum	31	12.6	215	87.4		

Failure vaccination rates (21.3%) of infants at 12 months of age with HBsAg(+) in umbilical cord blood was much higher than that (1.8%) of those with HBsAg(-) in umbilical cord blood ($p < 0.001$). The relative risk of failure vaccination of those with HBsAg(+) in umbilical cord blood was 11.7 times higher than that of those with HBsAg(-) in umbilical cord blood (RR = 11.7, 95% CI = 2.86-48.07).

Table 3:9: Relationship between HBV infection in infants at 12 months of age and the presence of HBeAg in the cord blood of newborns

HBsAg status HBeAg in cord blood	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBeAg(+)	8	25.8	23	74.2	6,2 2.6-14.8	<0.001
HBeAg(-)	9	4.2	206	95.8		
Sum	17	7.0	229	95.1		

The rate of HBsAg(+) of infants at 12 months of age (25.8%) with HBeAg(+) in umbilical cord blood was higher than that (4.2%) of infants with HBeAg(-) in the umbilical cord blood ($p < 0.001$). The relative risk of HBV infection of infants at 12 months of age with HBeAg(+) in cord blood was 6.2 times higher than that of infants with HBeAg(-) in cord blood, (RR = 6.2; 95% CI = 2.6 to 14.8).

Table 3:10: Relationship between failure vaccination and HBeAg status in umbilical cord blood of newborns

Vaccination HBeAg in cord blood	Failure		Success		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
HBeAg(+)	10	32.3	21	67.7	3,3 1,7-6,3	<0.001
HBeAg(-)	21	9.8	194	90.2		
Sum	31	12.6	215	87.4		

The rate of failure vaccination (32.3%) of infants with HBeAg(+) in umbilical cord blood was higher than (9.8%) of infants with HBeAg(-) in the umbilical cord blood, the difference is statistically significant ($p < 0.001$). The relative risk of failure vaccination in infants with HBeAg(+) in cord blood 3.3 times higher compared with infants with HBeAg(-) in umbilical cord blood (RR = 3.3, 95% CI = 1.7 to 6.3).

Table 3:1: Relationship between HBV infection status of infants at 12 months of age and the presence of anti-HBe in cord blood

HBsAg status of infants Anti-HBe in cord blood	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
Anti-HBe(+)	2	1.6	120	98.4	0.14 0.03-0.59	<0.01
Anti-HBe(-)	13	12.0	95	88.0		
Sum	15	6.5	215	93.5		

230/246 infants were tested with anti-HBe in umbilical cord blood at both points of time: at birth and at 12 months of age. The rate of HBsAg(+) at 12 months of age (1.6%) of those with anti-HBe(+) in umbilical cord blood was lower than that (12%) of those with anti-HBe(-) in cord blood ($p < 0,01$). The relative risk of HBV infection after vaccination in infants with anti-HBe(+) in umbilical cord blood decreased more than 7 times compared to that of those with anti-HBe(-) in cord blood, (RR = 0.14, 95% CI=0.03 -0.59).

Table 3:12: Relationship between failure vaccination in infants and anti-HBe status in cord blood

Vaccination Anti-HBe in cord blood	Failure		Success		RR 95% CI	p
	n	%	n	%		
Anti-HBe(+)	10	8.2	112	91.8	0.47 0.23-0.96	<0.05
Anti-HBe(-)	19	17.6	89	82.4		
Sum	29	12.6	201	87.4		

The rate of failure vaccination (8.2%) of infants with anti-HBe(+) in umbilical cord blood was lower than that (17.6%) of infants with anti-HBe(-) in the umbilical cord blood, the difference is statistically significant ($p > 0,05$). The relative risk of failure vaccination in infants with anti-HBe(+) in umbilical cord blood decreased >2 times compared to infants with anti-HBe(-) in cord blood, (RR = 0.47; 95% CI = 0.23 - 0.96).

3.4.3. Time of vaccination of birth-dose of hepatitis B vaccine

Table 3:13: Comparison the rate of HBV infection of infants at 12 months of age between the two groups

HBsAg status of infants Time	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR	p
	n	%	n	%	95% CI	
≥ 12h	7	6.5	100	93.5	0.9 0.36-2.3	0.842
<12h	10	7.2	129	92.8		
Sum	17	6.9	229	93.1		

HBV infection rate of infants at 12 months of age in the early vaccination group was 7.2%, that in lately vaccination group was 6.5%, but not statistically significant with $p > 0.05$, (RR = 0.9, 95% CI=0.36 to 2.3).

Table 3:14: Comparison of average antibody levels between the two groups

Group	n	Average of antibody concentration (\bar{X}) (mUI/ml)	Standard deviation SD (mUI/ml)	p
>12h	107	92.2	64.43	$p > 0.05$
≤12h	139	80.5	57.44	

The average concentration of antibodies in the early group and late group were not significantly different ($p > 0.05$).

3.4.4. Other factor

Table 3:15: Relation between HBV infection after vaccination and types of delivery

HBsAg status of infants	HBsAg(+)		HBsAg(-)		p
	n	%	n	%	
Vaginal delivery	15	8.4	164	91.6	> 0.05
Cesarean section	2	3.0	65	97.0	
Sum	17	6.9	229	93.1	

The rate of HBV infection in the vaginal delivery group (8.4%) was higher than that in cesarean section group (3.0%). However, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$).

Chapter 4: DISCUSSION

4.2. HBV infection in infants right after birth

4.2.1. The rate of HBV markers in maternal blood

All mothers in this study were HBsAg(+) and anti-HBs(-)

4.2.2. The rate of HBV markers in cord blood

HBsAg

The rate of HBsAg(+) in umbilical cord blood in this study was 61.5%. According to Vu Thi Tuong Van, this rate was 45.2% (186/226). In the study of Nguyen Tuyet Nga this rate was much lower, only 18.75%, in the study of Dinh Thi Binh that was 23.6% (33/140) but in the study of Do Tuan Dat that was 58.3% (35/65). The difference of the rates of HBsAg(+) in umbilical cord blood among these studies may be related to the sensitivity of the tests, viral load, prevalence of HBsAg and key transmission ways in the research sites.

HBeAg

The rate of HBeAg(+) in umbilical cord blood in this study was 13.7% (46/335). In the study of Do Tuan Dat that was 27.7% (18/65), in the study of Vu Thi Tuong Van that was 24.2% (99/412), in Tse's study in Hong Kong China that was 25.5% (35/137), but in the study of Dinh Thi Binh that was 17.1% (24/140).

4.2.3. The relationship between the presence of HBV markers in cord blood in the presence of HBV markers in maternal blood

The presence of HBsAg in the cord blood

In Table 3.1, the rate of HBsAg(+) in umbilical cord blood (76.4%) in infants of HBsAg(+)/HBeAg(+) mothers was higher than that (54.2%) in infants of HBsAg(+)/ HBeAg(-) mothers. The difference was significant; OR = 2.7 shows that the risk of HBsAg(+) in umbilical cord blood in infants of HBsAg(+)/HBeAg(+) mothers was 2.7 times higher than that of those of HBsAg(+)/ HBeAg(-) mothers. In the study of Vu Thi Tuong Van it was 71 times higher.

4.3. Efficacy of hepatitis B vaccination in infants of HBsAg-positive mothers

In Table 3.2 after vaccination only 17 infants (6.9%) were HBsAg(+). Thus, 93.1% of infants not infected HBV after vaccination, in which 5,7% had antibody levels <10 mUI/ ml, 49.6% had antibody levels ranged 10-100 mUI/ml, 37.8 % had antibody levels >100mUI/ml. Vaccination results in our study better than that in Do Tuan Dat's study. In Do Tuan Dat's study, the rate of infants with HBsAg(+) after vaccination was 18.0 % (11/61), the rate of HBsAg(-) after vaccination was 82.0%. These findings could be explained by some reasons. In our study, the first dose vaccine was vaccinated early within 24 hours, the vaccine schedule had 4 doses. In the study of Nguyen Thi Hoai Thu on 32 infants of HBsAg(+) mothers, after vaccination the rate of infants with HBsAg(+) was 15.6% (5/32), the rate of infants who had antibody levels under 10mUI/ml was 43.8% (14/32), the rate of antibody levels ranged 10-100mUI/ ml was 25.0% (8/32), the rate of antibody levels ranged 101-500 mUI / ml was 25.0% (8/32), and the rate of antibody levels >500 mUI / ml was 6.2 % (2/32). The lowest rate was 20mUI/m, the highest was 550mUI/ml. In this study 32 patients were borned at the Hospital of Hue University of Medicine and Pharmacy, after that were vaccinated at commune level with normal schedule; and the first dose could not be injected within 24 hours after birth so the rate of HBsAg(+) after vaccination was very high. The antibody levels was tested 30 days after second injection when the immune system had not enough time to produce antibodies so the rate of children had antibody levels <10 mUI/ml were also very high to 43.7%. In our study, the first dose was vaccinated within 24 hours and 4 doses vaccine schedule can decrease the rate of HBV infection in infants after vaccination and immune response was better.

4.4. Factors affecting the immune response in infants of HBsAg(+) mothers

4.4.1. Relationship between immune response and HBV markers in maternal blood

HBeAg in maternal blood

The rate of HBsAg(+) at 12 months of age in infants of HBeAg(+) mother was 17.9 % is significantly higher than that of infants of mothers with HBeAg(-) was 1.8% ($p < 0.001$). Relative risk of HBV infection in infants at 12 months of age of HBeAg(+) mothers was 10 times higher that of those of HBeAg(-) mothers (RR = 10.95, CI = 2.9 to 33.9) (Table 3.3). In table 3.4, the failure rate (26.9%) in infants of HBeAg(+) mothers was higher than that (6.0%) in infants of HBeAg(-) mothers, the difference is significant with RR = 4.5, 95% CI = 2.2-9.1. The relative risk of failure vaccination in infants of HBeAg(+) mothers 4.5 times higher than in infants of HBeAg(-) mothers. Thus the presence of HBeAg(+) in maternal blood is considered as a predictor of vaccination outcome in high-risk infants. This result is appropriate to other studies. The study of Do Tuan Dat showed that 43.5% (10/23) infants of HBsAg(+)/HBeAg(+) mothers remained HBsAg(+) after vaccination, while only 2.6 % (1/38) infants of HBeAg(-)/HBsAg(+) mothers remained HBsAg(+) after vaccination. The relative risk of HBsAg(+) after vaccination in infants of HBsAg(+)/HBeAg(+) mothers 16.5 times higher compared with in infants of HBsAg(+)/ HBeAg(-) mothers (RR = 16.5, 95 % CI: 2.3 -120.8). In the study of Zou H and K Tse, all infants with HBsAg(+) after vaccination born to HBeAg(+)mothers. In the study by Singh AE, the rate of HBsAg(+) after vaccination also significantly higher in the group of mothers with HBeAg(+) and high viral load.

Anti-HBe in the maternal blood

In Table 3.5, the rate HBsAg(+) after vaccination (1.5%) in infants of anti-HBe(+) mothers was significantly lower than that (13.2%) in infants of anti-HBe(-) mothers. The difference was statistically significant ($p < 0.001$). The relative risk HBV infection at

12 months of age in infants of anti-HBe(+) mothers decreased 9 times compared with infants of anti-HBe(-) mothers (RR = 0.11, 95 % CI = 0.027-0.49). Anti-HBe could restrict the transmission of HBV from mother to child. In Table 3.6, the failure vaccination rate (8.3%) in infants of anti-HBe(+) mothers was lower than that (17.5%) of anti-HBe(-) mothers; the difference is statistically significant ($p < 0.05$). The relative risk of vaccination failure in infants of anti-HBe(+) mothers decreased more than 2 times compared with infants of anti-HBe(-) mothers, (RR = 0.48, 95 % CI = 0.24 - 0.95). Anti-HBe not only restrict the rate of HBV infection at 12 months but also reduce the rate of poor immune response in high-risk infants. This is due to anti-HBe can be transferred from mother to child and neutralize HBV antigens. In the study of Soleimani Amiri MJ also showed that the rate of HBsAg(+) at 12-15 months of age (1.5%) in infants of anti-HBe(+) mothers was lower than that (17.6%) in infants of HBeAg(-)/anti-HBe(+) mothers ($p = 0.001$).

4.4.2. HBV markers in cord blood

HBsAg in umbilical cord blood

In Table 3.7, the rate of HBsAg(+) in infants at 12 months of age (11.8%) with HBsAg(+) in umbilical cord blood was significantly higher than that (0.9%) in ones with HBsAg(-) in the umbilical cord blood ($p < 0.001$). The relative risk HBV infection at 12 months of age in infants with HBsAg(+) in the cord blood was 12.9 times higher than that in ones with HBsAg(-) in cord blood, (RR=12.9, 95% CI = 1.7 - 96). In Table 3.8, the failure vaccination rate (21.3%) of infants at 12 months of age with HBsAg(+) in umbilical cord blood was much higher than that (1.8%) of those with HBsAg(-) in umbilical cord blood ($p < 0.001$). The relative risk of failure vaccination of those with HBsAg(+) in umbilical cord blood was 11.7 times higher than that of those with HBsAg(-) in umbilical cord blood (RR = 11.7, 95% CI = 2.86-48.07). In the study of Tse, 50% (3/6) of newborns with HBsAg(+) in umbilical cord blood had HBsAg(+) after vaccination, none of 136 newborns with HBsAg(-) in umbilical cord blood had HBsAg(+) after vaccination. In the study of

Do Tuan Dat, 33.3% (11/33) of newborns with HBV-DNA(+) in umbilical cord blood had HBsAg(+) after vaccination, none of 28 newborns with HBV-DNA(-) in umbilical cord blood had HBsAg(+) after vaccination.

HBeAg in umbilical cord blood

In Table 3.9, the rate of HBsAg(+) of infants at 12 months of age (25.8%) with HBeAg(+) in umbilical cord blood was higher than (4.2%) of infants with HBeAg(-) in the umbilical cord blood ($p < 0.001$). The relative risk of HBV infection of infants at 12 months of age with HBeAg(+) in cord blood was 6.2 times higher than that of infants with HBeAg(-) in cord blood, (RR = 6.2; 95% CI = 2.6 to 14.8). In table 3.10, the rate of failure vaccination (32.3%) of infants with HBeAg(+) in umbilical cord blood was higher than (9.8%) of infants with HBeAg(-) in the umbilical cord blood, the difference is statistically significant ($p < 0.001$). The relative risk of failure vaccination in infants with HBeAg(+) in cord blood 3.3 times higher compared with infants with HBeAg(-) in umbilical cord blood (RR = 3.3, 95% CI = 1.7 to 6.3). This finding is similar to results of other studies. In the study of Tse, 3/35 of newborns with HBeAg(+) in umbilical cord blood had HBsAg(+) after vaccination, none of 102 newborns with HBeAg(-) in umbilical blood had HBsAg(+) after vaccination.

Anti-HBe in umbilical cord blood

230/246 infants were tested with anti-HBe in umbilical cord blood at both points of time: at birth and at 12 months of age. The rate of HBsAg(+) at 12 months of age (1.6%) of those with anti-HBe(+) in umbilical cord blood was lower than that (12%) of those with anti-HBe(-) in cord blood ($p < 0.01$). The relative risk of HBV infection after vaccination in infants with anti-HBe(+) in umbilical cord blood decreased more than 7 times compared to that of those with anti-HBe(-) in cord blood, (RR=0.14, 95% CI=0.03 -0.59). Anti-HBe could be transferred from mother to child and neutralize antigens of HBV so that anti-HBe can reduce the HBV transmission.

4.4.3. Relationship between immune response with the time of first dose HBV vaccine

In this study, the rate of HBsAg(+) after vaccination in the early vaccination group was 7.2%, in the late vaccination group was 6.5 %, the difference is not statistically significant (in Table 3.13). The different of average antibody concentration was not significant between vaccination two groups (Table 3.14). A numbers of factors may explain this finding. First, since HBV incubation period is 6 months or longer so the use of HBV vaccine after 12 hours but before 24 hours still be effective. Second, body requires time to produce antibodies to neutralize the virus. If mothers have high maternal viral load, or the transmission occurs in uterus, HBV vaccination without HBIG after birth does not have much effect.

4.4.4. Other factors

In this study found that there was no significant difference in the rate of HBV infection after vaccination between two group: the cesarean section and normal delivery (Table 3.15). This result is similar with studies of other authors. In the study by Wang J on 301 infants of HBsAg mothers, including 144 born by normal spontaneous vaginal, 40 by obstetric forceps or vacuum extraction, and 117 by cesarean section. There were no significant differences in the positive rate of anti-HBs or HBsAg at follow-up periods among three groups. The rate of HBsAg(+) was 8.1% (10/123), 7.7% (3/39), 9.7% (10/103) respectively. Cesarean section does not reduce the incidence of the vaccination failure. In Hu Y's study on 546 infants of 544 HBsAg positive mothers, who were vaccinated with the recommended immunoprophylaxis against hepatitis B, elective caesarean section does reduce the risk of mother to child transmission of HBV.

CONCLUSION

Assessment of the mother to child HBV-transmission of 335 pairs of mother and child whose mother were carrying HBsAg at the time of birth, and the effectiveness of hepatitis B vaccination for 246 infants of those mothers at 12 months. We have conclusions as the following:

1. The HBV infection status in the newborns

- The rate of vertical HBV transmission from HBsAg(+) mothers to their children, identified by the presence of HBV markers in umbilical cord blood: HBsAg: 61.5%, HBeAg: 13.8%.

- The rate of vertical HBV transmission from HBsAg(+) mothers to their children was higher when the mothers also had HBsAg(+) and HBeAg(+), identified by the presence of HBV markers in umbilical cord blood: HBsAg: 76.4%, HBeAg: 36.4%.

- The rate of vertical HBV transmission from HBsAg(+) mothers to their children was lower when the mother also had HBsAg(+) and HBeAg(-), identified by the presence of HBV markers in umbilical cord blood: HBsAg 54.2%, HBeAg: 2.7%.

2. The immune response of the infants to hepatitis B vaccine

The rate of success vaccination (HBsAg(-) and antibody levels ≥ 10 mIU/ml) was 87.4% (215/246), of which 49.6% have a poor immune response (antibody level: 10-100 IU /ml), 37.8% had a good immune response (antibody level >100 mUI /ml).

- The rate of failure vaccination [anti-HBs level <10 mIU/ml or HBsAg(+)] was 12.6% (31/246), of which 6.9% (17/246) infants had HBsAg(+) and 5.7% (14/246) infants had antibody level <10 mIU / ml.

3. The relationship between the present of HBV markers in the maternal blood, cord blood and the immune response of the infants

- The risk of HBV infection increased 10 times, the risk of failure vaccination increased 4.5 times in mothers having HBsAg(+)/ HBeAg(+) when compared with that of mothers having HBsAg(+)/ HBeAg(-)

- The risk of HBV infection decreased 9 times, the risk of

failure vaccination decreased 2 times in mothers having anti-HBe(+) when compared with mothers having anti-HBe(-)

- The risk of HBV infection increased 12.9 times, the risk of failure vaccination increased 11.7 times in infants having HBsAg(+) in umbilical cord blood when compared with that of infants having HBsAg(-) in umbilical cord blood.

- The risk of HBV infection increased 6.2 times, the risk of failure vaccination increased 3.3 times in infants having HBeAg(+) in umbilical cord blood when compared with that of infants having HBeAg(-) in umbilical cord blood.

- The risk of HBV infection decreased 7 times, the risk of failure vaccination decreased more than 2 times in infants having anti-HBe(+) in umbilical cord blood when compared with that of infants having anti-HBe(-) in umbilical cord blood.

RECOMENDATIONS

Based on the study results, we have the following recommendations:

Infants of the mothers having both HBsAg(+) and HBeAg(+), the infants having HBsAg(+) and/or HBeAg(+) in umbilical cord blood are at high risk of failure vaccination. They should receive the combination vaccination of hepatitis-B vaccine with other preventive measures, such as 2 doses of hepatitis B immune globulin (HBIG) after birth, to decrease the risk of the mother-to-child transmission of HBV.

Testing after vaccination to find anti-HBs and HBsAg should be performed after completion of the vaccine schedule (12-18 months of age). Anti-HBc testing for infants is not recommended because the anti-HBc which was passively acquired from the mother might be detected in infants born to HBV-infected mothers up to the age of 24 months.

HBsAg(-) infants with anti-HBs levels <10mUI/ml should be revaccinated with 3 other doses and retested at 1-2 months after the final dose of vaccine.

HBsAg(+) infants should be received appropriate medical management and treatment for chronic hepatitis B.