

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**PHÍ ĐỨC LONG**

**ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG TẠO KHÁNG  
THỂ ĐỐI VỚI VẮC XIN PHÒNG VIÊM  
GAN B Ở TRẺ CÓ MẸ MANG HBsAg**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2014**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**PHÍ ĐỨC LONG**

**ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG TẠO KHÁNG  
THỂ ĐỐI VỚI VẮC XIN PHÒNG VIÊM  
GAN B Ở TRẺ CÓ MẸ MANG HBsAg**

**Chuyên ngành: Nhi khoa**

**Mã số: 62720135**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

- 1. PGS.TS. Nguyễn Thị Vinh Hà**
- 2. PG.TS. Nguyễn Văn Bằng**

**HÀ NỘI – 2014**

## 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 mang VRVGB mạn tính. Hàng năm, ước tính trên thế giới có tới một triệu người mang VRVGB mạn tính chết vì ung thư gan nguyên phát và xơ gan [1]. VRVGB là tác nhân gây ung thư đứng thứ hai sau thuốc lá [2]. Virus này có liên quan tới 80% các trường hợp ung thư gan ở nhiều nước, đặc biệt là các nước Châu Á và Châu Phi [3]. Một trong những vấn đề quan trọng của tình hình dịch tễ nhiễm VRVGB là lứa tuổi bị nhiễm. Nếu số người bị nhiễm xảy ra trong thời kỳ thơ ấu càng nhiều thì càng tăng tình trạng người lành mang VRVGB và gia tăng nguy cơ mắc viêm gan mạn tính và ung thư gan do khoảng thời gian dài của quá trình mang virus [2]. Trong những vùng có tỷ lệ VRVGB lưu hành cao, phần lớn nhiễm VRVGB xảy ra trong thời kỳ thơ ấu. Những người này thường mang virus ngay từ khi mới ra đời do mẹ mang virus truyền sang con. Phương thức lây truyền này được gọi là lây truyền dọc [2]. Lây truyền dọc VRVGB từ mẹ sang con có thể xảy ra trong tử cung, trong khi sinh hoặc một thời gian ngắn sau khi sinh. Nguy cơ nhiễm VRVGB mạn tính lên tới 70-90% nếu trẻ sinh ra từ các bà mẹ đồng thời có HBsAg(+) và HBeAg(+), nhưng chỉ khoảng 20% nếu bà mẹ có HBsAg(+) và HBeAg(-) [2]. Lây truyền từ người mẹ mang virus sang con là đường lây truyền quan trọng của VRVGB, đặc biệt ở Châu Á nơi tỷ lệ lây truyền VRVGB trong thời kỳ chu sinh chiếm 40% trong tổng số những người mang VRVGB mạn [3]. Để khắc phục nguy cơ lây truyền cũng như hậu quả của nhiễm VRVGB theo phương thức này, Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG) đã khuyến cáo đưa vắc xin viêm gan B vào chương trình tiêm chủng cho trẻ em ở tất cả các quốc gia [4].

Việt Nam nằm ở Châu Á là khu vực có sự lưu hành của HBsAg cao nhất thế giới. Tỷ lệ lưu hành HBsAg ở nước ta nằm trong khoảng từ 10-25% [5], [6], [7]. Ở Việt Nam việc tiêm phòng mũi vắc xin viêm gan B sơ sinh trong chương trình tiêm chủng mở rộng đang được hướng dẫn trong 24 giờ đầu sau sinh cho tất cả các đối tượng theo khuyến cáo của TCYTTG. Năm 2006, thông tin về các tai biến sau tiêm phòng vắc xin VGB ở thành phố Hồ Chí Minh và tỉnh Hà Tĩnh đã làm tỷ lệ trẻ được tiêm phòng mũi vắc xin viêm gan B trong vòng 24 giờ đầu giảm từ 67,0% năm 2006 xuống còn 24,0% năm 2007 và 22,0% năm 2008 [8]. Theo khuyến cáo của Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh Hoa Kỳ, tiêm phòng vắc xin cho trẻ sơ sinh có mẹ mang HBsAg(+) tốt nhất trong 12 giờ đầu sau sinh [9],[10]. 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. Từ đó, 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.**

## **Chương 1**

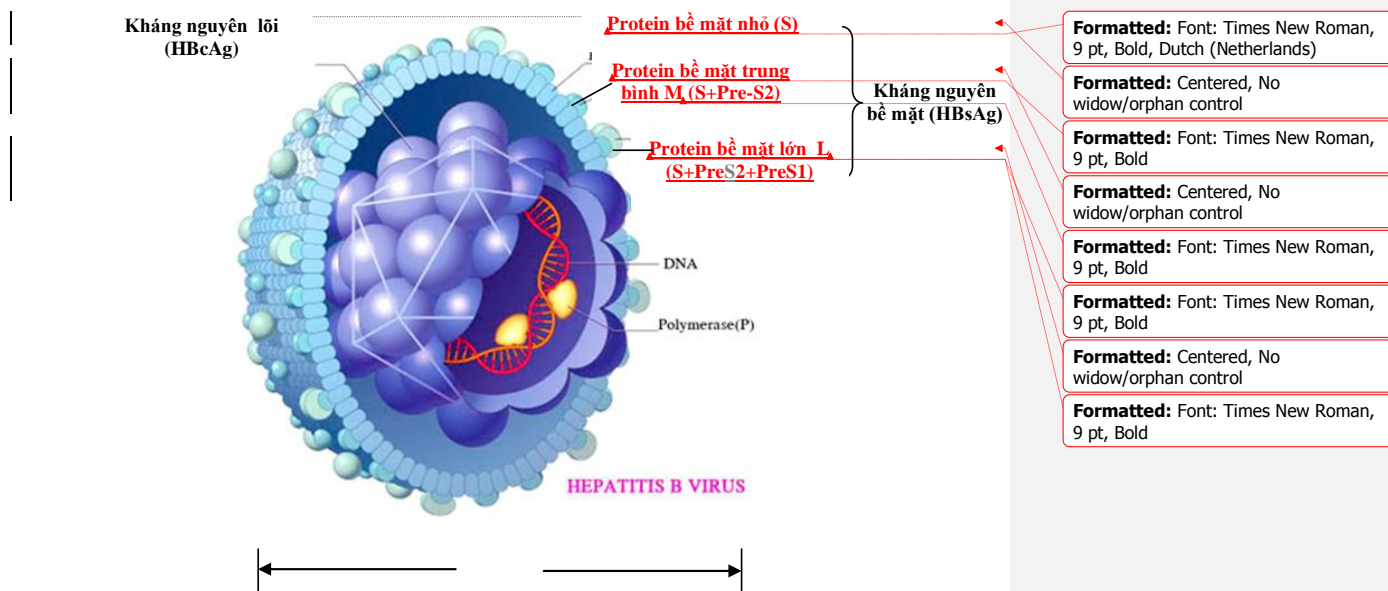
### **TỔNG QUAN**

#### **1.1. VIRUS VIÊM GAN**

Viêm gan virus là một bệnh do nhiều căn nguyên gây ra và được mô tả lần đầu tiên vào thế kỷ thứ 5 sau Công nguyên. Khi Hippocrates mô tả bệnh dịch vàng da, chắc chắn ông đã đề cập đến những người bị viêm gan B (VGB) cấp tính cũng như các tác nhân viêm gan khác. Các đợt dịch vàng da được mô tả nhiều lần trong lịch sử nhân loại nhưng phổ biến trong các cuộc chiến tranh ở thế kỷ 19 và 20. Nhiều vụ dịch là do virus viêm gan A, nhưng virus VGB có khả năng là một trong các tác nhân gây nên những đợt dịch vàng da do việc sử dụng phổ biến các chế phẩm máu [11].

Năm 1883, Lurman ở Bremen (Đức) nhận thấy có một bệnh viêm gan có thể lây truyền trực tiếp sau tiêm chủng vắc xin đậu mùa chiết tách từ máu người. Trong những năm đầu của thế kỷ 20, những vụ dịch viêm gan có thời gian ủ bệnh dài ở những nhóm bệnh nhân đến khám vì có bệnh hoa liễu, đái tháo đường, lao, sau truyền máu, sau tiêm chủng vắc xin từ huyết thanh người. Nghiên cứu theo dõi dọc sau này (trong những năm 1980) đã cho thấy 97,0% những người nhận vắc xin huyết thanh sốt vàng có bằng chứng huyết thanh học của nhiễm VRVGB so với 13,0% ở nhóm nhận vắc xin không chứa huyết thanh, điều này đã chứng tỏ VRVGB là nguyên nhân của những vụ dịch này. Trước đó, vào năm 1947, MacCallum và Bauer đưa ra thuật ngữ viêm gan A cho viêm gan truyền nhiễm và viêm gan B cho viêm gan liên quan đến huyết thanh. Trong những năm 1960-1970, Krugmam mô tả hai loại viêm gan virus MS-1 và MS-2. Trong đó MS-1 chính là viêm gan A của MacCallum, lây truyền qua đường phân miệng và có thời gian ủ bệnh ngắn 30-38 ngày. MS-2

tương ứng với viêm gan B có thời gian ủ bệnh dài hơn 41-108 ngày lây truyền do tổ chức dưới da tiếp xúc với máu và dịch tiết cơ thể. Cùng thời gian với những nghiên cứu của Krugamn, Blumberg và Alter đã phát hiện trong huyết thanh của của thổ dân Australia bị bệnh bạch cầu một loại kháng nguyên mới - kháng nguyên Australia (chính là HBsAg sau này) khi làm thử nghiệm khuếch tán trên gel. Mối liên quan của kháng nguyên Australia với viêm gan B cấp tính đã được tìm ra sau đó dẫn đến sự phát triển các xét nghiệm đặc hiệu với VRVGB. Căn nguyên virus của bệnh VGB được khẳng định chắc chắn dưới kính hiển vi điện tử khi phát hiện ra một số hạt virus (chính là các hạt Dane) phản ứng với huyết thanh kháng kháng nguyên Australia. Thành phần vỏ ngoài của của hạt Dane được gọi là kháng nguyên bề mặt của virus VGB (HBsAg). Thành phần lõi có chứa ADN nội sinh và kháng nguyên lõi (HBcAg). Kháng nguyên thứ ba (liên quan đến khả năng lây nhiễm) là HBeAg được Magnius và Espmark mô tả lần đầu tiên năm 1972 [11].



Hình 1.1: Cấu trúc hạt VRVGB hoàn chỉnh [12]

### **1.1.1. Đặc điểm sinh học của VRVGB**

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 một phần sợi kép và ADN polymeraza phụ thuộc ADN [11], [13].

#### ***1.1.1.1. Cấu trúc gen và các protein của VRVGB***

VRVGB là virus có ADN nhỏ nhất được biết đến, cấu trúc gen chỉ có 3200 cặp bazơ và tổ chức đặc biệt dạng vòng, có một phần sợi kép (hình 1.2). Sợi âm của ADN là một vòng hoàn chỉnh có 4 khung đọc mở (open reading frame: ORF) chứa các gen mã hoá đan xen vào nhau: ORFS - gen tiền S1, tiền S2 và S; ORFC - gen tiền lõi/lõi, ORFX - gen X và ORFP - gen polymeraza. Sợi dương của virus ngắn hơn và có chiều dài thay đổi [11].

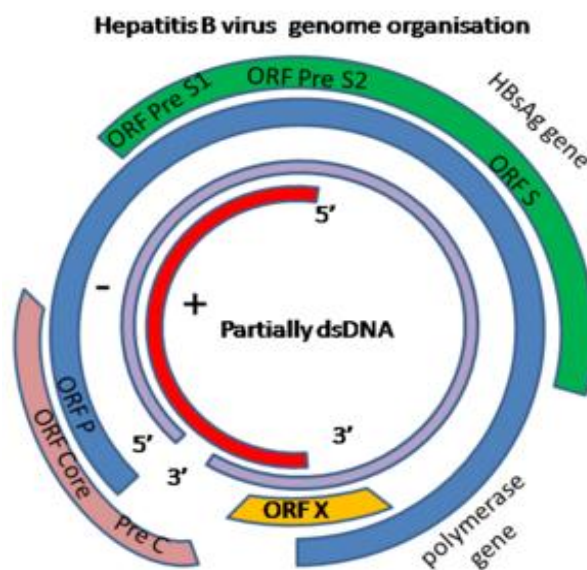
Các gen S và tiền S mã hoá vỏ VRVGB. Protein chính tạo nên các hạt HBsAg là loại nhỏ (SHBs). Protein trung bình (MHBs) chứa thành phần tiền S2 và protein bề mặt loại lớn (LHBs) chứa tiền S1 cũng liên kết vào các hạt HBsAg nhưng được thấy nhiều hơn trong các hạt virus trơ. Các nghiên cứu cho rằng protein tiền S đóng một vai trò quan trọng trong quá trình kết hợp của VRVGB vào tế bào gan, vị trí gắn đặc hiệu ở gan đối với S1 và tiền S2 đã được xác định từ thực nghiệm [11].

Gen ORF-C mã hóa cho cả HBcAg và HBeAg. Trong quá trình sao chép, HBcAg đến nối mạng lưới nội bào bị cắt rời và HBeAg (đoạn tiền lõi) được tạo ra. HBcAg có vai trò quan trọng trong việc đóng gói ARN vào nhân virus và là một thành phần không thể thiếu của nucleocapsid. Không thể phát hiện HBcAg trong huyết thanh bằng các kỹ thuật thông thường, tuy nhiên có

thể tìm thấy trong nhu mô gan ở các bệnh nhân nhiễm VRVGB cấp và mạn tính. HBeAg là một protein hoà tan có thể phát hiện trong huyết thanh các bệnh nhân có tải lượng virus cao, nhưng sự có mặt của HBeAg không phải là một yếu tố bắt buộc cho quá trình nhân lên của virus [11], [13].

Gen ORF-P mã hóa cho enzym polymeraza có vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp ADN và quá trình kết hợp ARN vào nhân virus [1], [13].

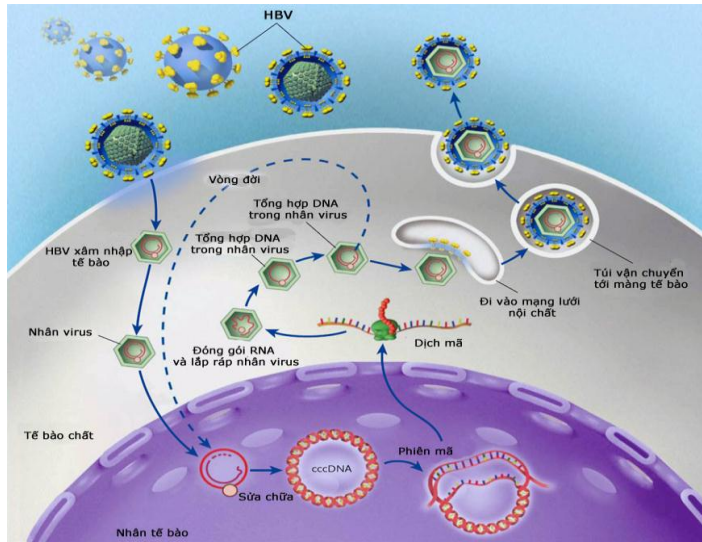
Gen ORF-X mã hóa cho protein X của virus (17kD), protein có ảnh hưởng đến việc truyền tín hiệu tình trạng tế bào vật chủ, quá trình biểu thị gen, nhân lên và lan truyền của HBV trong cơ thể [13]. Protein X còn giúp cho sự nhân lên của HBV bằng tác động vào các yếu tố tham gia phiên mã, kích thích tăng sinh và làm chết tế bào [1].



**Hình 1.2: Cấu trúc và tổ chức gen của VRVGB [11]**



### 1.1.1.2. Quá trình nhân lên của VRVGB



**Hình 1.3: Quá trình nhân lên của VRVGB [13]**

Giai đoạn chính trong quá trình nhân lên của HBV là quá trình phiên mã ngược để tổng hợp ADN vòng mở trên khuôn mẫu của ARN (hình 1.3). Bắt đầu quá trình nhân lên HBV gắn với receptor trên bề mặt tế bào gan. Cho tới nay, quá trình này vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ. Sau khi hòa màng tế bào, virus cởi vỏ và nhân virus được đưa vào trong bào tương và vận chuyển vào trong nhân tế bào gan [13]. Trong nhân tế bào gan, sợi dương ADN được tổng hợp hoàn chỉnh, khoảng trống thiếu hụt của cả hai mạch ADN được hoàn thiện để cấu trúc ADN sẽ được chuyển thành dạng vòng đóng tương đương (ccc DNA), đóng vai trò khuôn mẫu phiên mã tổng hợp RNA thông tin của virus [1]. Có 4 ARN thông tin có chức năng được biết đến trong quá trình phiên mã và dịch mã của VRVGB. Đoạn dài nhất (3,5 kb) là khuôn mẫu cho quá trình nhân lên của gen và các biểu thị các protein tiền lõi/ lõi và polymeraza. Đoạn 2,4

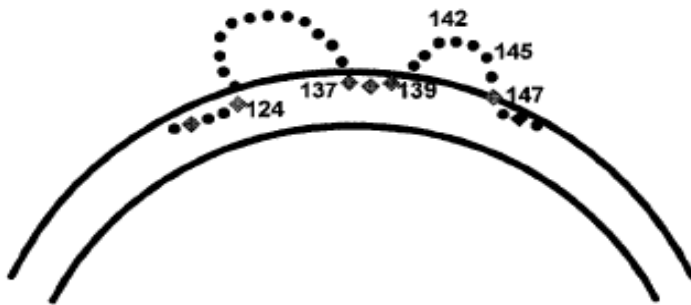
kb mã hoá protein tiền S1, tiền S2 và HBsAg, trong khi đoạn 2,1kb chỉ mã hoá protein tiền S2 và HBsAg. Đoạn nhỏ nhất (0,7kb) mã hoá protein X [11].

Tất cả các ARN tạo ra được vận chuyển qua màng nhân ra bào tương, làm khuôn mẫu cho quá trình dịch mã tổng hợp protein polymerase, protein nhân, và protein bề mặt, cũng như các chuỗi polypeptide tiền nhân và X. Các nucleocapsid được lắp ráp trong bào tương. Trong quá trình này ARN tiền gen 3,5kb cùng với HBV polymerase và protein kinase được kết hợp vào nhân virus. Ngay khi ARN được kết hợp xong, quá trình phiên mã ngược bắt đầu. Quá trình tổng hợp hai mạch ADN của virus diễn ra một cách tuần tự. Mạch ADN đầu tiên được tổng hợp dựa trên khuôn mẫu của ARN, ngay sau đó khuôn mẫu ARN bị phân giải. Mạch ADN thứ hai sẽ được tổng hợp trong nhân virus dựa trên khuôn mẫu của mạch ADN mới được tổng hợp. Một số nhân virus mang bộ gen hoàn chỉnh sẽ được vận chuyển ngược lại vào trong nhân tế bào gan và ADN mới được tổng hợp sẽ lại chuyển dạng thành ADN vòng đóng để duy trì một lượng khuôn mẫu ổn định cho quá trình phiên mã. Tuy nhiên hầu hết các nhân của virus đi vào hệ thống lưới nội chất chứa các protein bề mặt của virus bằng hình thức “nảy chồi”. Bằng cách này các nhân của virus được bao bọc bởi các kháng nguyên bề mặt tạo ra cấu trúc virus hoàn chỉnh và thoát khỏi tế bào gan đi vào hệ thống tuần hoàn [13].

#### ***1.1.1.3. Nhóm huyết thanh của VRVGB***

Vùng quyết định kháng nguyên “a” của HBsAg nằm trên vị trí giới hạn bởi axit amin 120 và 147, nơi tạo ra cấu trúc hai vòng thắt nhô ra khỏi bề mặt của virus (hình 1.4). Quyết định kháng nguyên trung hòa chính có thể nằm ở vòng thắt thứ hai giữa axit amin 139 và 147 [11]. Hai quyết định kháng nguyên khác của HBsAg cũng đã được xác định. Một quyết định có thể là d hoặc y, còn quyết định còn lại có thể là w hoặc r. Tổ hợp của các quyết định kháng nguyên tạo ra 4 túp huyết thanh (serotype): adw, ayw, adr, ayr. Phân

tích kiểu gen cho thấy 4 túp huyết thanh trên của VRVGB không tương ứng với một kiểu gen (genotype) duy nhất. Hiện nay đã có 9 nhóm huyết thanh (serotypes) của VRVGB được xác định trên thế giới: ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq<sup>+</sup>, adrq<sup>-</sup>. Các túp phổ biến nhất ở những người nhiễm VRVGB ở Việt Nam là adw2 và ayw1 [14].



**Hình 1.4:** Sơ đồ quyết định kháng nguyên “a” nằm trên protein HBsAg [11]

Một trong những lý do chính giải thích tính hiệu quả của các vắc xin VGB hiện nay là do trên protein SHBs có các quyết định kháng nguyên trung hòa. Kháng thể đối với quyết định kháng nguyên “a” được tìm thấy trong huyết thanh của những cá thể đã được tiêm vắc xin có tác dụng bảo vệ với các nhóm huyết thanh khác nhau của VRVGB, trong khi đó kháng thể với các nhóm quyết định khác không có tác dụng bảo vệ chéo [11].

#### **1.1.1.4. Kiểu gen của VRVGB**

VRVGB được phân loại làm 8 kiểu gen (genotype) từ A đến H. Mỗi kiểu gen của VRVGB (trừ E và G) lại có thể được phân chia thành các dưới kiểu gen (sub-genotype). Kiểu gen A phổ biến ở Bắc Mỹ, Bắc và Tây Âu, Ấn Độ, cận Sahara châu Phi và một số khu vực ở Nam Mỹ. Kiểu gen B và C phổ biến ở châu Á. Kiểu gen D hay gặp ở vùng Địa Trung Hải, Đông Âu cho dù có thể gặp ở những nơi khác trên thế giới. Kiểu gen F hay gặp ở Nam Mỹ.

Kiểu gen G được tìm thấy ở Pháp, Đức, Trung Mỹ, Mêhicô, Mỹ. Gần đây kiểu gen H được tìm thấy ở Trung Mỹ [3].

Người ta nhận thấy các kiểu gen của VRVGB có thể liên quan đến một số thể đột biến: đột biến tiền nhân (pre-core mutation) và đột biến tại vùng gen khởi động tổng hợp protein nhân (core-promoter mutation). Do đó chúng có thể đưa đến sự khác nhau về diễn tiến lâm sàng cũng như về tỷ lệ viêm gan tối cấp giữa các nhóm kiểu gen khác nhau. Kiểu gen B, đặc biệt dưới kiểu gen Bj có liên quan đến viêm gan tối cấp nhiều hơn kiểu gen C hoặc kiểu gen A [15], [16].

Từ những năm đầu của thế kỷ 21, các nghiên cứu về kiểu gen của VRVGB mới được thực hiện tại Việt Nam. Những nghiên cứu của các tác giả Việt Nam thực hiện trong ngoài nước đều cho thấy kiểu gen chủ yếu là kiểu gen B và C. Các kiểu gen A hoặc kiểu gen hỗn hợp B-C được tìm thấy nhưng rất ít [17], [18], [19]. Những kết quả thu được cho thấy các kiểu gen có ý nghĩa lâm sàng rất quan trọng. Ở những người nhiễm VRVGB mạn tính không triệu chứng và viêm gan B mạn tính không có biến chứng thì kiểu gen B chiếm đa số (78,3%), trong khi ở những bệnh nhân xơ gan và ung thư gan thì kiểu gen C nổi trội [20]. Kiểu gen B có liên quan đến viêm gan tối cấp nhiều hơn kiểu gen C [17].

### **1.1.2. Khả năng gây bệnh của VRVGB**

#### ***1.1.2.1. Nhiễm VRVGB cấp tính***

Thời gian ủ bệnh từ 6 tuần đến 6 tháng và các biểu hiện khi phát bệnh tùy thuộc rất nhiều vào tuổi của người bị nhiễm virus. Ở trẻ sơ sinh nói chung không hề thấy các biểu hiện lâm sàng, các biểu hiện điển hình của bệnh thấy ở 5-15% trẻ từ 1 đến 5 tuổi. Chỉ 33-50% các trường hợp nhiễm VRVGB ở người lớn và trẻ lớn có biểu hiện lâm sàng. Các triệu chứng lâm sàng thường

gặp là sốt nhẹ, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn và nôn, vàng da, vàng mắt, nước tiểu sẫm màu, phân bạc màu, đau bụng. Đôi khi có các biểu hiện ngoài gan như phát ban trên da, đau khớp và viêm khớp. Viêm gan tối cấp khoảng 1-2% số bệnh nhân viêm gan cấp và tỷ lệ tử vong do hôn mê gan là 63-93% [11].

#### **1.1.2.2. Nhiễm VRVGB mạn tính**

Nhiễm VRVGB mạn tính được xác định khi tồn tại HBsAg ít nhất 6 tháng hoặc khi có HBsAg (+) và IgM anti-HBc (-) trong huyết thanh. Nguy cơ trở thành người mang virus mạn tính phụ thuộc nhiều vào tuổi của người nhiễm virus. Nguy cơ cao nhất khi lây nhiễm trong thời kỳ chu sinh, lên đến 90%, 25-50% ở giai đoạn 1-5 tuổi, 6-10% ở trẻ lớn và người trưởng thành. Hậu quả của tình trạng mang VRVGB mạn tính là các bệnh gan mạn tính như xơ gan hay ung thư gan nguyên phát. Thời gian mang VRVGB kéo dài là yếu tố chính gây nên các bệnh lý gan nguy hiểm. Khoảng 25% những người nhiễm VRVGB ở tuổi nhỏ và sơ sinh sẽ phát triển thành xơ gan hoặc ung thư gan so với 15% ở nhóm nhiễm VRVGB ở độ tuổi vị thành niên và trưởng thành. Một số yếu tố kèm theo ở bệnh nhân là mắc các bệnh mạn tính như suy thận, nhiễm HIV, đái tháo đường sẽ làm tăng thêm nguy cơ nhiễm VRVGB mạn tính [11]. Nhiễm VRVGB mạn tính sẽ trải qua 4 giai đoạn sau:

##### *Giai đoạn dung nạp miễn dịch (immune tolerance)*

Là giai đoạn mà cơ thể dung nạp sự có mặt của VRVGB trong cơ thể, không có sự phản ứng chống VRVGB của hệ thống miễn dịch cơ thể. HBsAg, HBeAg được xác định trong huyết thanh, HBV-DNA thường rất cao, các enzyme gan (ALT, AST) bình thường hoặc tăng rất ít. Đáp ứng miễn dịch của cơ thể với VRVGB rất hạn chế. Biểu hiện bệnh lý gan ít thấy mặc dù có sự nhân lên mạnh mẽ của VRVGB. HBeAg(+) trong tế bào gan. Sau đó, người mang VRVGB mạn tính chuyển sang giai đoạn thứ hai: giai đoạn hoạt tính miễn dịch [21], [22].

*Giai đoạn hoạt tính miễn dịch (immune active) hay còn được gọi là giai đoạn thanh thải miễn dịch (immune clearance)*

Là giai đoạn mà hệ thống miễn dịch cơ thể hoạt động mạnh mẽ chống lại sự có mặt của VRVGB trong cơ thể. HBV-DNA huyết thanh giảm và các enzyme gan tăng. Ở giai đoạn này, những hội chứng bệnh lý gan có thể đã xuất hiện và ALT, AST tăng cao hoặc dao động. Ở một số bệnh nhân, có thể thấy hiện tượng chuyển đổi huyết thanh: HBeAg từ (+) sang (-), sau đó tiếp tục xuất hiện anti-HBe trong máu [21].

*Giai đoạn không hoạt động (inactive HBsAg carrier) hay giai đoạn virus không nhân lên hoặc nhân lên chậm (low replication)*

Trong giai đoạn này, sự nhân lên của VRVGB vẫn tồn tại nhưng rất thấp vì bị ức chế do hệ miễn dịch của vật chủ hoạt động có hiệu quả. Giai đoạn này đôi khi còn gọi là giai đoạn virus không hoạt động. Giai đoạn này đặc trưng là HBeAg(-), anti-HBe (+) (chuyển đổi huyết thanh). Nhiễm VRVGB nhưng không xác định được HBsAg, mà chỉ có thể phát hiện bằng anti-HBs. Enzyme ALT bình thường, HBV-DNA huyết thanh rất thấp hoặc không phát hiện được (<2.000 IU/ml). Ở một số bệnh nhân đã chuyển đổi huyết thanh, thường kèm theo đột biến có chọn lọc làm gián đoạn quá trình nhân lên tạo HBeAg. Số bệnh nhân HBeAg trở về âm tính có thể chậm hơn so với bệnh nhân giảm tải lượng HBV-DNA và có thể tiến triển đến viêm gan B mạn tính thể HBeAg âm tính [21].

*Giai đoạn tái hoạt động (HBV reactivation) hay giai đoạn hoạt động miễn dịch HBeAg(-)*

Người mang VRVGB có HBeAg(-) thường được hiểu là không có sự nhân lên của VRVGB, enzym ALT ở mức độ bình thường hoặc gần như bình thường. Vào đầu những năm 1980, việc phát hiện ra những chủng VRVGB

đột biến có thể nhân lên không cần có mặt HBeAg dẫn đến việc phân chia thêm giai đoạn tái hoạt động VRVGB. Ở giai đoạn này HBV-DNA >2.000 IU/ml, ALT tăng, bệnh gan tiến triển [21], [22].

Nhiễm VRVGB mạn tính ở người châu Á khác với người phương Tây. Phần đông người mang VRVGB ở châu Á (40-50%) nhiễm VRVGB qua lây truyền dọc theo đường mẹ truyền sang con hoặc nhiễm ngang ngay thời kỳ thơ ấu. Trong khi đó, người mang VRVGB mạn tính tại các nước phát triển phương Tây thường nhiễm virus trong giai đoạn trưởng thành qua con đường lây truyền ngang, do vậy không có giai đoạn dung nạp miễn dịch kéo dài như người châu Á mà chuyển ngay sang giai đoạn hoạt động. Sự khác biệt về lứa tuổi nhiễm VRVGB và phương thức lây truyền giải thích một phần sự khác biệt về biểu hiện lâm sàng và đáp ứng với điều trị bằng các thuốc điều hoà miễn dịch giữa người mang VRVGB mạn tính châu Á và phương Tây [22].

## **1.2. DỊCH TỄ HỌC CỦA NHIỄM VRVGB**

### **1.2.1. Các phương thức lây truyền của VRVGB**

VRVGB lây truyền khi các tổn thương trên bề mặt da và niêm mạc tiếp xúc với dịch tiết của cơ thể hoặc máu bị nhiễm virus. VRVGB có tải lượng cao nhất trong máu và dịch tiết từ vết thương. Tải lượng virus thấp hơn trong tinh dịch, dịch tiết âm đạo và có rất ít trong nước bọt. VRVGB không lây truyền qua không khí, thức ăn và nước uống. Các phương thức lây truyền chính của virus như sau:

#### ***1.2.1.1. Lây truyền virus từ mẹ sang con***

Lây truyền từ mẹ sang con trong giai đoạn mang thai và sinh đẻ (perinatal) là đường lây truyền chính ở nhiều nước trên thế giới đặc biệt là các nước có tỷ lệ lưu hành của VRVGB cao. Lây truyền có thể xảy ra quanh lúc chuyển dạ đẻ. Lây truyền trong tử cung ít gặp, chỉ xảy ra từ 2-5% số lây truyền từ mẹ sang con. Không có bằng chứng cho thấy virus có thể lây truyền

qua việc cho con bú. Nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con phụ thuộc vào sự tồn tại hay không của kháng nguyên HBeAg(+) và tải lượng virus cao trong máu mẹ. Tỷ lệ lây truyền lên đến 70-90% nếu mẹ có HBeAg(+), và khoảng 5-20% nếu mẹ HBeAg(-) [2].

#### ***1.2.1.2. Lây truyền từ trẻ này sang trẻ khác***

Lây truyền từ trẻ này sang trẻ khác có thể là nguyên nhân của nhiều trường hợp nhiễm VRVGB. Lây truyền thường xảy ra giữa những trẻ cùng sống trong gia đình, giữa những trẻ trong cùng một trường học, nhà trẻ. Cơ chế của lây truyền có thể do những vết xước trên da, các vết thương, niêm mạc tiếp xúc với máu hoặc các dịch tiết vết thương chứa VRVGB. Virus có thể lây truyền qua nước bọt do trẻ này cắn trẻ khác, tập tục mớm com, các vết xước trên da. VRVGB có thể lây truyền do dùng chung các vật dụng như khăn tắm, bàn chải, dao cạo râu vì virus có thể tồn tại ít nhất 7 ngày ngoài cơ thể và có thể phát hiện thấy virus với tải lượng cao mặc dù không nhìn thấy máu trên những vật dụng đó [2].

#### ***1.2.1.3. Lây truyền qua con đường tiêm truyền không an toàn, truyền máu***

Tiêm truyền và truyền máu là nguồn lây truyền chính của VRVGB cũng như các virus khác (HIV, HCV..) ở nhiều quốc gia trước đây do việc thực hành tiêm truyền không an toàn và không xét nghiệm sàng lọc HBsAg khi lấy máu. Ở một số quốc gia đang phát triển, một số bệnh nhân được tiêm bằng bơm tiêm và kim tiêm dùng lại chưa qua tiệt trùng. Khoảng 90% trong số 12 tỷ mũi tiêm hàng năm là không cần thiết. Hầu hết những bệnh nhân có chỉ định tiêm có thể sử dụng thuốc uống ở những cơ sở chăm sóc ban đầu. VRVGB có thể lây truyền qua máu, các sản phẩm máu, bệnh phẩm có máu của người mang bệnh, kim tiêm không đảm bảo vô trùng, dụng cụ tiêm chích, sử dụng chung kim xăm mình, kim châm cứu, dụng cụ phẫu thuật, dụng cụ nha khoa bị nhiễm máu hoặc huyết thanh không được khử trùng thích hợp [2].



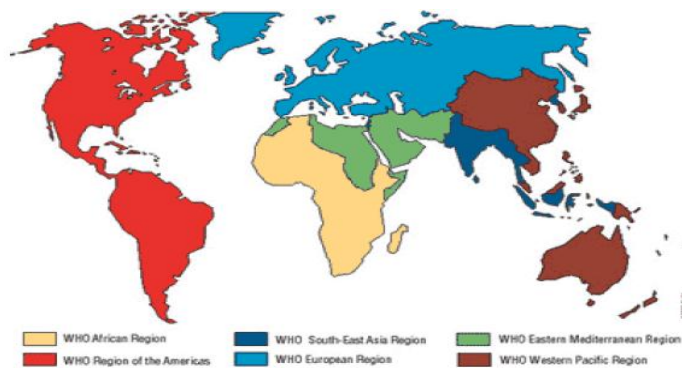
#### 1.2.1.4. *Lây truyền qua quan hệ tình dục*

VRVGB có thể lây truyền qua con đường quan hệ tình dục. Đường lây truyền này chiếm tỷ lệ cao trong những trường hợp nhiễm VRVGB mới ở trẻ vị thành niên và người trưởng thành tại các nước có tỷ lệ lưu hành của VRVGB thấp. Ở những nước có tỷ lệ lưu hành của VRVGB cao lây truyền chủ yếu trong thời kỳ trẻ nhỏ [2].

### 1.2.2. **Tình hình nhiễm VRVGB**

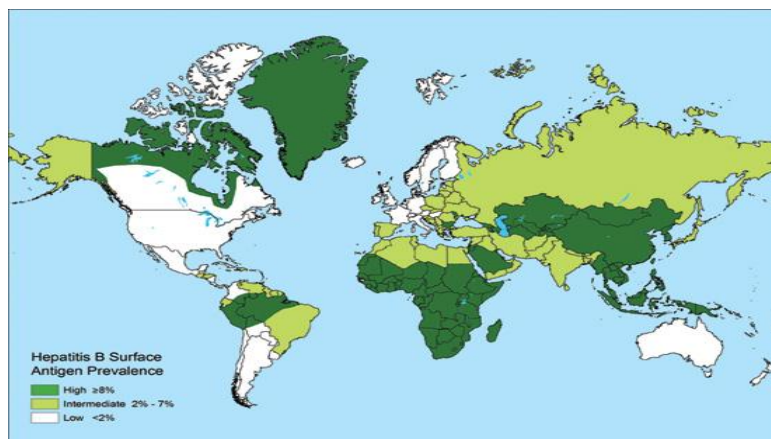
#### 1.2.2.1. *Tình hình nhiễm VRVGB trên thế giới*

Dịch tễ học của VRVGB được phân chia theo 6 khu vực địa lý của Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG): Châu Mỹ, Châu Âu, Châu Phi, Đông Địa Trung Hải và Tây Thái Bình Dương (hình 1.5).



**Hình 1.5: Sáu khu vực dịch tễ VRVGB theo phân loại của TCYTTG [3]**

Trong mỗi khu vực địa lý, tỷ lệ nhiễm virus và cách thức lây truyền có sự khác biệt rõ rệt so với các vùng khác. Trên cơ sở về điều tra huyết thanh học các dấu ấn miễn dịch của VRVGB đặc biệt là HBsAg, nhiễm VRVGB được chia thành 3 mức độ khác nhau, cao, trung bình và thấp (hình 1.6).



**Hình 1.6: Tỷ lệ người mang kháng nguyên HBsAg ở các quốc gia trên thế giới [2] ,[3]**

*Vùng lưu hành dịch cao*

Là vùng có tỷ lệ người mang HBsAg  $\geq 8\%$  và người đã từng phơi nhiễm với VRVGB  $> 60\%$ . Lây truyền VRVGB xảy ra chủ yếu trong thời kỳ sơ sinh và trẻ nhỏ do đó nguy cơ trở thành người mang mạn tính VRVGB là rất cao. Khoảng 45% dân số thế giới sống ở khu vực dịch tễ này, bao gồm các nước Châu Á, Châu Phi, một phần Trung Đông, lưu vực sông Amazon [3].

*Vùng lưu hành dịch trung bình*

Là vùng có tỷ lệ người mang HBsAg từ 2-7% và tỷ lệ người đã từng phơi nhiễm với VRVGB từ 20-60%. Gồm có một phần Nam Âu, Đông Âu, Nga một phần Nam và Trung Mỹ [3].

*Vùng dịch lưu hành thấp*

Chỉ có khoảng 12% dân số thế giới sống ở vùng dịch lưu hành thấp gồm có: Mỹ, Tây Âu, Úc. Đó là vùng có tỷ lệ người mang HBsAg  $< 1\%$  và tỷ lệ người từng phơi nhiễm với VRVGB  $< 20\%$ . Phương thức lây truyền chủ yếu ở khu vực này là lây truyền ngang ở người trưởng thành do lây truyền qua con đường quan hệ tình dục, sử dụng kim tiêm bị nhiễm, người nghiện ma túy tĩnh mạch [3].

### 1.2.2.2. Tình hình nhiễm VRVGB ở Việt Nam

**Bảng 1.1: Tỷ lệ mang HBsAg trong nhóm người khỏe mạnh tại Việt Nam**

<i>Địa phương</i>	<i>Tác giả- Thời điểm nghiên cứu</i>	<i>Đối tượng</i>	<i>Số mắc/ Tổng số</i>	<i>Tỷ lệ%</i>
Hà nội	Vũ Thị Tường Vân-1996 [23]	Phụ nữ có thai	412/3185	12,9
	Chu Thị Thu Hà-2006 [5]	Phụ nữ có thai	163/1300	12,5
	Trần Thị Chính-1993 [24]	Người khỏe mạnh	257/1780	14,4
Hải Phòng	Nguyễn Tuyết Nga-1996 [25] Nguyen CH, Azumi Ishizaki, et al- 2011 [7]	Phụ nữ có thai	204/1651	12,36
		Phụ nữ có thai	36/200	18,0
Thái Nguyên	Duong TH, Nguyen Ph -2009 [26]	Người khỏe mạnh 18-70 tuổi	34/383	8,8
Thái Bình	Nguyen VT, McLaws ML-2007 [27]	Người khỏe mạnh	159/837	19,0
Bát Xát (Lào Cai)	Bùi Xuân Trường, Nguyễn Văn Bàng -2009 [6]	Người khỏe mạnh	107/683	15,7
		Kinh	18/79	22,8
		Dao Đỏ	19/98	19,4
		Mông	31/206	15,04
		Giáy	34/251	13,5
		Tày	5/49	10,2
Huyện Quảng Xương, Ngọc Lặc (Thanh Hóa)	Hipgrave D.B, Nguyen TV-2003 [28]  Đỗ Tuấn Đạt -2004 [29]	Trẻ 9-18 tháng	67/536	12,5
		Trẻ em 4-8 tuổi	42/228	18,4
		Thiếu niên 14-16 tuổi	45/219	20,5
		Người lớn 25-40 tuổi	112/596	18,8
		Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ	56/532	10,5
Huế	Phạm Văn Linh -2006 [30]	Người 3-70 tuổi	1467	16,8
		Lao động chân tay		28,0
Huyện Tân Châu (An Giang)	Châu Hữu Hầu-1995 [31]	Người khỏe mạnh	199/1801	11,0
		Dưới 5 tuổi	9/127	7,1
Thành phố HCM	Trương Thị Xuân Liên-1994 [32]	Người khỏe mạnh	62/548	11,3
		Phụ nữ có thai	12/100	12,0

**Bảng 1.2: Tỷ lệ nhiễm HBsAg trên nhóm nguy cơ cao tại Việt Nam**

<i>Địa phương</i>	<i>Tác giả- Thời điểm nghiên cứu</i>	<i>Đối tượng</i>	<i>Số mắc/ tổng số</i>	<i>Tỷ lệ %</i>
Hà Nội	Phạm Song, Đào Đình Đức -1994 [33]	Bệnh nhân Hemophilia	5/49	10,2
		Chạy thận nhân tạo	5/51	10,0
		Nghiện ma túy tĩnh mạch	45/200	13,0
		Mại dâm	12/134	9,0
	Trịnh Thị Ngọc-2001 [34]	Bệnh nhân viêm gan	685	49,7
		Bệnh nhân xơ gan	73	87,6
	Nguyen VT et al 1992 [35]	Bệnh nhân viêm gan	742	43,8
		Bệnh nhân xơ gan	81	49,4
		Bệnh nhân ung thư gan	78	57,7
Hải Phòng	Nguyen CH, Azumi Ishizaki, et al- 2011 [7]	Nghiện ma túy tĩnh mạch	760	10,7
		Gái mại dâm	91	9,6
		Thủy thủ	94	12,5
		Người hiến máu	210	18,1
Thanh Hóa	Vũ Hồng Cương- 1998 [36]	Bệnh nhân viêm gan	27/57	47,4
		Mại dâm- Nghiện ma túy tĩnh mạch	9/47	19,2
Huế	Hoàng Trọng Thăng- 2003 [37]	Ung thư gan nguyên phát	234	84
Thành phố Hồ Chí Minh	Phạm Song, Đào Đình Đức- 1994 [33]	Bệnh nhân Hemophilia	2/24	8,3
		Chạy thận nhân tạo.	4/28	14,0
	Trương Thị Xuân Liên -1994 [32]	Nghiện ma túy tĩnh mạch	14/101	13,9
		Gái mại dâm		10,4 - 14,8
		Bệnh hoa liễu		8,0 - 11,8
	Lã Thị Nhẫn 1995- [38]	Truyền máu nhiều lần	27/108	21,1
		Nhân viên y tế	60/406	14,8
Nghiện ma túy tĩnh mạch		41/108	38,0	

Các nghiên cứu đã công bố ở trong và ngoài nước về dịch tễ học của VRVGB ở Việt Nam cho thấy:

- Tỷ lệ người mang HBsAg từ 10-25% tùy thuộc vào đối tượng và hoàn cảnh nghiên cứu. Với dân số hơn 84 triệu dân (ước tính năm 2006) và tỷ lệ người mang HBsAg cao, các bệnh lý về gan do HBV vẫn sẽ là một gánh nặng cho ngành y tế [5], [6], [7], [23], [32].

- Tỷ lệ phụ nữ mang thai có HBsAg là 12- 18%, trong số đó có khoảng 30-40% mang đồng thời cả HBsAg và HBeAg do vậy lây truyền dọc từ mẹ sang con là một con đường lây truyền rất quan trọng ở Việt Nam [5], [7], [23], [25].

- Tỷ lệ IgG anti-HBc tăng dần theo lứa tuổi và có đến 60-80% người trưởng thành có IgG anti-HBc chứng tỏ đã từng phơi nhiễm với VRVGB và cho thấy lây truyền ngang cũng chiếm một tỷ lệ không nhỏ trong lây nhiễm VGB tại Việt Nam [26], [28].

- Khoảng 50% các trường hợp viêm gan có HBsAg(+), tỷ lệ mang VRVGB ở các bệnh nhân HCC (UTGNP) hoặc xơ gan là 50- 85% [34], [35], [36], [37].

- Tỷ lệ nhiễm VRVGB ở người có kháng nguyên bề mặt HBsAg(-) (nhiễm VRVGB ẩn: occult HBV) theo một nghiên cứu ban đầu là rất cao 91,3% (73/80) do vậy trong tương lai cần phải có những nghiên cứu có qui mô lớn hơn để đánh giá về tỷ lệ cũng như tác động của nhiễm VRVGB ẩn đối với người Việt Nam [39].

### **1.2.3. Dự phòng và kiểm soát viêm gan B**

Hiện nay trên thế giới chưa có phương pháp nào điều trị đặc hiệu nào cho viêm gan virus B. Do vậy vấn đề quan trọng nhất cho viêm gan virus B là phòng lây nhiễm. Để dự phòng kiểm soát tốt lây nhiễm VRVGB cũng như giảm nguy cơ mắc bệnh VGB cần phải phối hợp các biện pháp phòng bệnh

chung và các biện pháp phòng bệnh đặc hiệu như tiêm phòng vắc xin VGB và globulin miễn dịch VGB.

#### ***1.2.3.1. Các biện pháp phòng bệnh chung***

Thực hiện tốt an toàn truyền máu và các sản phẩm của máu để giảm nguy cơ hệ thống cung cấp máu có chứa các mầm bệnh như HBV. Người cho máu phải được khám sức khỏe định kỳ, làm các xét nghiệm huyết thanh học sàng lọc VRVGB. Những người có tiền sử vàng da hoặc xét nghiệm HBsAg dương tính không được cho máu. Hạn chế sự lây truyền HBV trong bệnh viện bằng cách sử dụng bơm kim tiêm một lần, tiệt trùng dụng cụ y tế, thực hành mũi tiêm an toàn. Khi đeo khuyên tai, xăm mình, châm cứu phải sử dụng kim tiêm mới đã được khử trùng. Tránh tiếp xúc trực tiếp với máu và dịch cơ thể. Xử lý tốt chất thải bệnh viện để hạn chế nguồn lây nhiễm cho cộng đồng. Thầy thuốc phải sử dụng các dụng cụ bảo hộ lao động khi khám chữa bệnh. Tuyên truyền cho thanh thiếu niên thực hiện hành vi tình dục an toàn [1], [2], [11].

#### ***1.2.3.2 Các biện pháp phòng bệnh đặc hiệu***

Các biện pháp dự phòng chung chủ yếu phòng lây nhiễm VRVGB cho các đối tượng có nguy cơ cao. Tuy nhiên, để có thể dự phòng rộng rãi và lâu dài cho cả cộng đồng thì các biện pháp phòng bệnh đặc hiệu như tiêm phòng vắc xin và huyết thanh kháng VGB là hết sức cần thiết.

##### ***Miễn dịch thụ động***

Việc phát hiện kháng thể anti-HBs có thể bảo vệ các cá thể bị nhiễm VRVGB cấp hoặc mạn nếu kháng thể được sử dụng sớm ngay sau khi phơi nhiễm dẫn đến việc phát triển các globulin miễn dịch (Ig) đặc hiệu chứa anti-HBs nồng độ cao (HBIg). HBIg được sản xuất từ huyết thanh chứa anti-HBs nồng độ cao. Đó là huyết thanh của những người có nhiễm VRVGB tự nhiên trong quá khứ nhưng đã qua khỏi, không trở thành người mang HBsAg [11],

[40]. Hiệu quả bảo vệ của HBIg có ngay sau khi tiêm nhưng chỉ kéo dài 3-6 tháng. HBIg được sử dụng qua đường tiêm bắp, vị trí tiêm cơ delta ở người lớn và mặt trước bên đùi cho trẻ sơ sinh. Nếu lượng thuốc tiêm trên 2 ml với trẻ em, trên 5 ml đối với người lớn có thể chia nhỏ để tiêm ở những vị trí khác nhau. HBIg được chỉ định trong những trường hợp sau [40]:

- Tạo miễn dịch thụ động với viêm gan B trên đối tượng chưa tiêm phòng, hoặc mới tiêm phòng 1 mũi vắc xin nhưng bị phơi nhiễm VGB do xước da, kim đâm, cắn,... Trẻ em tiêm 200 UI cho trẻ 0-4 tuổi, 300 UI cho trẻ 5-9 tuổi, người lớn tối thiểu 500 UI, phụ thuộc vào mức độ phơi nhiễm. Tốt nhất trong vòng 24-72 giờ nhưng có thể tới 1 tuần sau phơi nhiễm. Liều thứ hai tiêm sau 1 tháng. Việc sử dụng đồng thời HBIg và vắc xin VGB làm tăng hiệu quả bảo vệ sau phơi nhiễm.

- Trên bệnh nhân lọc máu, liều dùng 8-12UI/kg tối đa 500 UI. Dùng 2 tháng/ lần cho tới khi có đáp ứng miễn dịch bảo vệ sau tiêm phòng.

- Ở trẻ sinh ra từ mẹ mang HBsAg, đặc biệt trẻ sinh ra từ các bà mẹ HBeAg/HBsAg(+). Tiêm sau để càng sớm càng tốt, trong vòng 24 giờ đầu sau sinh. Liều lượng 30-100 UI/kg. Mũi vắc xin VGB đầu tiên có thể tiêm cùng ngày với HBIg nhưng ở vị trí khác. Việc tiêm HBIg lúc sinh cung cấp kháng thể đủ mạnh cho đến lúc đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin xảy ra.

- Không đáp ứng với vắc xin sau tiêm phòng (anti-HBs <10UI/ml), có nguy cơ bị nhiễm VGB. Liều lượng 500 UI đối với người lớn và 8UI/kg đối với trẻ em. Cứ hai tháng tiêm một lần tới khi có đáp ứng miễn dịch bảo vệ sau tiêm phòng.

- Quan hệ tình dục với người viêm gan B cấp trong vòng 1 tuần

- Quan hệ tình dục không an toàn với người VGB mạn mới được chẩn đoán trong vòng 1 tuần.

- Trên những bệnh nhân sau ghép gan để chống tái nhiễm VRVGB

### ***Miễn dịch chủ động***

Vắc xin VGB chính là kháng nguyên bề mặt của VRVGB (HBsAg) có độ tinh khiết cao. Hiện nay có tất cả 3 thế hệ vắc xin VGB. Trong đó 2 loại vắc xin VGB được sử dụng phổ biến là vắc xin điều chế từ huyết tương người và vắc xin tái tổ hợp. Quá trình sản xuất vắc xin được tiến hành qua một loạt các bước như tinh khiết, bất hoạt sau đó hấp phụ với nhôm hydroxid và thêm thimerosal với vai trò là chất bảo quản. Hiện nay một số loại vắc xin sử dụng chất hấp phụ mới như MPL (3-deacylated monophosphoryl lipid A), MF-59 có thể tăng đáp ứng miễn dịch với những đối tượng đáp ứng miễn dịch kém hoặc không có đáp ứng miễn dịch với các loại vắc xin truyền thống [1], [2], [11].

#### *Vắc xin VGB thế hệ thứ nhất*

Được điều chế từ huyết tương người lành mang HBsAg mạn tính. Vắc xin VGB có nguồn gốc huyết tương được nghiên cứu đầu tiên ở Pháp và Mỹ và được đưa vào sử dụng rộng rãi từ những năm 1981-1982. Để đạt được độ an toàn cao các hạt HBsAg sẽ được làm tinh khiết và bất hoạt. Hiện nay, xu hướng các nước ít dùng loại vắc xin này vì sự điều chế phụ thuộc vào nguồn cung cấp huyết tương (người lành mang HBsAg), hơn nữa do tâm lý lo ngại có thể mắc các bệnh lây truyền qua đường máu. Một số loại vắc xin thế hệ thứ nhất gồm Hepavax B, HB Vaccine, Hepaccine-B [1], [11].

#### *Vắc xin VGB thế hệ thứ hai*

Được nghiên cứu từ cuối thập niên 70. Năm 1986 được sản xuất lần đầu tiên tại Mỹ. Đây là loại vắc xin tái tổ hợp ADN bằng cách biểu thị đoạn gen S mã hóa cho kháng nguyên bề mặt HBsAg trên các tế bào nấm men, hoặc các tế bào sinh vật của loài có vú để khởi động quá trình tổng hợp HBsAg. Nấm men được dùng nhiều nhất là *Saccharomyces cerevisiae*. Tế bào loài có vú được sử dụng trong qui trình sản xuất vắc xin là tế bào buồng trứng chuột đất vàng Trung Quốc



(CHO- Chinese Hamster Ovary). Vắc xin thể hệ thứ hai sản xuất từ nấm men gồm: Engerix B, Recombivax HB, HB-VAX DNA, Shanvac-B, sản xuất từ tế bào động vật có vú như Gen Hevac B [1], [2], [11].

#### *Vắc xin VGB thể hệ thứ ba*

Là loại vắc xin có nguồn gốc từ gen S, Pre S1 và Pre S2 của VRVGB, tác dụng sinh miễn dịch mạnh hơn. Hai protein bề mặt có thêm trong vắc xin thể hệ ba là Pre S1 và Pre S2 có vai trò quan trọng trong việc kích thích tế bào T giúp đỡ trong việc tạo kháng thể anti-HBs. Kháng nguyên Pre S có khả năng tạo ra kháng thể ngăn chặn sự kết hợp của HBV vào màng tế bào gan. Vắc xin thể hệ mới có khả năng ngăn chặn được các dòng virus VGB đột biến. Một vài loại vắc xin thể hệ này được lưu hành trên thị trường gồm GenhevacB, r-HB vaccine, Hepagene. Vắc xin VGB bao gồm cả 3 kháng nguyên S, tiền S<sub>1</sub>, tiền S<sub>2</sub> cho hiệu quả đáp ứng miễn dịch cao ở các đối tượng có đáp ứng kém với các vắc xin chỉ có protein S [41], [42]. Một số nghiên cứu cho thấy sử dụng vắc xin này để điều trị viêm gan B mạn tính có hiệu quả tương đương với điều trị bằng lamivudine [1], [43].

### **1.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỚI TÍNH SINH MIỄN DỊCH CỦA VẮC XIN VIÊM GAN B TRÊN TRẺ CÓ MẸ MANG HBsAg**

Nhiều nghiên cứu trên trẻ em đặc biệt trẻ sơ sinh con của các bà mẹ mang VRVGB mạn tính cho thấy có sự dao động rất lớn về đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin phòng VGB. Các yếu tố ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch sau tiêm phòng vắc xin VGB bao gồm đối tượng tiêm, lịch tiêm, liều lượng vắc xin, đường tiêm, nhiệt độ bảo quản vắc xin, tiêm đồng thời hoặc phối hợp với các vắc xin khác, phối hợp hay không phối hợp với HBIG, tình trạng nhiễm VRVGB ở mẹ, tỷ lệ lây truyền VRVGB trong tử cung và ngay sau sinh, điều trị bằng các thuốc kháng virus trong quá trình mang thai, tình trạng đột biến trốn thoát vắc xin.

### **1.3.1. Đối tượng tiêm vắc xin**

Trẻ sơ sinh non tháng và cân nặng thấp <2000gam có mức độ đáp ứng miễn dịch thấp với liều vắc xin VGB sơ sinh. Tuy nhiên ngay ở thời điểm 1 tháng tuổi, không phụ thuộc vào cân nặng sơ sinh và tuổi thai, đáp ứng miễn dịch có được ở những trẻ này tương đương với trẻ có cân nặng bình thường và đẻ đủ tháng. Như vậy 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 [9], [44].

### **1.3.2. Đường tiêm**

Vắc xin VGB thường được chỉ định tiêm bắp ở mặt trước bên cơ đùi đối với trẻ nhỏ hoặc cơ delta cho trẻ lớn. Không nên tiêm vắc xin VGB vào mông vì đường tiêm này có đáp ứng miễn dịch kém sau tiêm phòng. Nguyên nhân có thể do vùng mông có lớp mỡ dày nên vắc xin có thể chỉ được tiêm dưới da hoặc trong lớp mỡ. Khi tiêm vắc xin VGB vào mông còn có nguy cơ gây tổn thương dây thần kinh tọa [2]. Không nên tiêm vắc xin VGB trong da cho trẻ em, đặc biệt là những trẻ sinh ra từ những bà mẹ mang HBsAg vì không gây được đáp ứng kháng thể đủ bảo vệ đối với trẻ [1], [2].

### **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], [2]. Vắc xin VGB có thể được sản xuất dưới dạng phối hợp với những loại vắc xin khác như lao, sởi, quai bị, rubella, Hib, bạch hầu, ho gà, uốn ván, bại liệt, viêm gan A. Vắc xin VGB an toàn và có hiệu quả miễn dịch cao khi được tiêm cùng với các loại vắc xin khác trong cùng thời điểm. Có thể tiêm vắc xin VGB

vào bất kỳ thời điểm nào trước hoặc sau các mũi tiêm vắc xin bất hoạt và vắc xin sống khác mà không ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch của những loại vắc xin này. Nếu vắc xin VGB được tiêm cùng ngày với một loại vắc xin khác thì tiêm mỗi loại ở một chi khác nhau. Nếu tiêm cùng một chi thì nên tiêm ở mặt trước bên đùi cách nhau 2,5-5 cm để tránh phản ứng tại chỗ. Không được lấy vắc xin VGB và một loại vắc xin khác vào cùng một bơm tiêm trừ khi có hướng dẫn của nhà sản xuất ở những loại vắc xin phối hợp [1], [2].

#### **1.3.4. Nhiệt độ bảo quản vắc xin**

Nhiệt độ bảo quản vắc xin VGB giống với vắc xin DTP là từ 2-8<sup>0</sup>C và không được làm đông băng. Đây là một loại vắc xin có mức ổn định nhiệt khá cao và công hiệu chỉ giảm đi ít khi bảo quản ở 20-26<sup>0</sup>C trong vòng một năm và 37<sup>0</sup>C trong vòng từ 2-6 tháng [1], [2].

#### **1.3.5. Lịch tiêm vắc xin**

TCYTTG đã đưa ra một số lịch tiêm vắc xin VGB để mỗi quốc gia lựa chọn triển khai tiêm phòng vắc xin VGB như một phần trong chương trình Tiêm chủng mở rộng (Bảng 1.3). Lịch tiêm thứ nhất dễ dàng triển khai trong chương trình TCMR vì 3 mũi vắc xin VGB được tiêm đồng thời với ba mũi vắc xin DPT, tuy nhiên không phòng được lây truyền VRVGB mẹ con trong giai đoạn chu sinh. Hai lịch tiêm thứ hai và thứ ba có thể phòng tránh được lây truyền VGB mẹ con trong thời kỳ chu sinh vì có mũi tiêm vắc xin VGB sơ sinh. Lịch tiêm thứ hai kinh tế vì chỉ tiêm phòng 3 mũi VGB nhưng khó áp dụng vì tiêm không đồng thời với các mũi DPT. Lịch tiêm thứ ba dễ áp dụng do ba mũi VGB sau được tiêm đồng thời với DPT nhưng giá thành cao khó áp dụng ở các nước đang phát triển [2].

**Bảng 1.3: Lịch tiêm viêm gan B trong chương trình tiêm chủng mở rộng [2]**

					Lịch tiêm vắc xin VGB		
Tuổi	Lần tiêm	Các vắc xin khác			I	II	III
Sơ sinh	0	BCG (OPV0) <sup>1</sup>			0	VGB0 <sup>2</sup>	VGB0 <sup>2</sup>
6 tuần	1		(OPV1)	(DTP1)	VGB1 <sup>3</sup>	VGB2 <sup>2</sup>	DTP-VGB1 <sup>4</sup>
10 tuần	2		(OPV1)	(DTP2)	VGB2 <sup>3</sup>		DTP-VGB2 <sup>4</sup>
14 tuần	3		(OPV1)	(DTP3)	VGB3 <sup>3</sup>	VGB3 <sup>2</sup>	DTP-VGB3 <sup>4</sup>
9-12 tháng	4			Sởi			

<sup>1</sup> Chỉ áp dụng cho những vùng lưu hành dịch bại liệt cao

<sup>2</sup> Tiêm loại vắc xin chỉ có VGB

<sup>3</sup> Tiêm loại vắc xin chỉ có VGB hoặc loại vắc xin VGB kết hợp với các loại vắc xin khác

<sup>4</sup> Tiêm loại vắc xin VGB kết hợp với các vắc xin khác

Tất cả mọi nghiên cứu với vắc xin VGB trên động vật và người đã chỉ ra sự cần thiết ít nhất 3 lần tiêm để tạo kháng thể ở mức độ phù hợp và có độ dài cần thiết. Một hoặc hai lần tiêm có thể bảo vệ chống lây truyền dọc như ba lần tiêm nhưng sẽ không tạo ra kháng thể bảo vệ bền vững theo thời gian. Những đứa trẻ chỉ nhận được hai lần tiêm sẽ có sự bảo vệ nhưng có thể bị nhiễm ở các giai đoạn sau do các nguồn lây khác nhau. Hai mũi tiêm đầu tiên thường khởi đầu cho quá trình sản sinh anti-HBs và tạo tiền đề đáp ứng thứ phát cho hệ miễn dịch. Mũi tiêm thứ ba kích thích đáp ứng miễn dịch thứ phát, hiệu giá kháng thể sẽ tăng nhanh và đạt mức cao, duy trì được lượng kháng thể trên ngưỡng bảo vệ lâu dài [45], [46]. 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 có 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 với các lịch tiêm phòng khác nhau [47]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyết Nga đánh giá đáp ứng miễn dịch với vắc xin VGB ở trẻ có mẹ HBsAg(+) với hai lịch tiêm 0-1-6 và 0-1-3-12 tháng thấy hiệu quả bảo vệ là tương đương, tuy nhiên lịch tiêm 4 mũi 0-1-3-12 tháng tạo lượng kháng thể bảo vệ với nồng độ cao hơn so với lịch tiêm ba mũi 0-1-6 tháng [25]. Nghiên cứu của Lolekha S và nghiên cứu của Poovorawan Y ở Thái Lan trên trẻ có mẹ HBeAg(+) thì cả hai lịch tiêm 0-1-6 và 0-1-2-12 với liều vắc xin VGB tái tổ hợp là 10 µg đều cho đáp ứng miễn dịch bảo vệ lâu dài tương đương nhau [48], [49], [50].

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

Tiêm phòng ở trẻ có mẹ mang HBsAg là tiêm phòng khi trẻ đã có phơi nhiễm với VRVGB do vậy việc sử dụng vắc xin và HBIg phải tiến hành càng sớm càng tốt để cơ thể nhanh chóng có kháng thể anti-HBs trung hòa virus. 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 [10]. Theo khuyến cáo của TCYT TG thì trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBsAg phải được tiêm phòng vắc xin VGB càng sớm càng tốt, tốt nhất là 24 giờ đầu. Tiêm phòng vắc xin VGB đơn thuần hoặc vắc xin VGB phối hợp với HBIg có khả năng phòng tránh 90% khả năng lây truyền từ mẹ sang con [2], [51]. Sử dụng vắc xin VGB đơn thuần cũng có hiệu quả tương đương như phối hợp vắc xin VGB và HBIg. Hiệu quả bảo vệ tối đa trong việc phòng tránh

lây truyền VRVGB từ mẹ sang con khi vắc xin VGB được tiêm trong vòng 24 giờ đầu sau sinh. Không có bằng chứng có hiệu quả bảo vệ nếu mũi vắc xin VGB sơ sinh được sử dụng sau 7 ngày [2].

Tuy nhiên các bằng chứng nghiên cứu CDC viện dẫn cũng chỉ chứng minh được hiệu quả bảo vệ sau phơi nhiễm giảm nếu sử dụng vắc xin sau mốc thời điểm 7 ngày đối với lây truyền mẹ con, kim đâm, sau 14 ngày đối với quan hệ tình dục [10], [52]. Nghiên cứu của Cui cũng cho thấy hiệu quả bảo vệ ở nhóm tiêm phòng vắc xin VGB sớm trong vào 24 giờ đầu cao hơn nhóm tiêm muộn sau 7 ngày, nhưng không có sự khác biệt về hiệu quả bảo vệ giữa nhóm vắc xin VGB được tiêm trong vòng 24 giờ và nhóm tiêm sau 24 giờ nhưng trước 7 ngày [53]. Nghiên cứu của Ekra D đánh giá hiệu quả tiêm phòng vắc xin VGB trên trẻ có mẹ mang HBsAg với 2 lịch tiêm khác nhau. Lịch tiêm thứ nhất có mũi VGB1 tiêm trong vòng 24h đầu, lịch tiêm thứ hai có mũi VGB1 tiêm lúc 6 tuần. Cả hai lịch tiêm đều có mũi VGB2 tiêm lúc 6-8 tuần, VGB3 tiêm lúc 12-16 tuần. Tỷ lệ HBsAg(+) sau tiêm phòng ở trẻ với lịch tiêm 1 là 5,8% (9/156) tương đương với nhóm lịch tiêm 2 là 7,8% (10/129),  $p > 0,05$  [54]. Trong một nghiên cứu ở Thái Lan với trẻ được tiêm mũi vắc xin sơ sinh trong vòng 24 giờ đầu thì sự trì hoãn việc tiêm phòng mũi vắc xin thứ hai sau mũi tiêm thứ nhất trên 10 tuần làm tăng nguy cơ thất bại sau tiêm phòng lên 3,74 lần [55]. Nghiên cứu của Đỗ Tuấn Đạt cho thấy tỷ lệ nhiễm VRVGB ở trẻ được tiêm phòng sớm trước 24 giờ hoặc 3 ngày thấp hơn so với tiêm muộn sau mốc thời điểm, tuy vậy sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê [29].

### **1.3.7. Liều lượng vắc xin**

Liều an toàn và cho hiệu quả cao nhất đối với mỗi loại vắc xin VGB là khác nhau tùy thuộc vào hướng dẫn của nhà sản xuất. Không sử dụng vắc xin VGB liều thấp với mục đích tiết kiệm chi phí. Các liều thấp của vắc xin VGB

chỉ được sử dụng trong các nghiên cứu với sự đồng ý của hội đồng đạo đức nghiên cứu trong y sinh học [56]. Nhiều nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng liều thấp của vắc xin VGB ở trẻ có mẹ HBsAg(-) tương đương với nhóm tiêu liều chuẩn, tuy nhiên nồng độ kháng thể trung bình đạt được thấp hơn [29], [57]. Trên đối tượng có nguy cơ lây nhiễm cao như trẻ có mẹ mang HBsAg mạn tính, khi tiêm vắc xin VGB đơn độc hoặc phối hợp với HBIG với những liều lượng khác nhau, hiệu quả bảo vệ của vắc xin VGB giảm dần theo liều lượng của vắc xin [51], [57], [58], [59]. 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 VRVGB [44], [51].

#### **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 [2], [51]. Tuy vậy trong một nghiên cứu phân tích hệ thống của Lee 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) [47]. Trong nghiên cứu của Lee hầu hết các đối tượng trong nghiên cứu có HBeAg(+) nên tác dụng của HBIG không được chứng minh rõ trên các bà mẹ có HBeAg(-). 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(-). Lúc trẻ 2 tháng tuổi, tỷ lệ trẻ có kháng thể bảo vệ ở nhóm sử dụng HBIG cao hơn nhóm dùng vắc xin đơn thuần. Tuy nhiên khi trẻ 7 tháng nhóm sử dụng vắc xin đơn thuần lại có nồng độ kháng thể trung bình cao hơn. Tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) ở hai nhóm là tương đương [60]. Trong nghiên cứu của Milne A thì trên trẻ có mẹ HBeAg(-)/ HBsAg(+) thì chỉ cần tiêm vắc xin VGB liều thấp theo lịch 0-1-2 tạo hiệu quả bảo vệ lên đến 100% [61]. Trong nghiên cứu của Hahné S, khi

trẻ có mẹ mang HBsAg được tiêm phòng HBIg ngay sau khi sinh thì việc tiêm phòng mũi vắc xin VGB sơ sinh sau 1 tuần không ảnh hưởng đến tỷ lệ HBsAg(+) sau khi kết thúc tiêm phòng [62].

### **1.3.9. Tình trạng nhiễm VRVG ở mẹ**

Tình trạng nhiễm VRVGB ở mẹ biểu hiện bằng sự có mặt của HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, HBV-DNA, tải lượng virus trong máu 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 [63], [64], [65]. Tuy nhiên, ở những trẻ có đáp ứng miễn dịch, nồng độ kháng thể sau tiêm phòng lại không phụ thuộc vào sự có mặt hay không của HBeAg, anti-HBe trong máu mẹ [65]. Kháng thể anti-HBs ở mẹ với nồng độ cao cũng không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch ở trẻ sau tiêm phòng. Do vậy, trong tương lai tiêm phòng vắc xin viêm gan B cho trẻ em vẫn phát huy giá trị cho dù hầu hết trẻ ngay sau sinh có kháng thể anti-HBs của mẹ đã được tiêm vắc xin VGB truyền sang [66],[67]. Kháng thể anti-HBc làm giảm lây truyền VRVGB từ mẹ sang con ở trẻ có mẹ HBeAg(+)/HBsAg(+). Những bà mẹ có định lượng anti-HBc cao là yếu tố hạn chế lây truyền VRVGB mẹ sang con sau tiêm phòng [68].

### **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. Trên nghiên cứu thực nghiệm, VRVGB có thể xâm nhập và sao chép ở tế bào gan thai nhi mới 6 tuần tuổi [69]. Cơ chế lây truyền của VRVGB từ mẹ sang con trong tử cung



được cho là virus xâm nhập qua bánh rau xảy ra ở những tháng cuối của thai kỳ [70]. Tuy nhiên cơ chế này không giải thích được cho phát hiện của Chen HY về 1 trường hợp nhiễm VRVGB ở bào thai 46 ngày tuổi. Khi đó tuần hoàn qua rau thai chưa hình thành nên phải tồn tại những cơ chế khác của lây truyền VRVGB trong tử cung ở giai đoạn sớm của thai kỳ [71]. Nghiên cứu của Zhang SL cho thấy con đường chính của lây truyền VRVGB từ mẹ sang con là qua bánh rau từ phía mẹ sang phía con của bánh rau. Tuy nhiên, trên 2 bệnh nhân có bằng chứng cho thấy VRVGB từ dịch tiết âm đạo xâm nhập vào màng ối, dịch ối, bào thai, các lớp tế bào của bánh rau từ phía con sang phía mẹ [70]. Nghiên cứu gần đây của Ye F cho thấy HBV-DNA và các dấu ấn của VRVGB khác như HBsAg, HBcAg có thể phát hiện thấy ở nang noãn phụ nữ nhiễm VRVGB mạn tính ở tất cả các giai đoạn [72]. Nghiên cứu của Hu XL và cộng sự trên 250 tế bào noãn của các bà mẹ mang HBsAg và 578 bào thai của các cặp vợ chồng có ít nhất 1 người mang HBsAg cho thấy HBV-DNA phát hiện thấy ở 9,6% (24/250) các nang noãn và 14,9% (10/67) bào thai. Tỷ lệ HBV-DNA (+) trong bào thai ở 3 nhóm có vợ, chồng, cả vợ và chồng mang HBsAg là tương đương nhau: 13,1% (57/436), 21,3% (16/75) và 14,9% (10/67). Sự tồn tại của HBV-DNA trên các nang noãn và bào thai có liên quan đến tải lượng virus ở mẹ [73]. Wang S và cộng sự dùng phương pháp giải trình tự gen S 451 và gen C 2022 đã chứng minh được lây truyền dọc có thể xảy ra từ bố sang con [74]. Như vậy lây truyền dọc của VRVGB từ bố hoặc mẹ sang con có thể qua tế bào trứng và tinh trùng, và như vậy virus có thể xâm nhập vào bào thai ở giai đoạn rất sớm của thai kỳ. Đây có thể là nguyên nhân của các thất bại sau tiêm phòng. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Zhu YY cho thấy ở 6/198 trẻ có mẹ mang HBsAg nhiễm VRVGB lúc 12 tháng (dù được tiêm phòng HBIG và vắc xin VGB) đều có mẹ mang HBeAg và tải lượng HBV-DNA  $>10^8$  copies/ml. Trong 6 bệnh nhân nhiễm VRVGB, chỉ có 1 trường hợp đã bị lây truyền trong tử cung. Mặt khác 16/252 bệnh nhân bị lây truyền VRVGB trong tử cung với HBV-DNA(+) trong dịch ối

hoặc máu cuống rốn đều có tải lượng virus ở mức thấp  $< 10^4$  copies/ml. Do vậy trong nghiên cứu này lây truyền trong tử cung không ảnh hưởng đến tình trạng có VRVGB sau tiêm phòng. Tình trạng mang HBeAg và tải lượng cao của virus của mẹ là yếu tố nguy cơ thất bại sau tiêm phòng [75].

### **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. Tải lượng virus mẹ trước sinh ở nhóm điều trị giảm đi rõ rệt trong khi nhóm chứng không thay đổi [76]. Trong nghiên cứu của Xiao XM trên 469 phụ nữ có thai HBsAg(+), trong số đó có 126 mẹ có HBeAg(+) và 343 mẹ HBeAg(-). Ở mỗi nhóm bà mẹ có HBeAg(+) và HBeAg(-) chia ngẫu nhiên 2 nhóm: điều trị và không điều trị với HBIg ở 3 tháng cuối của thời kỳ có thai. Tất cả trẻ sinh ra được tiêm phòng HBIg và vắc xin VGB trong vòng 12 giờ đầu. Điều trị HBIg làm giảm tỷ lệ HBsAg(+) lúc mới sinh và khi 6 tháng tuổi trên nhóm mẹ có HBeAg(+) nhưng không có sự khác biệt ở nhóm mẹ HBeAg(-). Điều trị HBIg làm tăng tỷ lệ trẻ có kháng thể bảo vệ ở cả hai nhóm trẻ có mẹ HBeAg(+) và HBeAg(-). Như vậy trong nghiên cứu này 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(-) [77]. Trong nghiên cứu phân tích hệ thống của Shi Z dựa trên các nghiên cứu từ 1990 - 2008 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 [78]. Tuy nhiên trên nghiên cứu của Yuan J thấy HBIg không có hiệu quả trên các bà mẹ HBsAg(+)/HBeAg(+). Trong nghiên cứu này, 250 mẹ có thai HBeAg(+)/ HBsAg(+) được chia ngẫu nhiên làm hai nhóm. Nhóm điều trị 117 bà mẹ được tiêm 3 mũi HBIg 400UI vào 3 tháng cuối thời kỳ có thai. Nhóm đối chứng 113 bà mẹ không tiêm HBIg. Tất cả trẻ

sinh ra được tiêm HBIg và vắc xin ngay sau khi sinh. Không có sự khác biệt về tỷ lệ HBsAg(+) tải lượng virus ở bà mẹ ngay trước khi sinh giữa hai nhóm can thiệp và đối chứng. Không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ có kháng thể bảo vệ sau tiêm phòng lúc 12 tháng giữa hai nhóm bà mẹ tiêm và không tiêm HBIg, không có tác dụng phụ của HBIg trên bà mẹ và trẻ sơ sinh [79].

*Điều trị bằng các thuốc kháng virus*

Việc sử dụng HBIg và vắc xin VGB an toàn và hiệu quả trong việc phòng tránh lây truyền VRVGB từ mẹ sang con. Tuy nhiên, có khoảng 5-10% trẻ sinh ra từ các bà mẹ mang HBsAg vẫn bị nhiễm VRVGB dù được tiêm phòng đầy đủ [47]. Tải lượng cao của virus, lây truyền mẹ con xảy ra ngay trong tử cung, đột biến của virus cùng với tình trạng miễn dịch yếu của đứa trẻ là những nguy cơ thất bại của tiêm phòng. Trong các yếu tố đó, tải lượng cao của virus và tình trạng HBeAg(+) ở mẹ là những yếu tố quan trọng dẫn đến lây truyền VRVGB mẹ con dù được tiêm phòng vắc xin VGB và HBIg [63], [64], [65]. Trong một nghiên cứu phân tích hệ thống của del Caho R dựa trên 3 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy nếu ở mẹ HBV-DNA < 150pg/ml ( $\approx 3,16.10^7$  copies) thì hiệu quả bảo vệ lên đến 100% sau khi dùng HBIg và 3 mũi vắc xin VGB so với chỉ 68% nếu HBV-DNA > 150pg/ml [80]. Khi bà mẹ có tải lượng HBV-DNA cao, liều HBIg khuyến cáo không đủ để trung hòa một lượng lớn virus trong cơ thể trẻ khi sinh ra. Đặc biệt, khu vực Đông Nam Á có tỷ lệ có VRVGB sau tiêm phòng (breakthrough infection) ở những trẻ con các bà mẹ nhiễm VRVGB tít C cao hơn trẻ con các bà mẹ nhiễm VRVGB tít B [81]. Điều trị cho những phụ nữ có thai có tải lượng HBV-DNA cao bằng các thuốc kháng virus có thể cải thiện hiệu quả sau tiêm phòng vắc xin VGB và HBIg.

Lamivudine, một thuốc ức chế sao chép ngược dạng nucleoside rất hiệu quả trong việc ức chế việc sao chép của VRVGB. Trong nghiên cứu của Li XM, tỷ lệ lây truyền VRVGB giữa hai nhóm điều trị bằng HBIg và

lamivudine tương đương nhau [82]. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng mù kép của Xu WM cho thấy lamivudine giảm tỷ lệ lây truyền VRVGB từ những phụ nữ có tải lượng virus cao sang con khi tất cả trẻ đó đều được tiêm phòng vắc xin và HBIg sau sinh. Không có tác dụng phụ của lamivudine [83]. Tuy nhiên sự giảm tải lượng HBV-DNA ở mẹ không đảm bảo cho việc sẽ không lây nhiễm. Kazim SN và cộng sự năm 2002 báo cáo một trường hợp một trẻ sinh ra từ mẹ HBsAg(+) có mức HBV-DNA sau điều trị đã giảm đến ngưỡng không thể phát hiện vẫn bị nhiễm VRVGB. Phân tích thấy có sự tương đồng hoàn toàn về trình tự chuỗi HBV - DNA và hiện tượng đột biến tiền nhân ở mẹ và con cho thấy có sự lây truyền dọc mẹ con [84]. Trong nghiên cứu phân tích hệ thống của Han L dựa trên 15 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy điều trị lamivudine từ tuần 28 có hiệu quả an toàn hơn HBIg trong việc hạn chế lây truyền VRVGB mẹ con. Lây truyền mẹ con được ngăn chặn hiệu quả khi tải lượng virus được điều trị dưới ngưỡng  $10^6$  copies/ml [85].

Telbivudine, một loại thuốc kháng virus dạng nucleoside (nhóm B theo phân loại FDA nguy cơ đối với phụ nữ có thai) rất hiệu quả trong điều trị VRVGB. Trên bệnh nhân nhiễm VRVGB mạn tính có HBeAg(+) hoặc HBeAg(-), telbivudine hiệu quả hơn lamivudine trong việc làm giảm các triệu chứng lâm sàng và tải lượng virus. Trong nghiên cứu phân tích hệ thống của Deng M dựa trên 6 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng với telbivudine ở phụ nữ có thai nhiễm VRVGB. Nhóm điều trị gồm 306 bà mẹ điều trị telbivudine liều 600mg/ngày từ quý thứ 2 hoặc thứ 3 của thời kỳ mang thai cho tới khi sinh hoặc 1 tháng sau khi sinh. Nhóm đối chứng gồm 270 bà mẹ không nhận được bất kỳ thuốc kháng virus nào. Tất cả trẻ sinh ra đều được tiêm phòng HBIg và vắc xin VGB. Kết quả cho thấy telbivudine hiệu quả trong việc giảm tỷ lệ dương tính với HBsAg và HBV-DNA ở các thời điểm lúc mới sinh, 6, 12 tháng [86].

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 > 10<sup>6</sup> copies/ml có thể giảm xuống nếu đưa trẻ trước nhiễm VRVGB [87], [88]. 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 VRVGB**

Trong nghiên cứu về hiệu quả của tiêm phòng vắc xin VGB ở Ý, một số có đáp ứng miễn dịch hiệu quả sau tiêm phòng nhưng sau đó lại trở thành những người nhiễm VRVGB. Ở những người này tồn tại đồng thời kháng nguyên HBsAg, kháng thể anti-HBs (nhưng không tạo phức hợp kháng nguyên kháng thể). Sử dụng kỹ thuật kháng thể đơn dòng để phân tích cấu trúc của HBsAg cho thấy quyết định kháng nguyên “a” hoặc bị che phủ hoặc bị mất đi. Giải trình tự HBV-DNA phát hiện thấy đột biến trong chuỗi mã hóa cho quyết định kháng nguyên “a”. Ở vị trí amino axit 145 argynin thay thế cho glycin (G145R) [89]. Hiện tượng đột biến này sau đó cũng phát hiện được ở Singapore, Nhật Bản, Mỹ, Đức, Anh, Brunei và một số nơi khác. 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. Sự kết hợp của VRVGB đột biến với tế bào gan không bị ảnh hưởng do virus vẫn có thể nhân lên hiệu quả. Sự khác nhau về tính kháng nguyên của các biến thể của VRVGB cho thấy rằng VRVGB không chỉ có tính kháng nguyên đơn như trước đây từng biết. Hiện tượng đột biến của VRVGB làm xuất hiện hai vấn đề: (1) những người hiến máu hoặc nội tạng dù xét nghiệm HBsAg(-) nhưng vẫn có thể lây truyền VRVGB, (2) những người đã có kháng thể anti-HBs sau tiêm phòng vắc xin VGB vẫn có thể nhiễm chủng VRVGB đột biến [1]. Hầu hết các nghiên cứu cho thấy rằng VRVGB đột biến trốn thoát vùng gen S không có ở người mẹ mang VRVGB gợi ý rằng đột biến xảy ra có thể do dùng vắc xin hoặc HBIg. Tuy vậy cũng có vài nghiên cứu cho thấy virus đột biến có

thể truyền từ mẹ sang con. Một nghiên cứu cho thấy virus đột biến G145R có thể lây truyền ngang giữa các thành viên trong gia đình [90]. Các đột biến khác ở vị trí axit amin 126, 129, 141 cũng được báo cáo ở những người tiêm phòng vắc xin VGB nhưng ý nghĩa lâm sàng của những đột biến này không được dẫn chứng đầy đủ. Tỷ lệ trẻ mang VRVGB có đột biến vùng gen S ở Đài Loan tăng lên từ khi bắt đầu chương trình tiêm chủng mở rộng, từ 7,8% năm 1984 lên 25% năm 1994, duy trì 23% năm 1999. Tuy nhiên tỷ lệ trẻ mang VRVGB lại giảm xuống từ 9,8% xuống 0,7% trong cùng thời gian. Điều đó chứng tỏ rằng đột biến “trốn thoát” vắc xin (vaccine escape mutants) không làm ảnh hưởng nhiều đến hiệu quả chương trình tiêm phòng vắc xin VGB [91].

#### **1.4. HIỆU QUẢ CỦA TIÊM PHÒNG VẮC XIN VIÊM GAN B RỘNG RÃI TRONG CHƯƠNG TRÌNH TIÊM CHỦNG MỞ RỘNG**

Năm 1992, nhóm tư vấn toàn cầu về TCMR đã kêu gọi các quốc gia trên thế giới đưa vắc xin VGB vào Chương trình TCMR [4]. Khi khuyến cáo này được đưa ra chỉ có khoảng 20 quốc gia có chương trình tiêm phòng vắc xin VGB thường xuyên, nhưng cho đến năm 2006, trong số 193 quốc gia báo cáo tình hình TCMR cho TCYTTCG có khoảng 162 quốc gia triển khai tiêm phòng rộng rãi vắc xin VGB cho trẻ em. Kể từ 2008, 177 quốc gia đã đưa vắc xin VGB vào trong chương trình tiêm chủng mở rộng, ước tính tỷ lệ trẻ được tiêm phòng đầy đủ 3 mũi vắc xin VGB là 69% [92]. Năm 2010, TCYTTCG tiếp tục khuyến cáo tiêm phòng mũi viêm gan B sơ sinh rộng rãi cho tất cả các khu vực dịch tễ trên thế giới [93]. Tới năm 2006, 81 trong số 193 quốc gia báo cáo đã sử dụng lịch tiêm phòng với mũi VGB sơ sinh. Tuy nhiên chỉ có 36% trẻ sơ sinh ở các quốc gia có tỷ lệ lưu hành VRVGB cao và 27% trẻ em trên thế giới nhận được mũi vắc xin sơ sinh [92].

Trước khi vắc xin VGB được đưa vào sử dụng năm 1982, tại Mỹ có khoảng 200.000-300.000 người bị nhiễm VRVGB mỗi năm và tỷ lệ nhiễm VRVGB lên cao nhất giữa những năm 1980. Tuy nhiên do tiêm phòng vắc xin VGB tỷ lệ này đã giảm xuống nhanh chóng. Trung tâm Kiểm soát và Phòng

bệnh Hoa Kỳ ước tính chỉ có khoảng 13.000 bệnh nhân viêm gan B cấp và 43.000 trường hợp nhiễm VRVGB mới năm 2007, giảm đáng kể so với các cuộc điều tra trước đó [3].

Ở Ý, tiêm phòng rộng rãi VGB từ năm 1991 đã làm giảm tỷ lệ bệnh từ 5,1 trường hợp /100.000 dân xuống 0,9 trường hợp/ 100.000 dân năm 2010. Trong cùng thời gian, tỷ lệ bệnh ở nhóm tuổi 15-24 giảm đáng kể hơn từ 17 trường hợp/ 100.000 người xuống 0,5 trường hợp [94]. Hơn nữa tỷ lệ các dấu ấn của VRVGB giảm mạnh sau khi đưa vắc xin VGB vào chương trình TCMR. Tỷ lệ người mang HBsAg giảm từ 3,5% những năm 1970-1980 xuống dưới 2% hiện nay [95]. Các nghiên cứu ở miền Nam nước Ý nơi lưu hành dịch tễ cao của VRVGB cho thấy tỷ lệ người có IgG anti-HBc giảm từ 66,9% những năm 1980 xuống 7,6% năm 2006. Từ khi đưa vắc xin VGB vào chương trình TCMR, nhóm người dưới 30 tuổi hầu như không có các dấu ấn của nhiễm VRVGB trong quá khứ [96].

Các bằng chứng tại Trung Quốc, Đài Loan, Hàn Quốc, Thái Lan cho thấy tầm quan trọng của việc tiêm chủng rộng rãi. Tỷ lệ người mang HBsAg tại Trung Quốc khi bắt đầu chương trình tiêm chủng cho trẻ sơ sinh năm 1992 là 9,8%. Năm 2009 tỷ lệ này giảm xuống còn 7,2%, đặc biệt ở trẻ em dưới 5 tuổi chỉ còn 1% [97]. 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 [91]. Tại Hàn Quốc, tỷ lệ người mang HBsAg giảm từ 10% năm 1980 xuống 3,8% năm 2007. Tỷ lệ đó thậm chí còn thấp hơn 0,4% ở trẻ vị thành niên và 0,2% ở trẻ nhỏ hơn 10 tuổi [98]. Ở Thái Lan, trước khi tiêm chủng rộng rãi, tỷ lệ HBsAg(+) là 8,2% ở người hiến máu [99]. Năm 2004, sau 12 năm thực hiện tiêm chủng rộng rãi, tỷ lệ này giảm xuống còn 4,0% trong 6.213 đối tượng nghiên cứu [100]. Tỷ lệ HBsAg(+) ở công nhân đi xuất khẩu lao động cũng giảm từ 6,1% năm 1996 xuống 2,8% vào năm 2001 [101].

Ở Việt Nam, tiêm phòng vắc xin VGB được đưa vào chương trình TCMR từ năm 1997. Tiêm chủng viêm gan B rộng rãi cho trẻ sơ sinh được đưa vào chương trình TCMR với sự giúp đỡ của Liên minh toàn cầu về vắc xin và tiêm chủng (GAVI) từ 2003 đã làm tăng diện bao phủ của tiêm chủng từ dưới 20,0% năm 2000 lên hơn 90,0% vào năm 2005. Mũi vắc xin VGB sơ sinh được hướng dẫn tiêm phòng trong vòng 24 giờ đầu thay cho trong 3 ngày đầu sau sinh vào năm 2006. Tiêm chủng viêm gan B trong vòng 24 giờ đầu sau sinh đã đạt hơn 62,2% vào năm 2005. Năm 2006, thông tin về các tai biến sau tiêm phòng vắc xin VGB 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% năm 2007 và 22,0% năm 2008. Tuy nhiên tỷ lệ trẻ được tiêm phòng đầy đủ 3 mũi vắc xin vẫn đạt 89%, chứng tỏ trẻ vẫn được tiêm phòng mũi VGB sơ sinh nhưng trì hoãn sau 24 giờ [8]. Việc trì hoãn mũi tiêm vắc xin VGB sơ sinh có thể là nguyên nhân của các trường hợp thất bại sau tiêm phòng. Các nghiên cứu được tiến hành gần đây sau 15 năm đưa vắc xin VGB vào chương trình TCMR ở Việt Nam cho thấy tỷ lệ mang VRVGB chưa giảm trên các đối tượng nghiên cứu. Tỷ lệ người mang HBsAg dao động từ 10-25% [6], [7], [26], [27].



## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỊA ĐIỂM THỜI GIAN ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

##### 2.1.1. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại các bệnh viện Phụ sản, nhà hộ sinh ở thành phố Hà Nội và Thái Bình miền Bắc Việt Nam.

*Lấy mẫu cặp mẹ/con và tiêm phòng mũi vắcxin viêm gan B sơ sinh:*

- Khoa Sản Bệnh viện E Hà Nội
- Khoa Sản Bệnh viện Phụ sản Hà Nội
- Nhà hộ sinh quận Hai Bà Trưng Hà Nội
- Khoa Sản Bệnh viện Bạch Mai Hà Nội
- Khoa Sản 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 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

- Nghiên cứu cắt ngang từ tháng 12-2006 đến 12-2009 chọn các sản phụ có HBsAg(+) và con của họ đưa vào nghiên cứu

- Nghiên cứu can thiệp tại cộng đồng đánh giá hiệu quả sau tiêm phòng vắcxin VGB ở trẻ có mẹ mang HBsAg(+) từ 12-2006 đến 12-2010.

### 2.1.3. Đối tượng nghiên cứu

#### Phụ nữ có thai

Tất cả các phụ nữ có thai đến sinh con tại Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, Nhà hộ sinh quận Hai Bà Trưng, Bệnh viện E Hà Nội, Bệnh viện Phụ sản Thái Bình từ 12-2006 đến 12-2009 được xét nghiệm HBsAg bằng test nhanh có kết quả HBsAg(+). Khi chuyển dạ được lấy máu xét nghiệm cũng có kết quả HBsAg(+) với phương pháp ELISA sẽ được lựa chọn vào nghiên cứu.

\* Tiêu chuẩn chọn phụ nữ có thai vào nghiên cứu:

- Sản phụ khoẻ mạnh, xét nghiệm trước chuyển dạ có kết quả HBsAg(+).

- Tình trạng sức khỏe và diễn biến thai nghén bình thường

- Để giảm bớt kinh phí và thời gian đi lại cho nghiên cứu viên và cũng là giảm khả năng bỏ cuộc của đối tượng nghiên cứu, chọn các đối tượng sống tại thành phố Hà Nội hoặc thành phố Thái Bình.

\* Đối tượng loại trừ khỏi nghiên cứu :

- Sản phụ có bệnh gan mật

- Đồng nhiễm HCV/ HBV, HIV/HBV.

- Dùng thuốc kháng virus hoặc điều hòa miễn dịch trong quá trình mang thai

- Không lấy được máu kiểm tra trước khi chuyển dạ

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu

- Không lấy máu rốn con sau sinh

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**

Có 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.

Trẻ sơ sinh đủ tiêu chuẩn sẽ được đề nghị tham gia vào nghiên cứu can thiệp bằng vắc xin.

*Tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu can thiệp:*

- Con của các bà mẹ mang HBsAg(+), anti-HBs(-)
- Trẻ sinh ra có trọng lượng trên 2500 gam
- Trẻ sinh ra không bị ngạt, không có rối loạn tuần hoàn hô hấp sau đẻ

*Các đối tượng bị loại trừ khỏi nghiên cứu:*

- Trẻ sơ sinh có trọng lượng dưới 2500 gam
- Trẻ đẻ non
- Trẻ bị dị tật
- Tuần hoàn hô hấp sau đẻ không ổn định
- Không được lấy máu cuống rốn
- Không được tiêm phòng đầy đủ 4 mũi vắc xin VGB theo lịch
- Không lấy máu sau tiêm phòng

- Gia đình từ chối tham gia nghiên cứu hoặc bỏ cuộc
- Tiêm phòng mũi 2, 3, 4 quá lịch hẹn 7 ngày.

Tất cả có 335 trẻ sơ sinh đều được đề nghị tham gia vào nghiên cứu can thiệp tại cộng đồng bằng vắc xin đánh giá tác dụng của tiêm phòng vắc xin tại hai thời điểm tiêm sớm và muộn. Tuy nhiên có 89 trẻ gia đình từ chối tham gia nghiên cứu hoặc bỏ cuộc sau khi đã tham gia tiêm phòng được 1,2,3,4 mũi vắc xin. Chỉ có 246 trẻ tham gia đầy đủ vào nghiên cứu can thiệp: tiêm phòng đủ 4 mũi vắc xin VGB trong đó mũi vắc xin VGB sơ sinh được tiêm trong vòng 24 giờ đầu và lấy máu xét nghiệm sau tiêm phòng.

## **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Đề tài được thực hiện với hai nghiên cứu liên tiếp nhau là nghiên cứu quan sát mô tả phân tích với cuộc điều tra cắt ngang và nghiên cứu can thiệp tại cộng đồng.

\* Nghiên cứu cắt ngang quan sát mô tả và phân tích đánh giá tỷ lệ lây truyền VRVGB từ mẹ sang con. Nghiên cứu này có ba mục đích:

- Đánh giá tình trạng nhiễm VRVGB ở mẹ mang HBsAg(+) bằng cách xác định tỷ lệ các dấu ấn của VRVGB trong máu mẹ ngay trước khi sinh.
- Đánh giá tỷ lệ nhiễm VRVGB ở con ngay sau khi sinh bằng cách xác định tỷ lệ HBsAg, HBeAg(+) trong máu cuống rốn ngay sau khi sinh.
- Mối liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu cuống rốn với sự hiện diện của các dấu ấn khác trong máu mẹ.

\* Nghiên cứu can thiệp tại cộng đồng sử dụng nghiên cứu đối chứng trước sau. Việc thử nghiệm này được thực hiện bằng tiêm phòng vắc xin

VGB theo lịch 0-1-2-11 tháng cho trẻ có mẹ mang HBsAg(+) khi sinh. Nghiên cứu này có hai mục đích:

- Đánh giá đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng vắc xin VGB ở trẻ có mẹ mang HBsAg bằng cách xét nghiệm dấu ấn HBsAg và định lượng kháng thể anti-HBs ở thời điểm trẻ 12 tháng tuổi sau khi đã tiêm phòng đủ 4 mũi vắc xin VGB.

- Mối liên quan giữa tình trạng trẻ có HBsAg(+) lúc 12 tháng tuổi với sự có mặt của các dấu ấn của VRVGB trong máu mẹ máu cuống rốn. Mối liên quan giữa đáp ứng kháng thể ở nhóm trẻ có HBsAg(-) lúc 12 tháng tuổi với sự có mặt của các dấu ấn của VRVGB trong máu mẹ máu cuống rốn.

### 2.2.2 Cỡ mẫu nghiên cứu

#### *Nghiên cứu cắt ngang*

Cỡ mẫu nghiên cứu cắt ngang đánh giá tỷ lệ lây truyền VRVGB từ mẹ sang con ngay sau khi sinh được tính theo công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỷ lệ trong quần thể sau đây:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p \cdot (1-p)}{d^2} \quad [102]$$

Trong đó

p: Tỷ lệ HBsAg(+) trong máu cuống rốn của trẻ có mẹ mang HBsAg(+) khi sinh con. Tỷ lệ này được lấy ước tính từ nghiên cứu Vũ Thị Tường Vân là 45,2% (0,452) [23].

d: Sai số mong muốn giữa tỷ lệ từ mẫu và tỷ lệ quần thể (d=0,06)

$\alpha$  : mức ý nghĩa thống kê (95%)

$Z_{(1-\alpha/2)}$ : Giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị  $\alpha$  được chọn (bằng 1,96).

Như vậy:

$$n = (1,96)^2 \times (0,452 \times 0,548) / 0,06^2 = 264,3 \text{ lấy tròn số là } 265 \text{ cặp mẹ con.}$$

Thực tế từ 12-2006 đến 12-2010 chúng tôi chọn được được 335 cặp mẹ con đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

#### *Nghiên cứu can thiệp*

Cỡ mẫu nghiên cứu can thiệp đánh giá hiệu quả của tiêm phòng vắc xin VGB ở trẻ có mẹ mang HBsAg khi sinh được tính theo công thức tính cỡ mẫu cho việc kiểm định sự khác nhau giữa 2 tỷ lệ:

$$n = \frac{[z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{\Delta^2} \quad [102]$$

Trong đó:

$n = n_1 = n_2$  ( $n_1$  và  $n_2$  là cỡ mẫu cho nhóm can thiệp và đối chứng tự nhiên ở đây tiến hành can thiệp tự đối chứng)

$p_1$ : Tỷ lệ HBsAg(+) trong máu cuống rốn ước tính  $p_1 = 0,452$  theo nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân [23].

$p_2$ : Tỷ lệ HBsAg(+) trong máu trẻ lúc 12 tháng tuổi sau khi kết thúc tiêm phòng 1 tháng. Tỷ lệ này được ước tính với hiệu quả 50% như vậy  $p_2$  được ước tính là 0,226.

$Z_{\alpha/2}$  là trị số Z của phân phối chuẩn cho xác suất  $\alpha/2$

$\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê được chọn là 95% thì  $Z_{\alpha/2} = 1,96$ .

$Z_{\beta}$  là trị số Z của phân phối chuẩn cho xác suất  $\beta$

$\beta$ : Xác suất phạm phải sai lầm loại II được chọn là 0,05 thì  $Z_{\beta} = 1,64$

$$\bar{p} = \frac{(p_1 + p_2)}{2} = 0,339$$

$$\Delta = p_1 - p_2 = 0,226$$

Như vậy:

$$n = \frac{[1,96 \times \sqrt{2 \times 0,339 \times (1 - 0,339)} + 1,64 \times \sqrt{0,452 \times (1 - 0,452) + 0,226 \times (1 - 0,226)}]^2}{0,226^2}$$

Cỡ mẫu được lấy tròn là 111 trẻ. Ước tính tỷ lệ bỏ cuộc khoảng 50%, nên cỡ mẫu ban đầu được chọn cho nghiên cứu ước tính là 165 trẻ. Thực tế có 246 tham gia đầy đủ vào nghiên cứu can thiệp từ 12-2006 đến 12-2010.

### 2.2.3. Phương pháp chọn mẫu

Chọn tỉnh: trước tiên chúng tôi chọn hai thành phố ở miền Bắc là Hà Nội và Thái Bình làm hai địa bàn nghiên cứu vì đây là hai địa bàn có nhiều yếu tố thuận lợi cho nghiên cứu thực hiện.

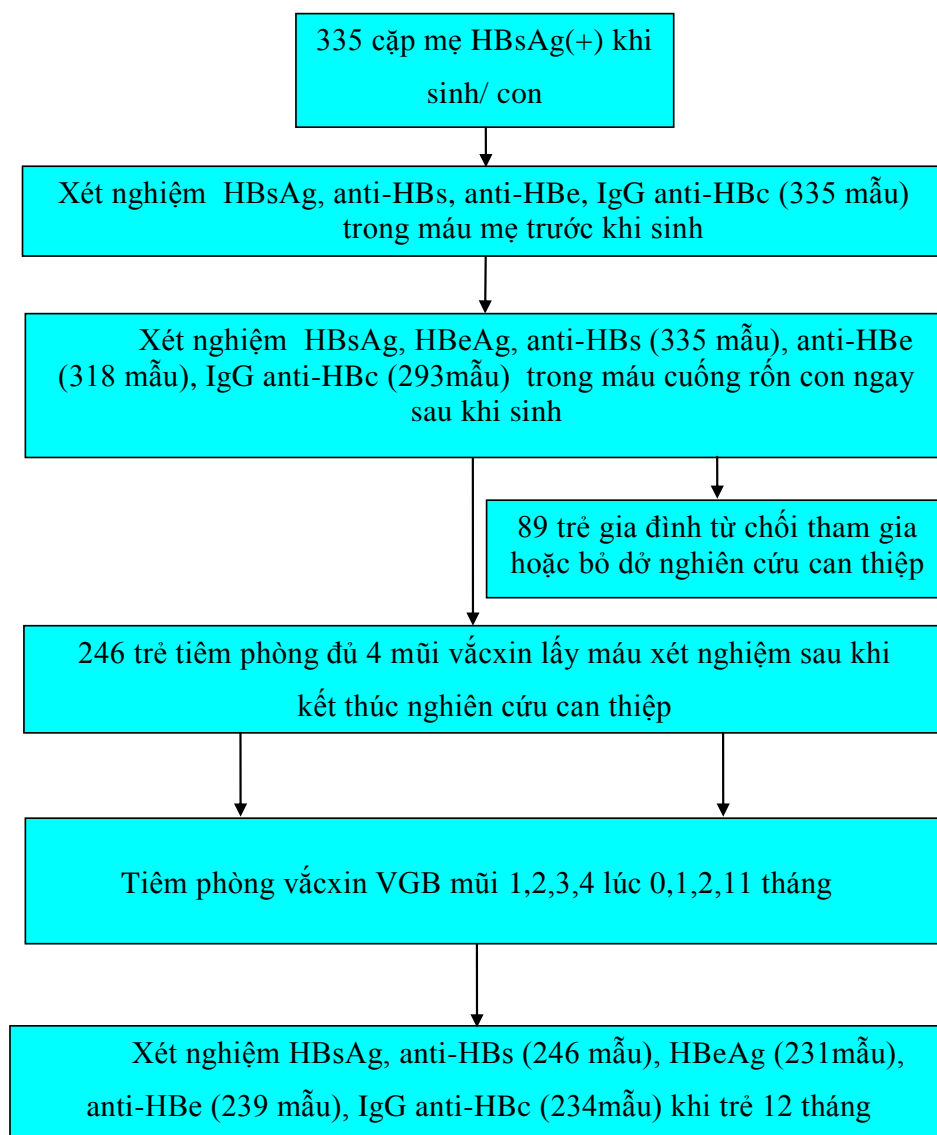
Chọn bệnh viện nghiên cứu: chúng tôi chọn các bệnh viện Phụ sản Hà Nội, bệnh viện Bạch Mai, Nhà hộ sinh quận Hai Bà Trưng, bệnh viện E, Bệnh viện Phụ sản Thái Bình là các bệnh viện tiến hành nghiên cứu vì đây là các cơ sở có nhiều sản phụ đến sinh hàng năm. Các nhân viên y tế ở đây có trình độ chuyên môn tốt từng cộng tác tham gia nhiều đề tài nghiên cứu khoa học.

Chọn các sản phụ vào nghiên cứu tại các bệnh viện: chúng tôi lựa chọn các sản phụ sống tại thành phố Hà Nội và thành phố Thái Bình để tiện liên hệ giảm thiểu thời gian đi lại cho bệnh nhân và nghiên cứu viên hạn chế bệnh nhân bỏ cuộc trong quá trình nghiên cứu can thiệp tại cộng đồng.

**Quy trình nghiên cứu:**

- Bước 1: Chọn các sản phụ mang HBsAg trước khi sinh.
- Bước 2: Giải thích tư vấn, trung cầu ý kiến và cam kết chấp thuận tham gia nghiên cứu tự nguyện.
- Bước 3: Lập hồ sơ theo dõi
- Bước 4: Lấy 3ml máu sản phụ trước chuyển dạ.
- Bước 5: Lấy máu cuống rốn của trẻ, máu mẹ và máu cuống rốn được tách huyết thanh, lưu giữ huyết thanh ở  $-20^{\circ}\text{C}$ .
- Bước 6: Tiêm phòng cho trẻ vào mặt trước bên đùi với liều 5  $\mu\text{g}/0,5\text{ml}$  sau sinh.
- Bước 7: Làm các xét nghiệm sàng lọc lại và xác định thêm các dấu ấn khác của viêm gan B (HBeAg, anti-HBe, anti HBc, anti- HBs).
- Bước 8: Tiếp tục thực hiện tiêm mũi 2 sau 1 tháng và mũi 3 sau 2 tháng và mũi 4 sau 11 tháng.
- Bước 9: Lấy 2 ml máu 4 tuần sau mũi tiêm thứ 4, tách huyết thanh, định lượng nồng độ anti- HBs, xác định tồn tại của các dấu ấn virus.
- Bước 10: Xử lý số liệu và hoàn thiện luận án.





Sơ đồ 1: Sơ đồ nghiên cứu

#### 2.2.4. Các biến số, chỉ số nghiên cứu và phương pháp thu thập số liệu

Nhóm biến số	Biến số nghiên cứu	Chỉ số nghiên cứu	Phương pháp thu thập số liệu
Thông tin chung về nhóm đối tượng nghiên cứu	Khu vực	Tỷ lệ % sản phụ ở các bệnh viện	Ghi chép bằng bộ câu hỏi
	Tuổi mẹ	Phân bố theo lứa tuổi các sản phụ	Phỏng vấn bằng bộ câu hỏi
	Kiểu đẻ	Tỷ lệ % mổ đẻ	Ghi chép bằng bộ câu hỏi
	Số lần đẻ	Tỷ lệ đẻ lần 1,2,3	Ghi chép bằng bộ câu hỏi
	Thời điểm tiêm phòng	Tỷ lệ % trẻ tiêm phòng trước sau 12 h	Ghi chép bằng bộ câu hỏi
	Giới tính con	Tỷ lệ % trẻ nam nữ	Khám lâm sàng
	Cân nặng con	Phân bố theo trọng lượng trẻ sơ sinh	Cân bằng cân lòng máng
Tình trạng nhiễm VRVGB ở mẹ	Các dấu ấn của VRVGB trong máu mẹ	Tỷ lệ % các dấu ấn VRVGB trong máu mẹ	Xét nghiệm cận lâm sàng
Tình trạng nhiễm VRVGB ở trẻ ngay sau sinh	Các dấu ấn của VRVGB trong máu cuống rốn	Tỷ lệ % các dấu ấn VRVGB trong máu cuống rốn	Xét nghiệm cận lâm sàng
Tình trạng có VRVGB ở trẻ sau tiêm phòng	Các dấu ấn của VRVGB trong máu con lúc 12 tháng	Tỷ lệ % các dấu ấn VRVGB trong máu con lúc 12 tháng	Xét nghiệm cận lâm sàng
Đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng	Nồng độ kháng thể anti-HBs	Tỷ lệ % trẻ có đáp ứng miễn dịch tốt, trung bình, yếu	Xét nghiệm cận lâm sàng

## **2.2.5. Các kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu**

### **2.2.5.1. Khám lâm sàng**

Các sản phụ trước khi sinh sẽ được khám lâm sàng để phát hiện các bệnh lý. Những sản phụ có bệnh gan mật, nhiễm độc thai nghén sẽ bị loại khỏi nghiên cứu.

Ngay sau khi sinh trẻ được khám lâm sàng bởi bác sỹ sơ sinh để phát hiện các dấu hiệu bất thường về hô hấp tuần hoàn sau đẻ. Những trường hợp có suy hô hấp tuần hoàn, có các dị tật bẩm sinh, thai non tháng sẽ bị loại khỏi nhóm nghiên cứu. Khi trẻ được 1, 2, 11 tháng tuổi trẻ sẽ được gọi đến tiêm chủng VGB mũi 2, 3, 4. Trước khi tiêm chủng trẻ sẽ được khám lâm sàng để phát hiện những trường hợp bệnh lý. Khi trẻ ốm việc tiêm chủng sẽ bị hoãn lại. Trẻ được kê đơn điều trị, hẹn khám lại sau 2 ngày. Khi trẻ khỏi bệnh sẽ được tiêm chủng ngay. Để tránh sự khác biệt quá lớn về thời gian tiêm chủng mũi 2, 3, 4 giữa các đối tượng nghiên cứu, trẻ tiêm chủng mũi 2, 3, 4 quá 1 tuần so với thời gian qui định sẽ bị loại khỏi nghiên cứu.

### **2.2.5.2. Lấy máu mẹ, máu rốn máu con và tiêm phòng vắc xin**

#### *Lấy máu mẹ, máu cuống rốn*

Mẹ lấy 3 ml máu tĩnh mạch trước chuyển dạ bằng bơm kim tiêm vô trùng, đựng trong ống nghiệm vô trùng. Để đông tự nhiên, sau đó ly tâm lấy huyết thanh và bảo quản ở  $-20^{\circ}\text{C}$  cho đến khi làm phản ứng.

Tiến hành lấy máu cuống rốn về phía bánh rau trước khi rau sổ số lượng là 3 ml với điều kiện vô trùng, không được lẫn máu, sản dịch của sản phụ. Sau đó máu cũng được để đông tự nhiên, ly tâm, lấy huyết thanh và bảo quản ở  $-20^{\circ}\text{C}$  cho đến khi làm phản ứng.

Việc lấy máu mẹ và máu cuống rốn do các nữ hộ sinh có kinh nghiệm trong kíp trực đảm nhận. Các nữ hộ sinh này đã được tập huấn trước khi tiến hành nghiên cứu về kỹ thuật lấy máu mẹ, máu cuống rốn.

Tại thời điểm này tình trạng nhiễm VRVGB ở mẹ cũng như khả năng lây truyền từ mẹ sang con được xác định kiểm tra qua các dấu ấn của VRVGB: HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HBs trong máu mẹ máu cuống rốn.

#### *Tiêm phòng vắc xin VGB*

Trẻ được tiêm phòng vắc xin VGB loại Engerix-B của Bỉ liều 5 $\mu$ g/0,5ml theo lịch 0-1-2-11 tháng. Mũi vắc xin VGB sơ sinh được tiêm trong vòng 24 giờ đầu sau sinh. Vắc xin được tiêm bằng bơm tiêm 1ml tự khóa dùng một lần của chương trình TCMR. Tiêm bắp vào mặt trước bên đùi của trẻ.

#### *Lấy máu con sau tiêm phòng*

Trẻ được lấy 2 ml máu tĩnh mạch bằng bơm kim tiêm vô trùng, đựng trong ống nghiệm vô trùng. Để đông tự nhiên, sau đó ly tâm lấy huyết thanh và bảo quản ở -20<sup>0</sup>C cho đến khi làm phản ứng. Thời điểm lấy máu 4 tuần sau mũi tiêm thứ 4 tức là khi trẻ được 12 tháng tuổi.

### **2.2.5.3. Kỹ thuật xét nghiệm**

#### *Kỹ thuật ELISA*

Nguyên lý: ELISA là kỹ thuật miễn dịch enzyme trên pha rắn để phát hiện kháng nguyên hay kháng thể. Kỹ thuật này lợi dụng tính hấp phụ tự nhiên của protein trên một số chất để gắn kháng nguyên hay kháng thể lên đó. Tiếp theo cho kháng thể hay kháng nguyên cần xác định đã được đánh dấu bằng enzym, xuất hiện phản ứng kết hợp kháng nguyên-kháng thể và hoạt hoá

enzym. Enzym hoạt hoá sẽ biến cơ chất không màu thành có màu. Phản ứng lên màu này được xác định bằng mắt thường và được đọc chính xác bằng quang kế. Sử dụng kỹ thuật ELISA để phát hiện các dấu ấn HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe và Anti-HBc trong huyết thanh.

*Kỹ thuật ELISA phát hiện HBsAg trong huyết thanh: bằng bộ sinh phẩm MONOLISA HBsAg PLUS của hãng BIO-RAD.*

- Pha các dung dịch cần sử dụng:

- Dung dịch rửa: dung dịch rửa R2 được pha loãng 10 lần với nước cất.
- Dung dịch cộng hợp: trộn một lọ R6 với một lọ đông khô R7, sau đó lắc đều.
- Cơ chất TMB: dung dịch cơ chất TMB (R9) pha với dung dịch đệm cơ chất R8 theo tỷ lệ 1:1 rồi lắc đều. Dung dịch này chỉ được pha trước khi dùng 5-10 phút, cần tránh ánh sáng trực tiếp khi pha và bảo quản nơi tối.

- Các bước tiến hành:

- Cho 100 µl cho mỗi mẫu chứng dương, chứng âm, mẫu huyết thanh cần thử vào các giếng.
- Nhỏ 50 µl dung dịch cộng hợp cho mỗi giếng, đậy kín các giếng rồi ủ ở nhiệt độ phòng 40 - 60 phút.
- Dùng dung dịch rửa, rửa sạch các giếng nhiều lần.
- Hút sạch bằng máy hút chân không.
- Thêm 100 µl TMB cho mỗi giếng, ủ ở 18<sup>0</sup>C - 20<sup>0</sup>C trong tối 30 phút.
- Nhỏ 100 µl dung dịch dùng phản ứng (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M).

- Đọc kết quả sau 5 phút bằng mắt thường hoặc máy đo quang phổ ở bước sóng 450 - 620nm.

*Kỹ thuật ELISA phát hiện Anti-HBs trong huyết thanh: bằng bộ sinh phẩm MONOLISA anti-HBs 3.0 của hãng BIO-RAD.*

- Pha các dung dịch cần sử dụng:

- Dung dịch rửa: dung dịch rửa R2 được pha loãng 10 lần với nước cất.
- Dung dịch cộng hợp: trộn một thể tích dung dịch HBsAg tinh khiết gắn biotin (R5) với một thể tích dung dịch cộng hợp streptavidin-peroxydaza (R6), lắc đều.
- Cơ chất TMB: dung dịch cơ chất TMB (R9) pha với dung dịch đệm cơ chất R8 theo tỷ lệ 1:50 rồi lắc đều. Dung dịch này chỉ nên pha trước khi dùng 5 - 10 phút, cần tránh ánh sáng trực tiếp khi pha và bảo quản nơi tối.

- Các bước tiến hành:

- Cho 100 µl cho mỗi mẫu chứng dương, chứng âm, mẫu huyết thanh cần thử vào các giếng. Đậy kín các giếng ủ 37<sup>0</sup>C trong 60 phút.
- Rửa 4 lần bằng dung dịch rửa rồi hút khô.
- Nhỏ 100 µl dung dịch cộng hợp cho mỗi giếng, đậy kín các giếng rồi ủ ở nhiệt độ 37<sup>0</sup>C trong 60 phút.
- Dùng dung dịch rửa, rửa sạch các giếng nhiều lần.
- Hút sạch bằng máy hút chân không.
- Thêm 200 µl cơ chất TMB cho mỗi giếng, ủ ở 18<sup>0</sup>C - 20<sup>0</sup>C trong tối 30 phút.
- Nhỏ 100 µl dung dịch dừng phản ứng (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1,5M).

- Đọc kết quả sau 5 phút bằng mắt thường hoặc máy đo quang phổ ở bước sóng 450 - 620nm.

*Kỹ thuật ELISA phát hiện HBeAg trong huyết thanh: bằng bộ sinh phẩm MONOLISA HBe của hãng BIO-RAD.*

- Pha các dung dịch cần sử dụng:

- Dung dịch rửa: dung dịch rửa R2 được pha loãng 10 lần với nước cất.
- Dung dịch cộng hợp: Pha loãng dung dịch R7b với dung dịch R2 đã được pha ở trên theo tỷ lệ 1/5.
- Cơ chất OPD: hoà một viên OPD (R9) vào 10 ml dung dịch đệm cơ chất R8 (peroxidaza), lắc đều. Dung dịch này chỉ nên pha trước khi dùng 5-10 phút, cần tránh ánh sáng trực tiếp khi pha và bảo quản nơi tối.

- Các bước tiến hành:

- Cho 100 µl cho mỗi mẫu chứng dương, chứng âm, mẫu huyết thanh cần thử vào các giếng. Đậy kín các giếng ủ ở nhiệt độ phòng qua đêm.
- Rửa 4 lần bằng dung dịch rửa rồi hút khô.
- Nhỏ 100 µl dung dịch cộng hợp cho mỗi giếng, đậy kín các giếng rồi ủ ở nhiệt độ 40<sup>0</sup>C trong 30 phút.
- Dùng dung dịch rửa, rửa sạch các giếng nhiều lần.
- Hút sạch bằng máy hút chân không.
- Thêm 100 µl cơ chất OPD cho mỗi giếng, ủ ở 18<sup>0</sup>C - 20<sup>0</sup>C trong tối 30 phút.
- Nhỏ 50 µl dung dịch dùng phản ứng (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4M).
- Đọc kết quả sau 5 phút bằng mắt thường hoặc máy đo quang phổ ở bước sóng 450 - 620nm.

*Kỹ thuật ELISA phát hiện anti-HBe trong huyết thanh: bằng bộ sinh phẩm số 1561 của hãng PHAMATECH.*

Các bước tiến hành:

- Lấy số giếng cần dùng, ghi sơ đồ nhỏ mẫu
- Nhỏ 50 µl các giếng chứng, nhỏ 50 µl huyết thanh cần thử vào mỗi giếng.
- Nhỏ vào mỗi giếng 50 µl dung dịch enzyme cộng hợp, rồi 50 µl dung dịch trung hoà phản ứng vào mỗi giếng
- Lắc nhẹ, đậy kín các giếng. Ủ 37<sup>0</sup>C trong 60 phút
- Hút rửa các giếng 10 lần bằng dung dịch rửa
- Đập trên giấy thấm để làm sạch nước còn đọng
- Nhỏ 50 µl chất nền A và 50 µl chất nền B vào mỗi giếng, ủ ở nhiệt độ phòng trong 15 phút.
- Nhỏ 100 µl dung dịch dừng phản ứng
- Đọc kết quả bằng mắt thường hoặc quang phổ kế ở bước sóng 450 nm.

*Kỹ thuật ELISA phát hiện Anti-HBc trong huyết thanh: bằng bộ sinh phẩm MONOLISA anti-HBc PLUS của hãng BIO-RAD .*

- Pha các dung dịch cần sử dụng
  - Dung dịch rửa: dung dịch rửa R2 được pha loãng 10 lần với nước cất.
  - Cơ chất TMB: dung dịch cơ chất TMB (R9) pha với dung dịch đệm cơ chất R8 theo tỷ lệ 1:11 rồi lắc đều. Dung dịch này chỉ nên pha trước khi dùng 5-10 phút, cần tránh ánh sáng trực tiếp khi pha và bảo quản nơi tối.
- Các bước tiến hành:



- Cho 200 µl dung dịch pha loãng mẫu vào mỗi giếng.
- Cho 20 µl cho mỗi mẫu chứng dương, chứng âm, mẫu huyết thanh cần thử vào các giếng. Đậy kín các giếng ủ ở 37<sup>0</sup>C trong 30 phút.
- Rửa 4 lần bằng dung dịch rửa rồi hút khô.
- Nhỏ 200 µl dung dịch cộng hợp cho mỗi giếng, đậy kín các giếng rồi ủ ở 37<sup>0</sup>C trong 60 phút.
- Dùng dung dịch rửa, rửa sạch các giếng nhiều lần.
- Hút sạch bằng máy hút chân không.
- Thêm 100 µl dung dịch cơ chất TMB cho mỗi giếng, ủ ở 18<sup>0</sup>C - 20<sup>0</sup>C trong tối 30 phút.
- Nhỏ 100 µl dung dịch dừng phản ứng (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M).
- Đọc kết quả sau 5 phút bằng mắt thường hoặc máy đo quang phổ ở bước sóng 450-620nm.

## **2.3. VẬT LIỆU MÁY MÓC TRANG THIẾT BỊ NGHIÊN CỨU**

### **2.3.1. Vật liệu nghiên cứu**

- Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng loại vắc xin Engerix-B của hãng Smith Kline Beecham vì đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm có nguy cơ cao hơn nữa thực tế trong quá trình khảo sát thấy các bà mẹ mang HBsAg đều rất lo lắng cho tương lai con của họ nên các bà mẹ mong muốn con của mình được tiêm loại vắc xin Engerix-B.

- Bệnh án nghiên cứu theo mẫu thống nhất

### 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  $-20^{\circ}\text{C}$  để giữ mẫu

- Tủ lạnh để bảo quản vắc xin

- Phích lạnh để vận chuyển vắc xin bệnh phẩm nghiên cứu

- Dụng cụ khám bệnh cho trẻ: ống nghe, cặp nhiệt độ, đèn lưỡi, đèn khám tai mũi họng.

### 2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Tỷ lệ các dấu ấn VRVGB: HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, IgG anti-HBc trong máu các bà mẹ mang HBsAg(+) tính bằng tỷ lệ%.

- Tỷ lệ các dấu ấn VRVGB: HBsAg, HBeAg, anti-HBs trong máu cuống rốn tính bằng tỷ lệ%.

- Mọi liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu cuống rốn với các dấu ấn trong máu mẹ được so sánh bằng tỷ lệ giữa hai nhóm độc lập.

- Mọi liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu con sau tiêm phòng với các dấu ấn trong máu cuống rốn được so sánh bằng tỷ lệ giữa hai nhóm độc lập.

- Mọi liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu con sau tiêm phòng với các dấu ấn trong máu mẹ được so sánh bằng tỷ lệ giữa hai nhóm độc lập.

- Phân loại kết quả sau tiêm phòng: [1], [11]

+ Trẻ có VRVGB sau tiêm phòng là trẻ có xét nghiệm HBsAg(+) tại thời điểm khi trẻ 12 tháng tuổi.

+ Trẻ không có VRVGB sau tiêm phòng là trẻ có xét nghiệm HBsAg(-) ở thời điểm trẻ 12 tháng tuổi.

+ Trẻ tiêm chủng thành công là trẻ có xét nghiệm HBsAg(-) và định lượng kháng thể anti-HBs  $\geq 10\text{mUI/ml}$  lúc trẻ 12 tháng tuổi.

+ Trẻ tiêm chủng thất bại là trẻ có xét nghiệm HBsAg(+) hoặc xét nghiệm HBsAg(-) nhưng anti-HBs  $< 10\text{mUI/ml}$  lúc trẻ 12 tháng tuổi.

+ Trẻ có đáp ứng miễn dịch dưới ngưỡng bảo vệ là trẻ có kháng thể  $0 \leq \text{anti-HBs} < 10\text{mUI/ml}$  lúc trẻ 12 tháng tuổi.

+ Trẻ có đáp ứng miễn dịch yếu là trẻ có kháng thể  $10\text{mUI/ml} \leq \text{anti-HBs} \leq 100\text{mUI/ml}$  lúc trẻ 12 tháng tuổi.

+ Trẻ có đáp ứng miễn dịch tốt là trẻ có kháng thể anti-HBs  $\geq 100\text{mUI/ml}$  lúc trẻ 12 tháng tuổi.

- Mối liên quan giữa tiêm chủng thất bại với các dấu ấn trong máu mẹ được so sánh bằng tỷ lệ giữa hai nhóm độc lập.

- Mối liên quan giữa tiêm chủng thất bại với các dấu ấn trong máu cuống rốn được so sánh bằng tỷ lệ giữa hai nhóm độc lập

- So sánh tỷ lệ giữa hai nhóm độc lập sử dụng test khi bình phương  $\chi^2$  cho bảng 2 x 2, nếu tần số mong đợi (tổng dòng nhân với tổng cột chia cho tổng chung) nhỏ hơn 5 thì tính theo công thức khi bình phương  $\chi^2$  hiệu chỉnh Yates, hoặc theo công thức test chính xác của Fisher.

- So sánh giá trị trung bình giữa hai nhóm: tuổi, cân nặng, nồng độ kháng thể:

Với cỡ mẫu đủ lớn ( $n_1 > 30, n_2 > 30$ ) thì dùng Z test

$$Z = (\bar{X}_1 - \bar{X}_2) / \sqrt{S_1^2/n_1 + S_2^2/n_2}$$

Với cỡ mẫu nhỏ ( $n_1 \leq 30, n_2 \leq 30$ ) thì sử dụng test t Student

$$t = (\bar{X}_1 - \bar{X}_2) / S_p \cdot \sqrt{1/n_1 + 1/n_2}$$

Trong đó  $s_p$  là độ lệch chuẩn gộp của hai mẫu.

- Sự lây truyền của VRVGB từ mẹ sang con ngay sau sinh được xác định bằng sự có mặt của các dấu ấn HBsAg, HBeAg trong máu cuống rốn. Nguy cơ xuất hiện các dấu ấn của VRVGB trong máu cuống rốn khi có sự xuất hiện của một dấu ấn của VRVGB như HBeAg, anti-HBe, IgG anti-HBc trong máu mẹ được tính bằng tỷ suất chênh OR (Odds ratio). Phân tích so sánh tần số phơi nhiễm với một yếu tố nguy cơ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

	Bệnh	Chứng	Tổng
Phơi nhiễm	a	b	a+b
Không phơi nhiễm	c	d	c+d
Tổng	a+c	b+d	a+b+c+d

Tỷ suất chênh OR (Odds ratio) có công thức:

$$OR = \frac{a/b}{c/d}$$

- Giá trị so sánh  $\chi^2$ , p,  $\chi^2$  có hiệu chỉnh Yates trong trường hợp mẫu nhỏ để xác định độ tin cậy của tỷ suất chênh OR giữa tỷ lệ trẻ mắc bệnh và yếu tố

nguy cơ . Giá trị p được kết hợp với giá trị của OR trong nhận định và đánh giá mức độ liên quan.

Ở ngưỡng  $p < 0,05$ , nếu:

OR > 1: Nguy cơ mắc bệnh tăng cao ở nhóm có yếu tố nguy cơ

OR = 1 Không có yếu tố kết hợp giữa yếu tố nguy cơ và bệnh.

OR < 1: Có sự kết hợp ngược lại hay giảm nguy cơ mắc bệnh ở nhóm có yếu tố nguy cơ.

- Nguy cơ tương đối xuất hiện các dấu ấn của VRVGB trong máu trẻ lúc 12 tháng tuổi khi có sự xuất hiện của một dấu ấn của VRVGB như HBeAg, anti-HBe, IgG anti-HBc trong máu mẹ hoặc máu cuống rốn được tính bằng nguy cơ tương đối RR (Relative ratio). Phân tích so sánh tần số phơi nhiễm với một yếu tố nguy cơ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

	Bệnh	Chứng	Tổng
Phơi nhiễm	a	b	a+b
Không phơi nhiễm	c	d	c+d
Tổng	a+c	b+d	a+b+c+d

Nguy cơ tương đối RR (Relative Risk) có công thức:

$$RR = \frac{CI_e}{CI_o} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

Trong đó:  $CI_e$ : số mới mắc tích lũy ở nhóm có phơi nhiễm

$CI_o$ : số mới mắc tích lũy ở nhóm không phơi nhiễm.

Ở ngưỡng  $p < 0,05$ , nếu:

$RR > 1$ : Có sự kết hợp dương tính hay nguy cơ mắc bệnh tăng cao ở nhóm có phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ.

$RR = 1$ : tỷ lệ mới mắc bệnh của cả hai nhóm phơi nhiễm và không phơi nhiễm như nhau và do đó không có yếu tố kết hợp giữa yếu tố phơi nhiễm và bệnh.

$RR < 1$ : Có sự kết hợp ngược lại hay giảm nguy cơ mắc bệnh ở nhóm có phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ.

## **2.5. HẠN CHẾ SAI SỐ**

Để hạn chế các sai số trong quá trình nghiên cứu chúng tôi xử lý như sau:

- 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.

- Tập huấn tốt các kỹ năng phỏng vấn bà mẹ, ghi chép số liệu cho các nữ hộ sinh bởi các chuyên gia trong nhóm nghiên cứu.

- Tập huấn cho các nữ hộ sinh về kỹ thuật lấy máu tĩnh mạch cho mẹ ngay trước khi sinh.

- Tập huấn cho các nữ hộ sinh về qui trình lấy máu tĩnh mạch rốn để đảm bảo máu tĩnh mạch rốn không bị lẫn sản dịch máu mẹ.

- Tập huấn cho các bác sỹ sơ sinh về việc khám lâm sàng cho trẻ ngay sau khi sinh phát hiện các trường hợp bất thường về hô hấp tuần hoàn, trẻ có dị tật.

- Tập huấn cho các y tá tại khoa sơ sinh về kỹ thuật tiêm phòng viêm gan B cho trẻ, cách ghi phiếu tiêm chủng, tư vấn cho bà mẹ.

- Tất cả các bệnh phẩm sau khi thu thập được bảo quản tại tủ lạnh của

bệnh viện đến hết ca trực. Sau ca trực sẽ được vận chuyển bảo quản tại tủ lạnh âm sâu  $-20^{\circ}\text{C}$  tại khoa Miễn dịch Sinh lý bệnh Đại học Y Hà Nội và Labo trung tâm Đại học Y Thái Bình. Bệnh phẩm vận chuyển bằng phích đá khô trong thời gian không quá 30 phút.

- Vận chuyển mẫu máu từ Thái Bình lên Hà Nội trong phích đá khô trong thời gian không quá 3 giờ.

- 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.

## **2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU**

Đây là một nghiên cứu có liên quan đến con người đặc biệt là trẻ em do đó vấn đề y đức được đề cập đến. Số liệu và kinh phí của đề tài được phép sử dụng một phần từ đề tài của Bộ Y tế “*Nghiên cứu khả năng lây truyền HBV từ mẹ sang con và hai phương pháp tiêm phòng vắc xin viêm gan B hiện nay*”. Đề tài đã được thông qua tại Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Hà Nội.

Trước khi tham gia nghiên cứu tất cả các đối tượng cha mẹ đều được giải thích về quyền lợi và nghĩa vụ của đối tượng tham gia nghiên cứu, sau khi đồng ý tham gia đối tượng ký xác nhận vào bản tự nguyện chấp thuận tham gia nghiên cứu. Các bậc cha mẹ được tuyên truyền đầy đủ về các thông tin của bệnh viêm gan B cũng như lợi ích của tiêm phòng vắc xin vắc xin viêm gan B cho trẻ có mẹ mang HBsAg nên đều tự nguyện cho con em mình tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu được sự chấp thuận của chính quyền địa phương, các cơ sở tham gia nghiên cứu.

Kỹ thuật lấy mẫu đảm bảo vô trùng, sử dụng bơm kim tiêm vô trùng một lần rồi hủy. Danh sách tên bệnh nhân, bệnh án nghiên cứu, kết quả xét nghiệm được giữ kín. Khám sức khỏe, tư vấn cho bà mẹ và con khi đi tiêm chủng và làm xét nghiệm kiểm tra sau tiêm phòng.

Trẻ được chọn vào nghiên cứu can thiệp sẽ được phát một phiếu tiêm phòng viêm gan B riêng. Trẻ có thể tiếp tục tiêm phòng các mũi vắc xin khác theo lịch TCMR tại địa phương cư trú.

Vắc xin viêm gan B được sử dụng trong nghiên cứu là loại Engerix B của Bỉ, một trong những loại vắc xin VGB có uy tín được cấp phép sử dụng tại Việt Nam. Tất cả trẻ tham gia nghiên cứu can thiệp đều được tiêm phòng đủ 4 mũi vắc xin VGB theo lịch 0-1-2-11 tháng. Trẻ sẽ được tiêm phòng mũi đầu tiên ngay sau khi gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu và trong vòng 24 giờ đầu sau khi sinh. Trẻ được kiểm tra hiệu giá kháng thể sau tiêm phòng, thông báo kết quả và tư vấn cho gia đình người bệnh.

Tất cả các trường hợp gia đình từ chối không tham gia nghiên cứu can thiệp hoặc không đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu đều được tư vấn tiếp tục tiêm phòng VGB theo lịch TCMR.

Những trẻ ốm không thể tiêm chủng được theo đúng lịch hẹn được khám chữa bệnh và tiếp tục tiêm phòng vắc xin viêm gan B ngay sau khi trẻ khỏi ốm. Trẻ tiêm chủng mũi 2, 3, 4 muộn hơn 1 tuần so với lịch tiêm chủng không đủ tiêu chuẩn để đưa nhóm nghiên cứu vẫn tiếp tục được tiêm phòng các mũi tiếp theo bằng vắc xin Engerix-B của chương trình nghiên cứu.

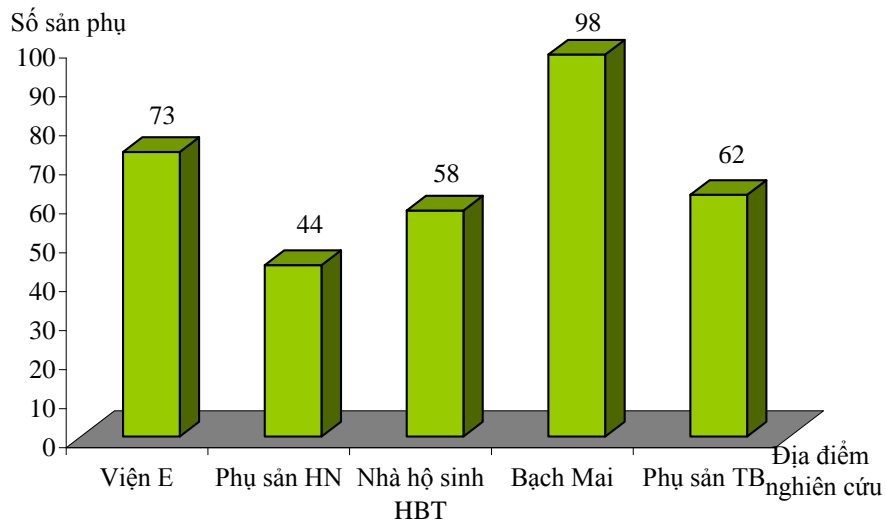


### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

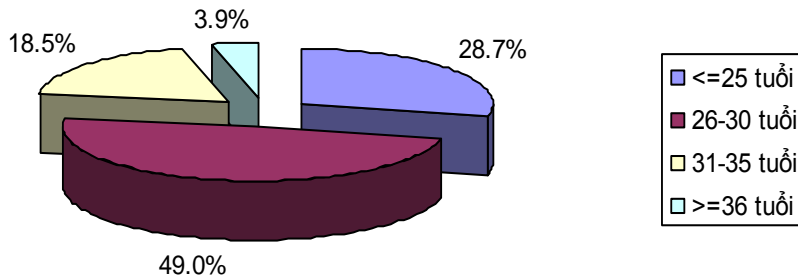
### 3.1. THÔNG TIN CHUNG VỀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

#### 3.1.1. Thông tin chung của các bà mẹ trong nghiên cứu



**Biểu đồ 3.1. Số lượng sản phụ tại các địa điểm nghiên cứu**

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



**Biểu đồ 3.2. Độ tuổi của các sản phụ tham gia nghiên cứu**

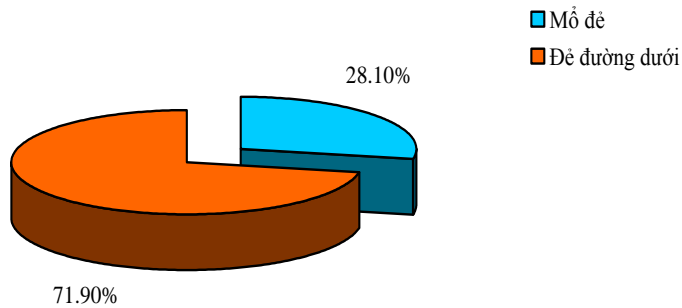
Độ tuổi của các bà mẹ tham gia nghiên cứu từ 19-40 tuổi trong đó:

≤ 25 tuổi: 96 bà mẹ (28,7%)

31-35 tuổi: 62 bà mẹ (18,5%)

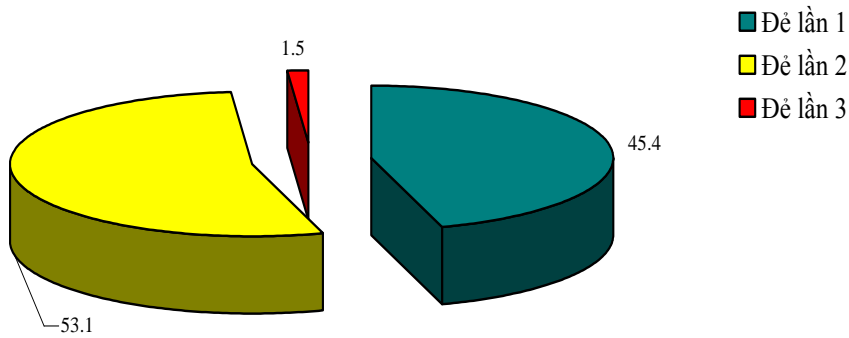
26-30 tuổi: 164 bà mẹ (49,0%)

≥36 tuổi: 13 bà mẹ (3,9%)



**Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ mổ đẻ trong các sản phụ nghiên cứu**

Tỷ lệ mổ đẻ trong các ca sinh là 28,1% (94/335), đẻ đường dưới là 71,9% (241/335).

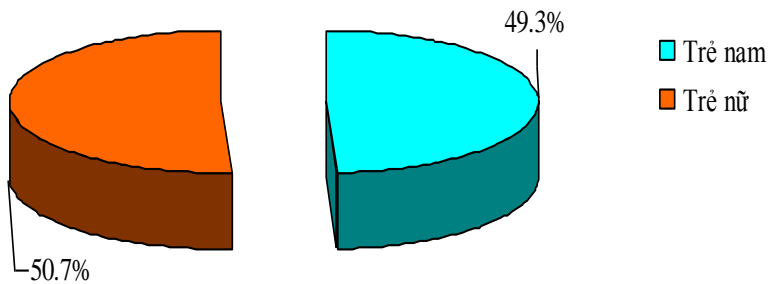


**Biểu đồ 3.4: Số lần sinh của các sản phụ tham gia nghiên cứu**

Số lần sinh của các sản phụ tham gia nghiên cứu:

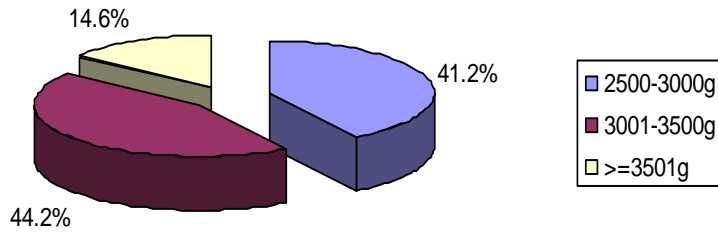
- 152/335 bà mẹ sinh lần 1 chiếm 45,4%,
- 178/335 bà mẹ sinh lần 2 chiếm 53,1%,
- 5/335 bà mẹ sinh lần 3 chiếm 1,5%

### 3.1.2. Thông tin chung của nhóm trẻ sơ sinh tham gia nghiên cứu



**Biểu đồ 3.5: Tỷ lệ giới tính của nhóm trẻ sơ sinh**

Trong số 335 trẻ sinh ra có 49,3% (165/335) trẻ nam và 50,7% (170/335) trẻ nữ.



**Biểu đồ 3.6: Trọng lượng của nhóm trẻ sơ sinh**

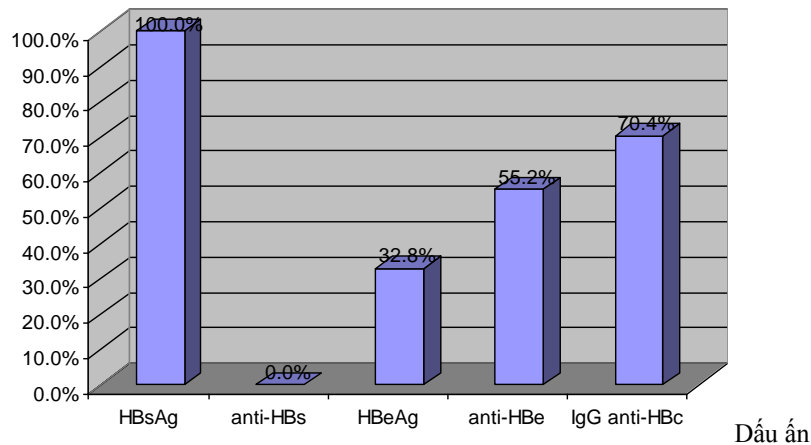
Trọng lượng trung bình của 335 trẻ là  $3148 \pm 389,45$  gam. Trẻ nhẹ nhất 2500 gam nặng nhất 4900 gam. Trong đó:

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

### 3.2. HIỆN TRẠNG NHIỄM VRVGB Ở CON NGAY SAU KHI SINH

#### 3.2.1. Tỷ lệ các dấu ấn của VRVGB trong máu mẹ

Tỷ lệ%

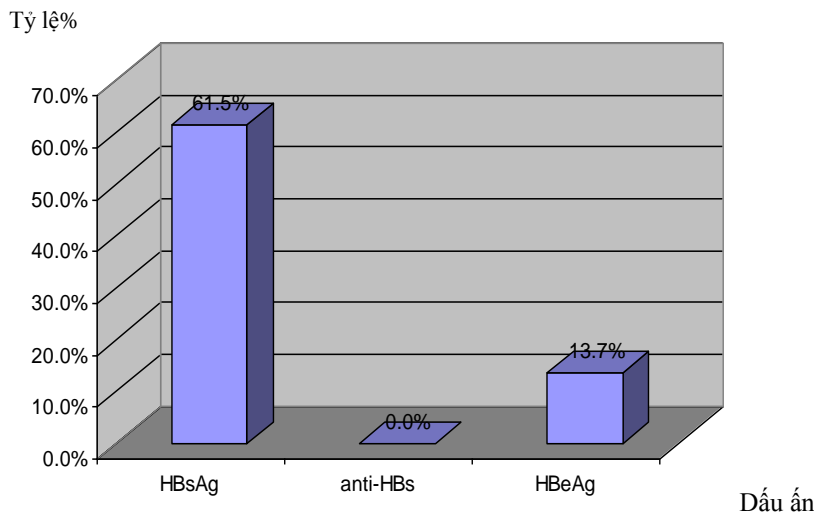


**Biểu đồ 3.7: Tỷ lệ các dấu ấn VRVGB trong máu mẹ**

Trong máu mẹ 100% (335/335) có HBsAg(+), không có trường hợp nào có kháng thể 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 của VRVGB trong máu cuống rốn con

Tình trạng nhiễm VRVGB ở con ngay sau khi sinh được xác định bằng sự có mặt của các kháng nguyên HBsAg, HBeAg trong máu cuống rốn. Ngoài xét nghiệm các dấu ấn HBsAg, HBeAg chúng tôi còn xét nghiệm các dấu ấn kháng thể anti-HBs, anti-HBe, IgG anti-HBc trong máu cuống rốn để đánh giá khả năng truyền kháng thể từ mẹ sang con ngay sau khi sinh. Tuy nhiên chúng tôi chỉ xét nghiệm được anti-HBe cho 318/335 mẫu và IgG anti-HBc cho 293/335 mẫu máu cuống rốn.



**Biểu đồ 3.8: Tỷ lệ các dấu ấn HBsAg, anti-HBs, HBeAg trong máu cuống rốn con**

Trong máu cuống rốn, tỷ lệ HBsAg(+) là 61,5% (206/335), HBeAg(+) là 13,7% (46/335). Không có trường hợp nào trong máu cuống rốn có kháng thể anti-HBs (0/335).

### 3.2.3. Liên quan giữa sự xuất hiện 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 HBeAg trong máu mẹ**

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

Có 335/335 cặp mẹ con xét nghiệm được cả HBeAg trong máu mẹ và HBsAg trong máu cuống rốn con. Tỷ lệ HBsAg(+) trong máu 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 các bà mẹ có HBsAg(+) và HBeAg(-) là 54,2% ( $p < 0,001$ ). Trẻ là con các bà mẹ có mang HBsAg(+) và HBeAg(+) có nguy cơ nhiễm VRVGB lúc sinh cao gấp 2,7 lần trẻ con các bà mẹ HBsAg(+) nhưng HBeAg(-) (OR= 2,7; 95% CI = 1,6-4,5).

**Bảng 3.2: Mối liên quan giữa sự xuất hiện HBsAg trong máu cuống rốn con với sự hiện diện của Anti-HBe trong máu mẹ**

Máu cuống rốn con Máu mẹ	HBsAg(+)		HBsAg(-)		OR 95% CI	P
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
Anti-HBe(+)	106	57,3	79	42,7	0,67	>0,05
Anti-HBe(-)	100	66,7	50	33,3		
Tổng số	206	61,5	129	38,5	0,43-1,05	

Có 335/335 cặp mẹ con xét nghiệm được cả anti-HBe trong máu mẹ và HBsAg trong máu cuống rốn con. Tỷ lệ HBsAg(+) trong máu rốn con các bà mẹ có đồng thời HBsAg(+) và anti-HBe(+) là 57,3% thấp hơn so với tỷ lệ HBsAg(+) trong máu cuống rốn con của các bà mẹ có HBsAg(+) và anti-HBe(-) là 66,7%. Tuy vậy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), (OR= 0,67; 95% CI= 0,43-1,05).

**Bảng 3.3: Mối liên quan giữa sự xuất hiện HBeAg trong máu cuống rốn con với sự hiện diện của HBeAg trong máu mẹ**

Máu rốn Máu mẹ	HBeAg(+)		HBeAg(-)		OR 95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
HBeAg(+)	40	36,4	70	63,6	20,8 8,5-51,3	<0,001
HBeAg(-)	6	2,7	219	97,3		
Tổng số	46	13,8	289	86,2		

Có 335/335 cặp mẹ con xét nghiệm được cả HBeAg trong máu mẹ và HBeAg trong máu cuống rốn. Tỷ lệ HBeAg(+) trong máu cuống rốn con của các bà mẹ có đồng thời HBsAg(+) và HBeAg(+) là 36,4% cao hơn so với tỷ lệ HBeAg(+) trong máu cuống rốn con của các bà mẹ có HBsAg(+) và HBeAg(-) là 2,7% ( $p < 0,001$ ). Nguy cơ xuất hiện HBeAg trong máu rốn con của các bà mẹ có HBeAg(+) cao gấp 20,8 lần so với các bà mẹ có HBeAg(-) (OR = 20,8; 95% CI = 8,4-50,8).

**Bảng 3.4: Mối liên quan giữa sự xuất hiện anti-HBe trong máu cuống rốn con với sự hiện diện của anti-HBe trong máu mẹ**

Máu cuống rốn con Máu mẹ	Anti-HBe(+)		Anti-HBe(-)		p Yates
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Anti-HBe(+)	170	91,9	15	8,1	<0,001
Anti-HBe(-)	0	0	133	100	
Tổng số	170	53,5	148	46,5	

Có 318/335 cặp mẹ con xét nghiệm được cả anti-HBe trong máu mẹ và anti-HBe trong máu cuống rốn con. Tỷ lệ anti-HBe(+) trong máu cuống rốn con của các bà mẹ có đồng thời HBsAg(+) và anti-HBe(+) là 91,9%. Không có trường hợp nào anti-HBe(+) trong máu cuống rốn con được sinh ra từ của các bà mẹ có HBsAg(+) nhưng anti-HBe(-).

**Bảng 3.5: Mối liên quan giữa sự xuất hiện IgG anti-HBc trong máu cuống rốn con với sự hiện diện của IgG anti-HBc trong máu mẹ**

Máu cuống rốn con \ Máu mẹ	IgG anti-HBc(+)		IgG anti-HBc(-)		p Yates
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
IgG anti-HBc(+)	214	90,7	22	9,3	<0,001
IgG anti-HBc(-)	0	0	57	100	
Tổng số	214	73,0	79	27,0	

Có 293/335 cặp mẹ con xét nghiệm được cả IgG anti-HBc trong máu mẹ khi sinh và IgG anti-HBc trong máu cuống rốn con. Tỷ lệ IgG anti-HBc(+) trong máu cuống rốn con của các bà mẹ có đồng thời HBsAg(+) và IgG anti-HBc(+) là 90,7%. Không có trường hợp nào có IgG anti-HBc(+) trong máu cuống rốn con được sinh ra từ mẹ có HBsAg(+) và IgG anti-HB(-).

### **3.3. HIỆU QUẢ CỦA TIÊM VẮC XIN PHÒNG VIÊM GAN B TRÊN TRẺ CÓ MẸ MANG HBsAg**

#### **3.3.1. Hiệu quả tiêm vắc xin phòng viêm gan B**

Có 246 trẻ tham gia nghiên cứu đánh giá hiệu quả của việc tiêm vắc xin phòng VGB trên trẻ có mẹ mang HBsAg. Hiệu quả tiêm phòng được đánh giá bằng xét nghiệm HBsAg và định lượng kháng thể anti-HBs lúc trẻ 12 tháng tuổi. Nghiên cứu còn xét nghiệm các dấu ấn HBeAg, anti-HBe, IgG anti-HBc để đánh giá sự tồn tại các dấu ấn này khi trẻ 12 tháng sau khi được tiêm phòng. Tuy nhiên chỉ xét nghiệm được dấu ấn HBeAg cho 231/246 mẫu, dấu ấn anti-HBe cho 239/246 mẫu, dấu ấn IgG-anti-HBc cho 234/246 mẫu.



**Bảng 3.6: Kết quả tiêm phòng và nồng độ kháng thể anti-HBs lúc 12 tháng tuổi**

Trẻ HBsAg(+)	Trẻ HBsAg (-)			Tổng
	NĐKT=0	$0 \leq \text{NĐKT} < 10$ mIU/ml	$10 \leq \text{NĐKT} \leq 100$ 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 chỉ có 6,9% trẻ xét nghiệm HBsAg(+) (17/246); 5,7% trẻ không có đáp ứng miễn dịch bảo vệ dù HBsAg(-) (14/246). 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 <10mUI/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% (122/246), số có đáp ứng miễn dịch tốt với nồng độ kháng thể >100 mUI/ml là 37,8% (93/246).

**Bảng 3.7: Tỷ lệ các dấu ấn VRVGB ở trẻ có VRVGB sau tiêm phòng**

Dấu ấn	Số mẫu dương tính (Tỷ lệ %)	Số mẫu âm tính (Tỷ lệ %)
HBsAg	17 (100)	0 (0)
anti-HBs	0 (0)	17 (100)
HBeAg	14 (82,4)	3(17,6)
anti-HBe	0 (0)	17 (100)
IgG anti-HBc	8 (47,0)	9 (52,0)

Trên 17 trẻ có VRVGB sau tiêm phòng 82,4% (14/17) có HBeAg(+), không trường hợp nào có anti-HBs(+), không trường hợp nào có anti-HBe(+), 47,0% (8/17) có IgG anti-HBc(+).

### 3.3.2. Liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu con sau tiêm phòng với sự hiện diện của chúng trong máu mẹ khi sinh con

**Bảng 3.8: Mối liên quan giữa sự xuất hiện HBeAg trong máu con sau tiêm phòng với sự hiện diện của HBeAg trong máu mẹ**

Máu con sau tiêm phòng	HBeAg(+)		HBeAg(-)		p Yates
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Máu mẹ khi sinh con					
HBeAg(+)	14	18,7	61	81,3	<0,001
HBeAg(-)	0	0	156	100	
Tổng số	14	6,1	217	93,9	

Có 231/246 cặp mẹ con xét nghiệm được cả HBeAg trong máu mẹ khi sinh và máu con lúc 12 tháng. Tỷ lệ trẻ có HBeAg(+) sau tiêm phòng được sinh ra từ mẹ có HBeAg(+)/HBsAg(+) là 18,7% (14/75). Không có trẻ nào có HBeAg(+) sinh ra từ mẹ có HBeAg(-).

**Bảng 3.9: Mối liên quan giữa sự xuất hiện Anti-HBe trong máu con sau tiêm phòng với sự hiện diện của Anti-HBe trong máu mẹ**

Máu con sau tiêm phòng Máu mẹ khi sinh con	Anti-HBe(+)		Anti-HBe (-)		p Yates
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Anti-HBe(+)	44	34,1	85	65,9	<0,001
Anti-HBe(-)	0	0	110	100	
Tổng số	44	18,4	195	81,6	

Có 239/246 cặp xét nghiệm được cả anti-HBe ở máu mẹ khi sinh và máu con lúc 12 tháng. Tỷ lệ anti-HBe(+) trong máu con sau tiêm phòng ở các bà mẹ có HBsAg(+) và anti-HBe(+) là 34,1% (44/129). Không có trường hợp nào trẻ có anti-HBe(+) sau tiêm phòng được sinh ra từ mẹ có anti-HBe(-).

**Bảng 3.10: Mối liên quan giữa sự xuất hiện anti-HBe trong máu con sau tiêm phòng với sự hiện diện của HBeAg trong máu mẹ**

Máu con sau tiêm phòng Máu mẹ khi sinh con	Anti-HBe(+)		Anti-HBe(-)		RR 95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
HBeAg(+)	5	6,6	71	93,4	0,27 0,11-0,67	<0,01
HBeAg(-)	39	23,9	124	76,1		
Tổng số	44	18,4	195	81,6		

Có 239/246 cặp mẹ con xét nghiệm được cả HBeAg trong máu mẹ khi sinh và anti-HBe trong máu con lúc 12 tháng. Tỷ lệ anti-HBe(+) trong máu con sau tiêm phòng ở các bà mẹ có HBsAg(+) và HBeAg (+) là 6,6% (5/76) thấp hơn so với tỷ lệ anti-HBe(+) trong máu con sau tiêm phòng ở các bà mẹ có HBsAg(+) và HBeAg(-) là 23,9% (39/163). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Nguy cơ tương đối xuất hiện anti-HBe(+) trong máu con sau tiêm phòng ở nhóm trẻ có mẹ mang HBeAg(+) giảm đi 3,7 lần so với nhóm trẻ có mẹ HBeAg(-) (RR=0,27; 95% CI= 0,11-0,67).

**Bảng 3.11: Mối liên quan giữa sự xuất hiện IgG anti-HBc trong máu con sau tiêm phòng với sự hiện diện của IgG anti-HBc trong máu mẹ**

Máu con sau tiêm phòng \ Máu mẹ khi sinh con	IgG anti-HBc (+)		IgG anti-HBc (-)		p Yates
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
IgG anti-HBc(+)	96	53,0	85	47,0	<0,001
IgG anti-HBc(-)	0	0	53	100	
Tổng số	96	41,0	138	59,0	

Có 234/246 cặp mẹ con xét nghiệm được cả IgG anti-HBc trong máu mẹ khi sinh và máu con lúc 12 tháng. Tỷ lệ IgG anti-HBc(+) trong máu con sau tiêm phòng ở các bà mẹ có HBsAg(+) và IgG anti-HBc(+) là 53,0% (96/181). Không có trẻ nào có IgG anti-HBc(+) sau tiêm phòng được sinh ra từ mẹ có IgG anti-HBc(-).

### 3.3.3. Liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của chúng trong máu cuống rốn khi sinh

**Bảng 3.12: Mối liên quan giữa sự xuất hiện HBeAg trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của HBeAg trong máu cuống rốn**

Máu trẻ sau tiêm phòng	HBeAg(+)		HBeAg(-)		RR 95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
Máu cuống rốn						
HBeAg(+)	8	25,8	23	74,2	8,6 3,2-23,1	<0,001
HBeAg(-)	6	3,0	194	97,0		
Tổng số	14	6,1	217	93,9		

Có 231/246 trẻ xét nghiệm được cả HBeAg ở máu cuống rốn khi sinh và khi trẻ 12 tháng. Tỷ lệ HBeAg(+) sau tiêm phòng ở trẻ có HBeAg(+) trong máu cuống rốn là 25,8% (8/31) cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ HBeAg(+) sau tiêm phòng ở trẻ có HBeAg(-) trong máu cuống rốn là 3,0% (6/200) ( $p < 0,001$ ). Trẻ con các bà mẹ có mang HBsAg(+) và có HBeAg(+) trong máu cuống rốn có nguy cơ tương đối mang HBeAg sau tiêm phòng gấp 8,6 lần trẻ con các bà mẹ HBsAg(+) nhưng HBeAg(-) trong máu cuống rốn (RR=8,6; 95% CI= 3,2-23,1).

**Bảng 3.13: Mối liên quan giữa sự xuất hiện anti-HBe trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của anti-HBe trong máu cuống rốn**

Máu trẻ sau tiêm phòng	Anti-HBe(+)		Anti-HBe (-)		RR 95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
Máu cuống rốn						
Anti-HBe(+)	43	36,1	76	63,9	38,3 5,4-273,4	<0,001
Anti-HBe(-)	1	0,9	105	99,1		
Tổng số	44	19,6	181	80,4		

Có 225/246 trẻ xét nghiệm được cả kháng thể anti-HBe trong máu cuống rốn khi sinh và máu trẻ sau tiêm phòng. Tỷ lệ anti-HBe(+) sau tiêm phòng ở trẻ có anti-HBe(+) trong máu cuống rốn là 36,1% (43/119) cao hơn so với tỷ lệ anti-HBe(+) sau tiêm phòng ở trẻ có anti-HBe(-) trong máu cuống rốn là 0,9% (1/106), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Nguy cơ tương đối xuất hiện anti-HBe sau tiêm phòng ở trẻ có anti-HBe trong máu cuống rốn cao gấp 38,3 lần trẻ có anti-HBe(-) trong máu cuống rốn (RR= 38,3; 95% CI=5,4-273,4).

**Bảng 3.14: Mối liên quan giữa sự xuất hiện anti-HBe trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của HBeAg trong máu cuống rốn**

Máu trẻ sau tiêm phòng Máu cuống rốn	Anti-HBe(+)		Anti-HBe(-)		RR 95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
HBeAg(+)	2	6,9	27	93,1	0,35 0,09-1,35	>0,05
HBeAg(-)	42	20,0	168	80,0		
Tổng số	44	18,4	195	81,6		

Có 239/246 trẻ xét nghiệm được cả HBeAg trong máu cuống rốn và anti-HBe trong máu trẻ lúc 12 tháng. Tỷ lệ anti-HBe(+) sau tiêm phòng ở trẻ có HBeAg(+) trong máu cuống rốn là 6,9% (2/27) thấp hơn so với tỷ lệ anti-HBeAg(+) sau tiêm phòng ở trẻ có HBeAg(-) trong máu cuống rốn là 20,0% (42/210), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (RR=0,35; 95% CI= 0,09-1,35).

**Bảng 3.15: Mối liên quan giữa sự xuất hiện IgG anti-HBc trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của IgG anti-HBc trong máu cuống rốn**

Máu trẻ sau tiêm phòng	IgG anti-HBc(+)		IgG anti-HBc(-)		RR 95% CI	P
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
Máu rốn						
IgG anti-HBc(+)	89	55,6	71	44,4	3,8	<0,001
IgG anti-HBc(-)	7	14,6	41	85,4	1,9-7,7	
Tổng số	96	46,2	112	53,8		

Có 208/246 trẻ xét nghiệm được cả IgG anti-HBc trong máu cuống rốn khi sinh và máu trẻ sau tiêm phòng. Tỷ lệ IgG anti-HBc(+) sau tiêm phòng ở trẻ có IgG anti-HBc(+) trong máu cuống rốn là 55,6% (89/180) cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ IgG anti-HBc(+) sau tiêm phòng ở trẻ có IgG anti-HBc (-) trong máu cuống rốn là 14,6% (7/48) ( $p < 0,001$ ). Trẻ con các bà mẹ có HBsAg(+) nếu có IgG anti-HBc(+) trong máu cuống rốn có nguy cơ tương đối mang IgG anti-HBc sau tiêm phòng gấp 3,8 lần trẻ con các bà mẹ HBsAg(+) nhưng IgG anti-HBc(-) trong máu cuống rốn (RR= 3,8; 95% CI=1,9-3,7).

### 3.4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN HIỆU QUẢ TIÊM PHÒNG

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

**Bảng 3.16: Mối liên quan giữa tình trạng trẻ có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của HBeAg trong máu mẹ**

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

Có 246/246 cặp mẹ con xét nghiệm được cả HBeAg trong máu mẹ khi sinh và HBsAg trong máu con lúc 12 tháng sau tiêm phòng. Tỷ lệ HBsAg(+) lúc 12 tháng tuổi ở nhóm trẻ có mẹ HBeAg(+) là 17,9% (14/78) cao hơn rõ rệt so với nhóm mẹ có HBeAg(-) là 1,8% (3/168) ( $p < 0,001$ ). Nguy cơ tương đối có VRVGB lúc 12 tháng tuổi ở trẻ mẹ mang HBeAg(+) gấp 10 lần nhóm có mẹ HBeAg(-) (RR=10; 95% CI=2,9-33,9).



**Bảng 3.17: 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	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
HBeAg(+)	21	26,9	57	73,1	4,5 2,2-9,1	<0,001
HBeAg(-)	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 3.18: Liên quan giữa đáp ứng miễn dịch ở con không có VRVGB sau tiêm phòng với sự hiện diện của HBeAg ở mẹ**

HBeAg mẹ	Nồng độ anti-HBs mIU/ml ở con			Tổng
	KT<10	10≤KT≤100	KT>100	
Mẹ HBeAg(+)	7	29	28	64
Tỷ lệ %	10,9	45,3	43,8	100
Mẹ HBeAg(-)	7	93	65	165
Tỷ lệ %	4,2	56,4	39,4	100
Tổng số	14	122	93	229
Tỷ lệ %	6,1	53,3	40,6	100
p	>0,05	>0,05	>0,05	

Có 229/246 trẻ không có VRVGB lúc 12 tháng tuổi sau tiêm phòng. Tỷ lệ trẻ không có đáp ứng miễn dịch bảo vệ với NDKT anti-HBs<10mUI/ml ở nhóm có mẹ HBeAg(+) là 10,9% (7/64) cao hơn nhóm có mẹ HBeAg(-) là 4,2% (7/165) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Đáp ứng miễn dịch yếu và tốt không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

**Bảng 3.19: Mối liên quan giữa tình trạng có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của anti-HBe trong máu mẹ**

Anti-HBe mẹ \ HBsAg con 12 tháng	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
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		

Có 246/246 cặp mẹ con xét nghiệm được cả anti-HBe trong máu mẹ khi sinh và HBsAg trong máu con lúc 12 tháng sau tiêm phòng. 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 3.20: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng anti-HBe ở mẹ**

Anti-HBe mẹ \ Hiệu quả	Thất bại		Thành công		RR 95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
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).

**Bảng 3.21: Liên quan giữa đáp ứng miễn dịch ở con không có VRVGB sau tiêm phòng với sự hiện diện anti-HBe ở mẹ**

Anti-HBe mẹ	Nồng độ anti-HBs mIU/ml ở con			Tổng
	KT<10	10≤KT≤100	KT>100	
Mẹ Anti-HBe(+)	9	71	50	130
Tỷ lệ %	6,9	54,6	38,5	100
Mẹ Anti-HBe(-)	5	51	43	99
Tỷ lệ %	5,1	51,5	43,4	100
Tổng số	14	122	93	229
Tỷ lệ %	6,1	53,3	40,6	100%
p	>0,05	>0,05	>0,05	

Trong số trẻ không có VRVGB sau tiêm phòng, tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch ở cả ba mức độ: dưới mức bảo vệ, đáp ứng yếu và tốt đều không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm trẻ có mẹ anti-HBe(+) và anti-HBe(-).

**Bảng 3.22: Mối liên quan giữa tình trạng có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của IgG anti-HBc trong máu mẹ**

HBsAg con lúc 12 tháng IgG anti-HBc máu mẹ	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
IgG antiHBc(+)	12	6,6	169	93,4	0,86 0,32-2,35	>0,05
IgG anti-HBc(-)	5	7,7	60	92,3		
Tổng số	17	6,9	229	93,1		

Có 246/246 cặp mẹ con xét nghiệm được cả IgG anti-HBc trong máu mẹ khi sinh và HBsAg trong máu con lúc 12 tháng sau tiêm phòng. Tỷ lệ HBsAg(+) lúc 12 tháng tuổi ở nhóm trẻ có mẹ IgG anti-HBc(+) là 6,6% (12/181) so với nhóm trẻ có mẹ IgG anti-HBc(-) là 7,7% (5/65), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), (RR= 0,86; 95% CI= 0,32-2,35).

**Bảng 3.23: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng IgG anti-HBc ở mẹ**

Hiệu quả IgG anti-HBc máu mẹ	Thất bại		Thành công		RR 95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
IgG anti-HBc (+)	24	13,3	157	86,7	1,23 0,56-2,7	>0,05
IgG anti-HBc(-)	7	10,8	58	89,2		
Tổng số	31	12,6	215	87,4		

Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở nhóm con các bà mẹ có IgG anti-HBc(+) là 13,3% (24/181), ở nhóm con các bà mẹ có IgG anti-HBc(-) là 10,8% (7/65). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ; RR= 1,23; 95% CI= 0,56-2,7).

**Bảng 3.24: Liên quan giữa đáp ứng miễn dịch ở con không có VRVGB sau tiêm phòng và sự hiện diện IgG anti-HBc ở mẹ**

IgG anti-HBc máu mẹ	Nồng độ anti-HBs mIU/ml ở con			Tổng
	KT<10	10≤KT≤100	KT>100	
Mẹ IgG anti-HBc (+)	12	93	64	169
Tỷ lệ %	7,1	55,0	37,9	100
Mẹ IgG anti-HBc (-)	2	29	29	60
Tỷ lệ %	3,3	48,3	48,3	100
Tổng số	14	122	93	229
Tỷ lệ %	6,1	53,3	40,6	100
p	>0,05	>0,05	>0,05	

Trong số trẻ không có VRVGB sau tiêm phòng, tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch ở cả ba mức độ: dưới mức bảo vệ, đứng ứng yếu và tốt đều không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm trẻ có mẹ IgG anti-HBc(+) và IgG anti-HBc(-).

### 3.4.2. Các dấu ấn VRVGB trong máu cuống rốn

**Bảng 3.25: 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(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
HBsAg máu cuống rốn						
HBsAg(+)	16	11,8	120	88,2	12,9	<0,01
HBsAg(-)	1	0,9	109	99,1		
Tổng số	17	6,9	229	93,1	1,7-96,0	

Có 246/246 trẻ xét nghiệm cả HBsAg 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 HBsAg(+) trong máu cuống rốn là 11,8% (16/136) cao hơn rõ rệt so với nhóm trẻ có HBsAg(-) trong máu cuống rốn là 0,9% (1/110) ( $p < 0,01$ ). Nguy cơ tương đối có VRVGB lúc 12 tháng tuổi ở trẻ có HBsAg(+) trong máu cuống rốn gấp 12,9 lần trẻ có HBsAg(-) trong máu cuống rốn (RR= 12,9; 95% CI= 1,7-96).

**Bảng 3.26: 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	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
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 3.27: 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 máu cuống rốn	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
HBsAg(+)	8	25,8	23	74,2	6,2	<0,001
HBsAg(-)	9	4,2	206	95,8	2,6-14,8	
Tổng số	17	6,9	229	93,1		

Có 246/246 trẻ xét nghiệm cả HBeAg 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 HBeAg(+) trong máu cuống rốn là 25,8% (8/31) cao hơn rõ rệt so với nhóm trẻ có HBeAg(-) trong máu cuống rốn là 4,2% (9/215), ( $p < 0,001$ ). Nguy cơ tương đối có VRVGB lúc 12 tháng tuổi ở nhóm trẻ có HBeAg(+) trong máu cuống rốn gấp 6,2 lần so với nhóm trẻ có HBeAg(-) trong máu cuống rốn, (RR= 6,2; 95% CI= 2,6-14,8).

**Bảng 3.28: 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	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
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 3.29: 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 rốn	HBsAg(+)		HBsAg(-)		RR 95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
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 3.30: 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	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
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

Để so sánh hiệu quả của việc tiêm phòng vắc xin VGB sớm trước 12 giờ và muộn sau 12 giờ nhưng trước 24 giờ cho trẻ có nguy cơ cao sinh ra từ các bà mẹ có HBsAg(+), trước tiên chúng tôi so sánh hai nhóm trẻ tiêm phòng sớm và muộn về trọng lượng khi sinh, giới tính, tuổi mẹ, tỷ lệ dương tính với các dấu ấn VGB ở máu mẹ khi sinh.

**Bảng 3.31: So sánh đặc điểm hai nhóm trẻ tiêm sớm và muộn**

	Nhóm tiêm muộn (107 trẻ)	Nhóm tiêm sớm (139 trẻ)	p
Số trẻ đẻ đường dưới	84	95	p>0,05
Tỷ lệ %	(78,5)	(68,3)	
Số trẻ đẻ mổ	23	44	p>0,05
Tỷ lệ %	(21,5)	(31,7)	
Số trẻ nam	47	75	p>0,05
Tỷ lệ %	(43,9)	(53,9)	
Số trẻ nữ	60	64	p>0,05
Tỷ lệ %	(56,1)	(46,1)	
Trọng lượng sinh (gam)	3186,9±375,45	3210,1±359,0	p>0,05
Tuổi trung bình mẹ (năm)	27,98±3,51	28,3±4,19	p>0,05

Giữa hai nhóm tiêm phòng sớm và muộn không có sự khác biệt về tỷ lệ mổ đẻ, giới tính, trọng lượng khi sinh và tuổi của mẹ.

**Bảng 3.32: So sánh tỷ lệ dương tính với các dấu ấn viêm gan B trong máu mẹ giữa hai nhóm trẻ tiêm phòng sớm và muộn**

Dấu ấn	Con tiêm trước 12 giờ (139 mẫu)		Con tiêm sau 12 giờ (107 mẫu)		p
	Số mẫu (+)	Tỷ lệ %	Số mẫu(+)	Tỷ lệ %	
HBsAg	139	100	107	100	
Anti-HBs	0	0	0	0	
HBeAg	40	28,8	38	35,5	>0,05
Anti-HBe	74	53,2	58	54,2	>0,05
IgG anti-HBc	92	66,2	89	83,2	<0,05

Tỷ lệ dương tính với các dấu ấn HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe trong máu mẹ ở hai nhóm trẻ tiêm phòng sớm và muộn là tương đương nhau. Tỷ lệ IgG anti-HBc trong máu mẹ ở nhóm tiêm phòng sớm là 66,2% thấp hơn nhóm tiêm phòng muộn là 83,2% với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.33: So sánh tỷ lệ có VRVGB lúc 12 tháng ở 2 nhóm tiêm phòng**

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

Tỷ lệ có VRVGB lúc 12 tháng ở nhóm tiêm phòng sớm là 7,2% (10/139) nhóm tiêm muộn là 6,5% (7/107), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, (RR= 0,9; 95% CI= 0,36-2,3).

**Bảng 3.34: So sánh tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở hai nhóm tiêm chủng sớm và muộn hơn 12 giờ**

Hiệu quả Thời điểm tiêm VGB1	Thất bại		Thành công		RR 95% CI	P
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
≥12h	13	12,1	94	87,9	0,94 0,48-1,83	>0,05
<12h	18	12,9	121	87,1		
Tổng số	31	12,6	215	87,4		

Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở nhóm tiêm sớm trước 12h là 12,9% (18/139), tương đương với tỷ lệ thất bại trong nhóm tiêm muộn sau 12h là 12,1% (13/107) ( $p>0,05$ ; RR= 0,94; 95% CI= 0,48-1,83).

**Bảng 3.35: So sánh đáp ứng miễn dịch giữa hai nhóm tiêm phòng trước và sau 12 giờ ở trẻ không có VRVGB sau tiêm phòng**

Thời điểm tiêm vaccine VGB1		Nồng độ anti-HBs mIU/ml			Tổng số
		KT<10	10≤KT≤100	KT>100	
> 12h	Số trẻ (Tỷ lệ %)	6 (6,0)	49 (49,0)	45 (45,0)	100 (100)
≤ 12h	Số trẻ (Tỷ lệ %)	8 (6,2)	73 (56,6)	48 (37,2)	129 (100)
Tổng	Số trẻ (Tỷ lệ %)	14 (6,1)	122 (53,3)	93 (40,6)	229 (100)
p		>0,05	>0,05	>0,05	

Giữa 2 nhóm trẻ được tiêm phòng trước và sau 12h có xét nghiệm HBsAg(-) sau tiêm phòng, tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch ở 3 mức độ không đáp ứng, đáp ứng yếu, đáp ứng tốt là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.36: 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 3.37: Liên quan giữa có VRVGB sau tiêm phòng và giới của trẻ**

Xét nghiệm HBsAg con sau tiêm phòng	HBsAg(+)		HBsAg(-)		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Nam	11	9,0	111	91,0	>0,05
Nữ	6	4,8	118	95,2	
Tổng	17	6,9	229	93,1	

Tỷ lệ có VRVGB sau tiêm phòng ở nam và nữ là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.38: Liên quan giữa có VRVGB sau tiêm phòng và trọng lượng của trẻ khi sinh**

Kết quả tiêm phòng	Trẻ HBsAg (+) sau tiêm (17 trẻ)	Trẻ HBsAg(-) sau tiêm (229 trẻ)	p
Trọng lượng trung bình (gam)	3070,6±275,60	3209,6±370,15	>0,05

Trọng lượng trung bình khi sinh giữa hai nhóm có và không có VRVGB sau tiêm phòng là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.39: 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**

#### **4.1. THÔNG TIN CHUNG VỀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Tổng cộng có 335 cặp mẹ/con có mẹ mang HBsAg khi sinh được chọn vào trong nghiên cứu cắt ngang đánh giá tình trạng nhiễm VRVGB ở con ngay sau khi sinh. Hầu hết các bà mẹ trong nghiên cứu của chúng tôi đều sinh lần 1 hoặc 2. Trong nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân hầu hết các sản phụ cũng sinh lần 1 hoặc 2 và số lần sinh của người mẹ không ảnh hưởng đến sự lây truyền của VRVGB từ mẹ sang con ngay sau khi sinh [23].

Trẻ sơ sinh non tháng và cân nặng thấp <2000gam có mức độ đáp ứng miễn dịch thấp với liều vắc xin VGB sơ sinh [44]. Do vậy chúng tôi không chọn trẻ sơ sinh non tháng và trẻ có cân nặng thấp vào nghiên cứu. Chúng tôi không chọn các đối tượng cân nặng < 2500 gam vì những cháu này có thể đẻ non, mẹ mắc bệnh trong quá trình mang thai, có các bệnh lý bẩm sinh. Mặt khác gia đình các cháu thường lo lắng vì cân nặng thấp của con họ nên khó thuyết phục tham gia nghiên cứu.

#### **4.2. HIỆN TRẠNG NHIỄM VRVGB Ở CON 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(+). Đây là những đối tượng có nguy cơ cao lây truyền VRVGB cho con theo đường lây truyền dọc. Sự lây truyền này có thể xảy ra trong tử cung do VRVGB qua hàng rào rau thai, trong và một thời gian ngắn sau khi đẻ do đứa trẻ tiếp xúc với máu và sản dịch có chứa VRVGB.

*Anti- HBs*

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các trường hợp mẹ có HBsAg(+) đều có anti-HBs(-). Trong nghiên cứu của Đinh Thị Bình có 3/141 trường hợp mẹ HBsAg(+) có kháng thể anti-HBs(+) [103]. Trong nghiên cứu của Zhu YY cũng không phát hiện thấy trường hợp bà mẹ nào có kháng thể anti-HBs trong 252 đối tượng nghiên cứu [75]. Ở những bệnh nhân mang VRVGB mạn tính, sự tồn tại đồng thời của kháng nguyên HBsAg và kháng thể anti-HBs thường phối hợp với sự gia tăng đột biến vùng quyết định kháng nguyên “a” gợi ý một sự lựa chọn đột biến “trốn thoát” miễn dịch trong quá trình mang virus mạn tính (HBV immune escape mutants) [104].

*HBeAg*

Tỷ lệ mẹ có HBeAg(+) trong nghiên cứu của chúng tôi theo biểu đồ 3.7 là 32,8% tương tự trong nghiên cứu của Tse K ở Hồng Kông Trung Quốc là 31,5% (47/149) [105]. Kết quả này thấp hơn tỷ lệ HBeAg(+) trong nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân ở phụ nữ có thai tại thành phố Hà Nội là 37,1% (153/412) [23], Đỗ Tuấn Đạt là 38,5% (26/65) [29], của Đinh Văn Phương ở Đồng Nai là 42,0% (67/160) [106], của Zhu YY ở Trung Quốc là 36,5% (92/252) [75]. Tuy vậy tỷ lệ này cao hơn của tác giả Đinh Thị Bình là 25,5% (36/141) [103], Nguyễn Thị Hoài Thu là 23,4% (15/64) [107]. Chúng tôi cho rằng tỷ lệ HBeAg(+) trong hai nghiên cứu của Đinh Thị Bình và Nguyễn Thị Hoài Thu thấp như vậy là do các nghiên cứu này có cỡ mẫu nhỏ do vậy không phản ánh đầy đủ tỷ lệ mang HBeAg ở phụ nữ có thai.

Kháng nguyên HBeAg là sản phẩm được biến đổi của vùng tiền gen C và vùng gen C nằm trong nhân virus [11], [13]. Có một mối liên quan về truyền bệnh giữa hai hệ kháng nguyên HBsAg và HBeAg. HBeAg thường dương tính ở 50% các trường hợp viêm gan mạn tính có HBsAg, ngược lại HBeAg có ít hơn ở người lành mang HBsAg. HBeAg đóng vai trò quan



trọng trong khả năng lây bệnh của các mẫu máu có HBsAg(+) vì HBeAg(+) nghĩa là VRVGB đang hoạt động [1]. Tỷ lệ HBeAg(+) trên phụ nữ có thai ở một số nước Châu Á – nơi mà tỷ lệ mẹ truyền VRVGB cho con trong thời kỳ chu sinh cao như Đài Loan báo cáo của chương trình tiêm chủng quốc gia là 30,0%, Thái Lan là 41,2% [3].

#### *Anti-HBe*

Tỷ lệ anti-HBe(+) ở mẹ mang HBsAg(+) trong nghiên cứu của chúng tôi theo biểu đồ 3.7 là 55,2% (185/335), tương tự kết quả của Đinh Thị Bình: 56,7% (90/141) [103], của Zhu YY là 54,0% (136/252) [75], tỷ lệ này trong nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân chỉ có 29,1% (120/412) [23]. Anti-HBe là kháng thể xuất hiện sớm khi nhiễm VRVGB thường tìm thấy ở cuối giai đoạn cấp tính. Trong viêm gan B cấp, nếu như sự có mặt của HBeAg nói lên sự nhiễm virus đang ở giai đoạn đầu thì sự xuất hiện của anti-HBe là một dấu hiệu tốt chứng tỏ cơ thể bệnh đang hình thành một đáp ứng miễn dịch đầy đủ và không trở thành người mang mạn tính. Trong viêm gan B mạn tính, bệnh nhân mang HBeAg(+) thường gặp ở người trẻ tuổi, mắc bệnh chưa lâu, dưới một vài năm. Anti-HBe(+) thường gặp ở người có tuổi, mắc bệnh nhiều năm và thường có rất ít hoặc không có biểu hiện của một viêm gan mạn tính đang hoạt động. Ở người lành mang HBsAg, người có anti-HBe thường có HBsAg với định lượng rất thấp [1]. Trên những phụ nữ có thai có HBsAg(+) và anti-HBe(+) thì khả năng truyền bệnh cho con rất thấp [23]. Số trường hợp đặc biệt mẹ vừa có HBeAg(+), vừa có anti-HBe(+) trong nghiên cứu của chúng tôi là 2,4% (8/335). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Đinh Thị Bình tỷ lệ này là 1,4% (2/141) [103].

#### *IgG anti-HBc*

Tỷ lệ IgG anti-HBc(+) ở các phụ nữ có thai có HBsAg(+) trong nghiên cứu của chúng tôi là 70,4% (236/335) thấp hơn nghiên cứu của Zhu YY ở

Trung Quốc với tỷ lệ IgG anti-HBc(+) ở mẹ có HBsAg(+) là 88,9% (224/252) [75]. Tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân ở Hà Nội là 54,6% (192/412) và Châu Hữu Hầu ở An Giang là 54,0% [23], [31]. Kết quả này cho thấy có một tỷ lệ phụ nữ có thai nhiễm VRVGB trong quá khứ rất cao. Điều này cũng phù hợp với đặc điểm dịch tễ của những vùng lưu hành dịch cao như Việt Nam có tỷ lệ người đã nhiễm VRVGB > 60%. Trong các nghiên cứu ở các nước Châu Phi, khoảng 70-95% người lớn có bằng chứng phơi nhiễm với VRVGB trước đây và tỷ lệ người mang HBsAg là 6-20%. Tây Phi có sự lưu hành dịch cao nhất Châu Phi với 95% người lớn có dấu ấn của nhiễm VRVGB trong quá khứ [3]. Roingeard P khi nghiên cứu trên những phụ nữ có thai ở Senegal nhận thấy tỷ lệ anti- HBc(+) trên những đối tượng này là 79,0% [108].

#### **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 theo biểu đồ 3.8 là 61,5% (206/335). 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% [23]. 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(+) [25], trong nghiên cứu của Đinh Thị Bình tỷ lệ này là 23,6% (33/140) [103]. 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) [29]. Trong nghiên cứu của Zhu Y.Y và Mao Y.Z ở Trung Quốc các tác giả không lấy máu cuống rốn mà lấy máu tĩnh mạch trẻ để xét nghiệm HBsAg đánh giá lây truyền mẹ con ngay sau sinh. Kỹ thuật này cho phép hạn chế tình trạng mẫu máu con bị nhiễm máu mẹ như khi lấy máu cuống rốn. Tỷ lệ HBsAg (+) ngay sau

khi sinh trong nghiên cứu này là 31,2% (73/234) [75]. Trong các nghiên cứu gần đây một số tác giả dùng kỹ thuật xét nghiệm HBV-DNA vì cho rằng HBV-DNA phản ánh chính xác hơn tỷ lệ lây truyền mẹ con ngay sau khi sinh. Nghiên cứu của Đinh Văn Phương thấy trong máu cuống rốn tỷ lệ HBsAg(+) là 31,0% (50/160) trong khi tỷ lệ HBV-DNA (+) là 36,0% (58/160) [106]. Nghiên cứu của Zhang SL thấy tỷ lệ HBV-DNA(+) trong máu tĩnh mạch trẻ ngay sau khi sinh là 40,1% (24/59) [70].

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. Tỷ lệ HBsAg trong máu cuống rốn cao như vậy giải thích tại sao ở Việt Nam và các nước khu vực Châu Á đường lây truyền chủ yếu là lây truyền dọc mẹ con.

Trong nghiên cứu của Lee AK về cơ chế lây truyền của VRVGB từ mẹ sang con 50% mẫu máu rốn của trẻ sinh ra từ các bà mẹ mang HBsAg(+) có HBsAg(+). Ngoài ra VRVGB còn tìm thấy ở 33,0% dịch ối, 71,0% trong sữa mẹ, 95,3% trong dịch dạ dày của trẻ sơ sinh [109]. Nghiên cứu của Damiani S thấy HBsAg có ở 42,8% dịch ối và 50% (13/26) mẫu máu cuống rốn của các bà mẹ mang HBsAg [110]. Một nghiên cứu khác tiến hành ở Senegal người ta nhận thấy một hiện tượng: 2/134 mẫu máu của trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(-) được kiểm tra trong vòng 24 giờ đầu sau khi sinh lại có HBsAg(+), sau 6 tháng, cả 2 trẻ này vẫn còn HBsAg(+) [108]. Trong nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân cũng thấy có 0,7% (19 mẫu) số mẫu máu cuống rốn của trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBsAg (-) có HBsAg(+). Kiểm tra lại HBeAg trong các mẫu máu mẹ thấy 14/19 mẫu có HBeAg(+). Điều này có thể do mức HBsAg trong máu mẹ rất thấp, ngang hoặc dưới mức phát hiện bằng một trong những xét nghiệm có độ nhạy nhất là ELISA [23].

HBsAg(+), HBeAg(+) trong máu cuống rốn có thể là kết quả của lây truyền VRVGB trong tử cung (intrauterine infection) hoặc lây truyền mẹ con (materno- foetal) trong quá trình chuyển dạ đẻ, hoặc do nhiễm VRVGB máu mẹ do quá trình lấy mẫu máu rốn. Lây truyền mẹ con trong quá trình chuyển dạ đẻ có liên quan đến thời gian chuyển dạ do vậy hay gặp ở những ca chuyển dạ kéo dài. Trong nghiên cứu của Wong VC và cộng sự về hiệu quả của miễn dịch chủ động và thụ động trên trẻ có mẹ HBsAg(+) trong việc làm giảm tỷ lệ mang HBsAg người ta sử dụng xét nghiệm nồng độ của HBsAg trong 3 ngày đầu tiên để xác định xem đứa trẻ bị nhiễm VRVGB trong tử cung hay trong quá trình chuyển dạ. Nếu trong các xét nghiệm liên tiếp trong 3 ngày đầu tiên, nồng độ HBsAg bằng hoặc tiếp tục tăng hơn mức ban đầu trong máu cuống rốn (chứng tỏ virus đang nhân lên) có thể đứa trẻ nhiễm VRVGB ngay trong tử cung [111].

#### *HBeAg*

Tỷ lệ HBeAg(+) trong máu cuống rốn trong nghiên cứu này theo biểu đồ 3.8 là 13,7% (46/335). Kết quả thấp hơn các nghiên cứu của Đỗ Tuấn Đạt là 27,7% (18/65) [29], Vũ Thị Tường Vân là 24,2% (99/412) [23], Tse K ở Hồng Kông Trung Quốc là 25,5% (35/137) [105], Đinh Thị Bình ở Hà Nội là 17,1% (24/140) [23]. HBeAg là một dấu ấn của VRVGB thường xuất hiện khi có sự nhân lên của virus. Sự tồn tại của HBeAg trong máu thường phối hợp với giảm phản ứng miễn dịch của cơ thể [12]. Liệu HBeAg có thể từ mẹ sang con qua bánh rau và tạo ra sự dung nạp tế bào lympho T ngay khi đứa trẻ còn trong tử cung của người mẹ hay không là vấn đề đang được rất nhiều nhà nghiên cứu quan tâm. 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 [112]. Bằng chứng của việc HBeAg có thể qua được bánh rau là việc phát hiện thấy HBeAg(+) trong máu cuống rốn. Tất nhiên xét nghiệm này không

loại trừ được trường hợp máu cuống rốn bị lẫn với máu mẹ do kỹ thuật lấy máu cuống rốn không đúng. Để khắc phục điều này trong một số nghiên cứu người ta lấy máu tĩnh mạch trẻ ngay sau sinh để xét nghiệm các dấu ấn của VRVGB [75], [113]. Tỷ lệ HBeAg(+) trong máu tĩnh mạch của trẻ có mẹ HBsAg(+) ngay sau sinh trong nghiên cứu của Zhu YY ở Trung Quốc là 27,0% (64/234) [75], trong nghiên cứu của Wang JS là 26,2% (11/42) [114], trong nghiên cứu của Wang Z là 42,6% (23/54) [115]. Trong một nghiên cứu khác của Wang JS và cộng sự xét nghiệm máu tĩnh mạch trẻ ngay sau sinh thấy 47,0% (7/15 mẫu) có HBeAg(+) ở trẻ có mẹ mang HBeAg(+) so với 0% (0/18 mẫu) ở trẻ có mẹ HBeAg(-). Một trẻ có đồng thời HBeAg(+)/HBsAg(+) ngay sau khi sinh. Không có trẻ nào trong số có mẹ HBeAg(-) có xét nghiệm HBsAg hoặc HBeAg dương tính ngay sau khi sinh. Kiểm tra lại sau 1 tháng không phát hiện thêm trường hợp nào có HBsAg(+), trong khi đó đứa trẻ HBsAg(+) ngay sau khi sinh tiếp tục có kết quả HBsAg(+) chứng tỏ có sự lây truyền xảy ra ngay trong tử cung. Xét nghiệm định lượng HBeAg và HBsAg ở trẻ nhiễm VRVGB đó thấy nồng độ HBsAg cao hơn HBeAg và tỷ lệ nồng độ HBsAg/HBeAg tương ứng với tỷ lệ đó trong máu mẹ, 6 đứa trẻ có HBsAg(-) có lượng HBeAg trong máu thấp hơn trẻ HBsAg(+) [113].

#### *Anti-HBs*

Theo biểu đồ 3.8, không có mẫu máu cuống rốn nào trong nghiên cứu này có anti-HBs(+) (0/335). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Zhu YY và cộng sự cũng cho thấy không có kháng thể anti-HBs trong 55 mẫu máu cuống rốn thai 24-32 tuần và 234 mẫu máu tĩnh mạch của trẻ sau khi sinh [75]. Nguyên nhân là ở các bà mẹ được chọn vào trong các nghiên cứu này đều không có kháng thể anti-HBs.

#### **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 [23]. Trong nghiên cứu của Chu Thị Thu Hà 96,3% trẻ sinh ra từ các bà mẹ mang HBeAg(+)/HBsAg(+) có HBsAg(+) trong máu cuống rốn, chỉ có 27,5% trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBeAg(-)/ HBsAg(+) có HBsAg(+) trong máu cuống rốn [116]. Trong nghiên cứu của Đỗ Tuấn Đạt nguy cơ xuất hiện HBsAg(+) trong máu cuống rốn khi mẹ có HBeAg(+) và HBsAg(+) gấp 4,8 lần khi mẹ chỉ có HBsAg(+) đơn thuần. Nguy cơ xuất hiện ADN của VRVGB trong máu cuống rốn con cao gấp 23,9 lần ở các bà mẹ có đồng thời cả HBeAg/ HBsAg so với các bà mẹ chỉ có HBsAg(+) đơn thuần [29]. Trong nghiên cứu của Tse K và cộng sự, nhóm 92 bà mẹ có HBeAg(-)/ HBsAg(+) không có trẻ nào có HBsAg(+) trong khi ở nhóm mẹ HBeAg(+)/ HBsAg(+) có 14,3% (6/42) trẻ có HBsAg(+) trong máu cuống rốn [105]. Nghiên cứu của Lin HH và cộng sự ở 50 mẫu máu rốn trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBeAg dương tính cũng cho thấy toàn bộ các mẫu này đều có ADN của VRVGB dương tính. ADN phản ánh rõ hơn mức độ lây nhiễm của VRVGB từ mẹ sang con và các trẻ có ADN dương tính cũng chính là những trẻ có nguy cơ trở thành người mang virus [117].

Trong nghiên cứu này 54,2% (122/225) trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBeAg(-) có HBsAg trong máu cuống rốn ngay sau sinh (bảng 3.1). Tỷ lệ này

trong các nghiên cứu khác từ 0- 32,0% [23], [29], [105], [118]. Trong nghiên cứu của Elefsiniotis IS và cộng sự trên 50 bà mẹ có HBeAg(-)/ HBsAg(+), mặc dù 100% (50/50) mẫu máu cuống rốn có HBV-DNA(-), 100% (25/25) bánh rau có HBsAg(-) nhưng 32,0% (16/50) mẫu máu cuống rốn lại có HBsAg(+). Sự xuất hiện của HBsAg trong máu cuống rốn không liên quan đến tải lượng virus ở mẹ, kiểu đẻ, mô bệnh học bánh rau. HBsAg có thể qua được hàng rào bánh rau cũng như các protein khác. Do vậy Elefsiniotis IS cho rằng trên những bà mẹ có HBeAg(-) thì sự xuất hiện của HBsAg(+) trong máu cuống rốn không có ảnh hưởng quan trọng trong lây truyền mẹ con [118].

Qua kết quả nghiên cứu trong bảng 3.2 cho thấy tỷ lệ máu rốn có HBsAg(+) ở trẻ có mẹ anti-HBe(+)/ HBsAg(+) là 57,3% thấp hơn trẻ có mẹ anti-HBe(-)/ HBsAg(+) là 66,7%. Sự có mặt của anti-HBe trong máu mẹ đã làm hạn chế sự lây truyền HBsAg từ mẹ sang con tuy vậy sự khác biệt ở hai nhóm là chưa có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân nguy cơ nhiễm VRVGB lúc sinh ở trẻ có mẹ anti-HBe(+)/ HBsAg(+) giảm đi 5 lần so với con của các bà mẹ có anti-HBe(-)/HBsAg(+) [23].

#### *Sự xuất hiện của HBeAg trong máu cuống rốn*

Theo bảng 3.3 tỷ lệ xuất hiện HBeAg(+) trong máu cuống rốn của trẻ con các bà mẹ HBsAg(+)/HBeAg(+) là 36,4% trong khi tỷ lệ HBeAg(+) trong máu cuống rốn con các bà mẹ có HBsAg(+) và HBeAg(-) chỉ có 2,7%. Nguy cơ xuất hiện HBeAg trong máu cuống rốn con của các bà mẹ có HBeAg(+)/ HBsAg(+) cao gấp 20,8 lần so với các bà mẹ có HBeAg(-) trong máu cuống rốn. Tỷ lệ xuất hiện HBeAg(+) trong máu cuống rốn con của các bà mẹ có HBeAg(+)/HBsAg(+) trong nghiên cứu của chúng tôi là 36,4% thấp hơn nghiên cứu của Tse K là 83,3% (35/42) [105], Wang JS 68,7% (11/16) [113], Vũ Thị Tường Vân là 64,7% (99/153) [23], và Đinh Thị Bình là 66,7% (24/36) [103] nhưng cao hơn nghiên cứu của Đỗ Tuấn Đạt 27,7% (18/65)

[29]. Điều đó chứng tỏ kháng nguyên HBeAg có thể dễ dàng truyền từ mẹ sang con trong quá trình chuyển dạ. So với HBsAg thì HBeAg có kích thước nhỏ hơn và không bị trung hòa bởi kháng thể nên có thể dễ dàng truyền từ mẹ sang con.

Trong nghiên cứu này có 6 trường hợp xét nghiệm có HBeAg(+) trong máu cuống rốn ở trẻ có mẹ HBeAg(-). Trong nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân cũng thấy có hiện tượng trong số 19 (0,7%) mẫu máu rốn của trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBsAg(-) có HBsAg(+) [23]. Sở dĩ có hiện tượng này có lẽ do định lượng HBeAg trong máu mẹ rất thấp, chỉ xấp xỉ mức phát hiện của một trong những xét nghiệm có độ nhạy cao như ELISA. Mặt khác ở những trường hợp chuyển dạ kéo dài, việc lấy máu mẹ và lấy máu rốn có thể không xảy ra cùng thời điểm do vậy có sự khác biệt về định lượng HBeAg trong máu mẹ khi lấy máu và khi chuyển dạ.

Ngoài ra 6 trường hợp này có thể đã bị nhiễm VRVGB ngay trong tử cung. Lượng kháng nguyên HBeAg trong máu cuống rốn và thai nhi không chỉ là kết quả của việc truyền kháng nguyên thụ động từ mẹ sang con qua bánh rau mà còn do gan của đứa trẻ tạo ra. Trong nghiên cứu của Zhu YY số lượng và tỷ lệ mẫu máu dương tính với HBsAg, HBeAg, HBV-DNA trong máu cuống rốn thai nhi ở tuần thứ 24-32 của thai kỳ tương ứng là 7 (13,0%), 8 (15,0%), 4 (7,0%) thấp hơn rõ rệt với số lượng tỷ lệ mẫu dương tính với các dấu ấn đó trong máu tĩnh mạch đứa trẻ ngay sau khi đẻ là 73 (31,0%), 64 (27,0%), 41(18,0%). Nguyên nhân có thể do sự sao chép với số lượng lớn của VRVGB ở gan đã trưởng thành của thai nhi ở những tuần cuối của thai kỳ [75].

#### *Sự xuất hiện của anti-HBe trong máu cuống rốn*

Theo bảng 3.4 tỷ lệ anti-HBe(+) trong máu cuống rốn ở trẻ sinh ra từ mẹ mang HBsAg(+) có anti-HBe(+) là 91,9% (170/185). Không có trẻ nào có



anti-HBe(+) trong máu cuống rốn được sinh ra từ mẹ anti-HBe(-). Tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Damiani S thấy tỷ lệ anti-HBe(+) trong máu cuống rốn của trẻ có mẹ mang HBsAg có anti-HBe(+) là 100% (26/26) [109]. Tỷ lệ này tương tự như nghiên cứu của Đinh Thị Bình là 91,4% (74/81) [103] nhưng cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân chỉ có 5,8% (7/120) [23]. Trong nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân có lẽ lượng kháng thể anti-HBe trong máu mẹ rất thấp nên không đủ để truyền sang máu cuống rốn.

*Sự xuất hiện của IgG anti-HBc trong máu cuống rốn*

Theo bảng 3.5 tỷ lệ IgG anti-HBc(+) trong máu rốn con các bà mẹ có HBsAg(+) và IgG anti-HBc(+) là 90,7% (214/236). Không có trường hợp nào có IgG anti-HBc(+) trong máu cuống rốn được sinh ra từ mẹ có HBsAg(+) và IgG anti-HBc(-). Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của Vũ Thị Tường Vân tỷ lệ trẻ có IgG anti-HBc(+) trong máu cuống rốn ở trẻ có mẹ mang HBsAg có IgG anti-HBc(+) là 85,3% (192/225). Không có trường hợp nào có IgG anti-HBc(+) trong máu cuống rốn được sinh ra ở mẹ có IgG anti-HBc(-) [23]. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Damiani S tỷ lệ IgG anti-HBc(+) trong máu cuống rốn của trẻ sinh ra từ mẹ mang HBsAg là 100% (26/26). Không mẫu máu cuống rốn nào có IgM anti-HBc(+) [110]. Trong nghiên cứu của Wang JS thấy kháng thể IgG anti-HBc (+) được phát hiện thấy ở 100% trẻ có đáp ứng miễn dịch ở các thời điểm ngay sau khi sinh, sau 1 tháng và sau 4 tháng [114]. Kết quả nghiên cứu này tương tự như nghiên cứu của Zhu YY, tỷ lệ trẻ có IgG anti-HBc(+) trong máu cuống rốn khi thai 24-32 tuần tuổi là 65,0% (36/55), trong máu tĩnh mạch trẻ sau khi sinh là 74,0% (174/234) [75]. Điều này chứng tỏ kháng thể IgG anti-HBc có thể truyền dễ dàng từ máu mẹ sang máu cuống rốn.

### **4.3. HIỆU QUẢ TIÊM PHÒNG VẮC XIN VIÊM GAN B TRÊN TRẺ CÓ MẸ MANG HBsAg**

#### **4.3.1. Hiệu quả tiêm phòng vắc xin viêm gan B**

Theo bảng 3.6 sau khi tiêm phòng chỉ có 17 trẻ (6,9%) có HBsAg(+). Như vậy 93,1% trẻ sau tiêm phòng không nhiễm VRVGB. 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% [29]. 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.

Trong nghiên cứu của chúng tôi sau tiêm phòng có 6,9% trẻ có HBsAg(+), 5,7% có kháng thể <10 mUI/ml, 49,6% có kháng thể 10-100 mUI/ml, 37,8% có kháng thể >100mUI/ml. Như vậy hầu hết các bệnh nhân có kháng thể bảo vệ sau tiêm phòng nhưng định lượng kháng thể không cao. Bệnh nhân có nồng độ kháng thể anti-HBs thấp nhất 0 mUI/ml bệnh nhân cao nhất 293,5 mUI/ml. Trẻ sau tiêm phòng được coi là có kháng thể bảo vệ khi định lượng anti-HBs  $\geq$  10mUI/ml, khi kháng thể anti-HBs  $\geq$  100 mUI/ml thì có khả năng duy trì kháng thể bảo vệ lâu dài [1], [11]. Thời gian tồn lưu của đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng phụ thuộc vào nồng độ kháng thể đỉnh đạt được sau tiêm phòng. Những trẻ sinh ra từ những bà mẹ mang HBsAg nếu có lượng kháng thể anti-HBs thấp có nguy cơ nhiễm VRVGB khi lượng kháng thể giảm đi theo thời gian. Như vậy trong nghiên cứu này, những đối tượng có đáp ứng miễn dịch kém dưới ngưỡng bảo vệ cần được chỉ định tiêm phòng nhắc lại để đạt được nồng độ anti-HBs  $\geq$  10mUI/ml.

So sánh hiệu lực bảo vệ của vắc xin VGB đơn độc cho trẻ có mẹ mang HBsAg(+) trong nghiên cứu khác nhau trong bảng 4.1 cho thấy với các lịch tiêm viêm gan B khác nhau trên đối tượng con của các bà mẹ có HBsAg(+) mang hoặc không mang HBeAg đều có hiệu quả bảo vệ cao.

**Bảng 4.1: Hiệu quả tiêm phòng vắc xin VGB đơn độc ở trẻ có nguy cơ lây nhiễm cao**

Tác giả	Loại vắc xin và liều lượng	Lịch tiêm (tháng)	Kết quả HBeAg	Số lượng mẫu	Hiệu lực bảo vệ
Poovorawan Y [50]	TTH, 10 µg	0,1,2,12	+	57	95%
	TTH, 10 µg	0,1,6	+	54	95%
Vranckx R [119]	TTH, 10 µg	0,1,2,12	+	24	87%
	TTH, 10 µg	0,1,2,12	-	32	100%
Milne A [61]	TTH, 10 µg	1,1,2	+	88	84%
	TTH, 10 µg	0,1,2	-	125	100%
Lolekha S [48]	TTH, 5 µg	0,1,6	+	50	82,3%
	TTH, 5 µg	0,1,2,12	+	47	86,2%

TTH. vắc xin VGB tái tổ hợp

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 [107]. 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 thống miễn dịch trẻ chưa có đủ thời gian sinh kháng thể anti-HBs làm 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.

Trên những nghiên cứu ở trẻ sinh ra từ mẹ mang HBsAg được tiêm HBIg phối hợp với vắc xin VGB lúc sinh, tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) và không có đáp ứng miễn dịch bảo vệ thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi rất nhiều. Trong nghiên cứu của Chu Thị Thu Hà trên 135 trẻ có mẹ mang HBsAg(+) được tiêm phòng vắc xin VGB1 và HBIg ngay trong 24 giờ đầu sau sinh sau đó tiếp tục được tiêm đủ lịch vắc xin VGB kiểm tra lại lúc 12-18 tháng chỉ có 1 trẻ HBsAg(+), 81,5% có đáp ứng miễn dịch bảo vệ, 17,8% không có đáp ứng miễn dịch bảo vệ nhưng HBsAg(-) [116]. Nghiên cứu của Boot HJ trên 1743 trẻ có mẹ mang HBsAg(+) được tiêm phòng vắc xin VGB phối hợp với HBIg thì tỷ lệ HBsAg(+) sau tiêm phòng chỉ có 0,7% (12 trẻ) [120]. Nghiên cứu của Trần Thị Lợi không có trẻ nào có VRVGB sau tiêm phòng (0/78) [121]. Trong nghiên cứu của Zho H trên 621 trẻ có mẹ HBsAg(+), sau tiêm phòng HBIg và vắc xin VGB, HBsAg(+) ở 2,9% số trẻ, 1,4% không có kháng thể, 4,0% có kháng thể từ 10-99 mUI/ml, 31,0% có kháng thể từ 100-999 mUI/ml, 381 trẻ có kháng thể  $\geq 1000$  mUI/ml. Những yếu tố như giới tính của trẻ, trọng lượng khi sinh, tỷ lệ HBeAg(+) ở mẹ, HBV-DNA(+) ở mẹ không có sự khác biệt giữa hai nhóm không có kháng thể và có kháng thể sau tiêm phòng. Tỷ lệ tiêm chủng thất bại là 0% và 5,2% ở trẻ có mẹ HBeAg(-) và HBeAg(+). Trẻ có HBV-DNA(+) ở mẹ có tỷ lệ thất bại sau tiêm chủng cao hơn trẻ có mẹ HBV-DNA(-) [65]. Trong nghiên cứu của Tse K và cộng sự ở Hồng Kông Trung Quốc tỷ lệ HBsAg(+) sau tiêm phòng là 2,5% (3/121), 98,3% (118/121) số trẻ có kháng thể anti-HBs sau tiêm phòng [105].

Hiệu quả bảo vệ của vắc xin VGB phối hợp với HBIg trên những trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBsAg cũng được chứng minh trên những nghiên cứu theo dõi dọc lâu dài ở Thái Lan [49], Trung Quốc [105], Hà Lan [120], Pháp [122], Đài Loan [123], Nhật Bản [124], Séc [125] tạo ra miễn dịch bảo vệ kéo dài tới tuổi vị thành niên. Tuy vậy một số trẻ sau tiêm phòng dù xét nghiệm HBsAg(-) nhưng HBV-DNA(+), đây là những người nhiễm VRVGB thể ẩn (HBV occult) do vậy trong tương lai nên đưa xét nghiệm HBV-DNA để đánh giá hiệu quả phòng tránh lây truyền VRVGB từ mẹ sang con [122].

Trong nghiên cứu của Boot HJ trên 1743 trẻ được sinh ra từ các bà mẹ mang HBsAg, sau tiêm phòng đầy đủ theo lịch vắc xin và huyết thanh kháng VGB vẫn có 12 trẻ (0,7%) có VRVGB sau tiêm phòng [HBsAg(+) và HBV-DNA (+)]. Trong số đó có 5 trẻ vẫn có kháng thể anti-HBs >1mIU/L. Đặc biệt có 2 trẻ có kháng thể ở mức cao 605,2 mIU/ml và 68,3 mIU/ml. Do vậy tất cả những trẻ sinh ra từ những bà mẹ nhiễm VRVGB không những định lượng kháng thể anti-HBs mà còn phải xét nghiệm sự có mặt của HBsAg để đánh giá hiệu quả của tiêm phòng [120]. Các yếu tố liên quan đến thất bại trong việc phòng tránh lây truyền VRVGB từ mẹ sang con là tình trạng mang HBeAg(+), HBV-DNA(+), tải lượng virus ở mẹ [126].

Mặc dù các biện pháp phòng bệnh bằng cách sử dụng vắc xin VGB và HBIg làm giảm đáng kể tỷ lệ lây truyền VRVGB từ mẹ sang con nhưng vẫn còn một tỷ lệ nhất định thất bại sau tiêm phòng. Tìm ra nguyên nhân của các trường hợp thất bại này sẽ góp phần làm giảm tỷ lệ trẻ nhiễm VRVGB sớm trong những năm đầu đời. Điều này vô cùng quan trọng đến tương lai của đứa trẻ vì tuổi mắc virus viêm gan B sẽ quyết định đến tiến triển của bệnh. Nếu nhiễm VRVGB khi trẻ dưới 5 tuổi thì chỉ có ít hơn 10% có biểu hiện lâm sàng nhưng 80-90% trẻ nhiễm VRVGB dưới 1 tuổi và 30-50% nếu nhiễm VRVGB từ 1-4 tuổi sẽ phát triển thành người mang virus mạn tính khi trưởng thành. Trong khi đó mặc dù 30-50% người

trưởng thành có biểu hiện lâm sàng khi nhiễm VRVGB lần đầu tiên nhưng chỉ 2-5% trở thành người mang virus mạn tính [2].

Lây truyền VRVGB từ mẹ sang con ngay trong tử cung có thể là nguyên nhân của những trường hợp thất bại sau tiêm phòng. Trong nghiên cứu của Zhang SL thấy có 24/59 trường hợp trẻ sinh ra từ mẹ mang HBsAg có HBV-DNA(+) trong máu tĩnh mạch trẻ ngay sau khi sinh, tỷ lệ nhiễm VRVGB trong tử cung là 40,1% (24/59). Tỷ lệ tìm thấy HBV-DNA(+) trong dịch tiết âm đạo và dịch ối tương ứng là 47,5% (28/59) và 55,9% (31/59). Tỷ lệ tìm thấy HBsAg và HBeAg ở bánh rau là 81,4% (48/59) và 61,1% (36/59). Nồng độ của hai kháng nguyên này trên bánh rau giảm dần từ phía mẹ đến phía bào thai theo thứ tự tế bào màng rụng mẹ > tế bào nuôi > tế bào trung mô có lông chuyển > tế bào biểu mô mao mạch có lông chuyển. Kết quả này cho thấy cơ chế của nhiễm VRVGB trong tử cung là do nhiễm VRVGB từ mẹ sang con qua tất cả các lớp tế bào của bánh rau. Tuy nhiên có 4 trường hợp nồng độ của hai kháng nguyên này trên bánh rau lại giảm dần từ phía bào thai đến phía mẹ. Cả 4 trường hợp trên đều phát hiện thấy HBsAg và HBeAg ở tế bào biểu bì màng ối, HBV-DNA trong dịch ối và dịch tiết âm đạo. 2/4 trường hợp đó có nhiễm VRVGB trong tử cung. Ở 2 trường hợp này VRVGB có thể lây truyền từ dịch tiết âm đạo vào màng ối, dịch ối và các lớp tế bào của bánh rau từ phía con đến phía mẹ [70].

Lây truyền VRVGB qua bánh rau dễ dàng xảy ra trên những bà mẹ có HBsAg/HBeAg(+) và tải lượng virus cao. Nghiên cứu của Xu DZ trên 502 bà mẹ có HBsAg(+) cho thấy 3,7% đã có HBsAg(+) trong vòng 24h đầu sau sinh. Ở những bà mẹ có HBeAg(+) tỷ lệ lây truyền sang con từ trong tử cung là 9,8%. Xét nghiệm HBsAg, HBeAg, HBV-DNA thấy 44,6% bánh rau nhiễm VRVGB [127]. Burk RD nhận thấy trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBeAg(+) có tải lượng virus trên 1,4ng/ml có nguy cơ nhiễm VRVGB mạn

tính gấp 147 lần so với nhóm mẹ có tải lượng virus dưới 0,05 ng/ml. Đối với các bà mẹ có HBeAg(-), chỉ số nguy cơ ở nhóm bà mẹ có tải lượng virus cao là 19,2 lần so với nhóm có lượng HBV-DNA thấp [128]. Wiseman E nghiên cứu 298 bà mẹ nhiễm VRVGB mạn tính thấy 8,5% số trẻ sinh ra từ các bà mẹ tải lượng virus trên  $8.\log_{10}$  copies/ml có HBsAg(+) lúc 9 tháng dù trẻ được tiêm phòng HBIg và tiêm đầy đủ vắc-xin VGB [129]. Nghiên cứu của Pande C trên 11.524 phụ nữ thấy tỷ lệ lây truyền trong tử cung cao trên những bà mẹ có HBV-DNA(+). Trong 127 bà mẹ có HBV-DNA(+), 66% trẻ sinh ra có HBV-DNA(+), 41% có các dấu ấn của VRVGB (+) trong máu cuống rốn. Những bà mẹ có HBV-DNA trên  $1,5.10^5$  copies/ml có tỷ lệ lây truyền trong tử cung cao hơn rõ rệt ( $p < 0,025$ ) [130]. Những nghiên cứu trên cho thấy vắc-xin VGB và HBIg trong một số trường hợp không ngăn chặn được lây truyền VRVGB mẹ con và cần phải có những hỗ trợ điều trị ở phụ nữ có thai có tải lượng virus cao [88].

Cơ chế lây truyền VRVGB từ mẹ sang con trong tử cung thường được cho là do virus xâm nhập qua bánh rau ở những tháng cuối của thời kỳ có thai [70]. Tuy nhiên ở những tháng đầu, việc cung cấp máu cho bánh rau chưa hình thành nên VRVGB lây truyền từ mẹ sang con phải đi qua những con đường khác [71]. Nghiên cứu của Ye F trên các bà mẹ nhiễm VRVGB thấy HBsAg, HBcAg, HBV-DNA có mặt trên nang trứng, tế bào có hạt của buồng trứng. Trong đó HBcAg và HBV-DNA tồn tại ở tất cả các giai đoạn của nang trứng, VRVGB có thể lây nhiễm và sao chép ở tất cả các giai đoạn của buồng trứng và nang trứng. Điều đó cũng gợi ý rằng VRVGB có thể đi vào phôi ngay giai đoạn trứng được thụ tinh [72].

Một trong các nguyên nhân khác của tình trạng nhiễm VRVGB ở trẻ em ngay sau khi đẻ là lây truyền dọc từ bố sang con. Ngay từ những năm 1980 các nhà khoa học trên thế giới đã chứng minh được HBV-DNA có thể

tồn tại ở tế bào sinh tinh mọi lứa tuổi và tinh dịch của nam giới nhiễm VRVGB. Các nghiên cứu đã được tiến hành trên các cặp chồng mang VRVGB, vợ không mang VRVGB và con của họ. Kết quả giải trình tự HBV-DNA cho thấy có sự tương đồng về kiểu gen từ 98%-100% giữa bố và con nhiễm VRVGB ngay sau sinh. Wang S và nhóm nghiên cứu dùng giải trình tự trực tiếp của gen S 451 và gen C 2022 để chứng minh rằng VRVGB có thể truyền trực tiếp từ bố sang bào thai [74]. Dấu cho nguy cơ của con đường lây truyền này là thấp nhưng nó có thể là một trong những lý do trong thất bại của các biện pháp miễn dịch phòng ngừa sau sinh.

Đột biến của VRVGB cũng được quan tâm như một trong những yếu tố phối hợp với tình trạng thất bại của các liệu pháp miễn dịch sau tiêm phòng vắc xin VGB. Ngui SL và nhóm nghiên cứu đã chứng minh rằng đột biến trên alen đặc hiệu của VRVGB cùng với tải lượng virus cao ở mẹ là một yếu tố dự báo thất bại sau tiêm phòng [131]. Hsu HY và cộng sự cũng cho rằng các biến thể kháng nguyên bề mặt có thể xuất hiện dưới áp lực miễn dịch của vật chủ hoặc do việc sử dụng vắc xin VGB hoặc HBIg [132]. Trong nghiên cứu của Tse K và cộng sự tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) sau tiêm phòng là 2,5% (3/121). Trong số 3 trẻ đó có 0,8% (1/121) mang gen S đột biến (S-mutant carrier), ở trẻ này kháng thể anti-HBs tồn tại ngay lúc mới sinh, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng. Tuy nhiên không có trẻ nào nhiễm VRVGB mang gen S đột biến sinh ra từ 8 bà mẹ mang gen này [105].

#### **4.3.2. Liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của chúng trong máu mẹ**

##### **4.3.2.1. Sự xuất hiện của HBeAg trong máu con lúc 12 tháng sau tiêm phòng**

Theo bảng 3.7 tỷ lệ trẻ có HBeAg(+) trong nhóm có VRVGB sau tiêm phòng là 82,4% (14/17). Theo bảng 3.8 tỷ lệ trẻ có HBeAg(+) sau tiêm phòng



ở trẻ có mẹ HBeAg(+)/HBsAg(+) là 18,7% (14/75). Không có trường hợp nào có HBeAg(+) sau tiêm phòng sinh ra từ mẹ có HBeAg(-) (0/156).

Trong nghiên cứu của Wang JS trên 42 trẻ có mẹ mang HBsAg(+) được tiêm phòng vắc xin VGB và HBIG có 16 trẻ được sinh ra từ các bà mẹ có HBeAg(+) và 26 trẻ có mẹ HBeAg(-). Có 25% (4/16) trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBeAg (+) nhiễm VRVGB lúc 12 tháng và đều có HBeAg(+). 12/16 trẻ còn lại đều có kháng thể sau tiêm phòng. Tuy vậy trên 12 trẻ này người ta thấy số trẻ có HBeAg(+) là 7/12 trẻ lúc mới sinh, 4/12 lúc 1 tháng và không có trẻ nào có HBeAg(+) sau 4 tháng. Không trẻ nào có kháng thể anti-HBe. Điều đó chứng tỏ HBeAg từ mẹ có thể qua rau thai sang con nhưng sẽ thải trừ hết khi 4 tháng tuổi và sự lây truyền HBeAg từ mẹ sang con ở 12 trẻ này không kích thích cơ thể sinh kháng thể anti-HBe [114]. Trong nghiên cứu của Tse và cộng sự thì 3/42 trẻ có mẹ mang HBeAg(+) có HBeAg(+) sau tiêm phòng và cả 3 trường hợp này đều có HBsAg(+) trong khi không có trẻ nào có HBeAg(+) ở nhóm 92 mẹ HBeAg(-) [105].

#### ***4.3.2.2. Sự xuất hiện của anti-HBe trong máu con lúc 12 tháng sau tiêm phòng***

Tỷ lệ anti-HBe(+) trong máu con sau tiêm phòng ở các bà mẹ có HBsAg(+) và anti-HBe(+) là 34,1% (44/129) (bảng 3.9). Không có trường hợp nào trẻ có anti-HBe(+) sau tiêm phòng được sinh ra từ mẹ có anti-HBe(-). Chỉ có 5 trường hợp là có kháng thể anti-HBe(+) sau tiêm phòng ở trẻ có mẹ HBeAg(+) (bảng 3.10). Tuy nhiên cả 5 bà mẹ này vừa có kháng thể anti-HBe(+) vừa có kháng nguyên HBeAg(+). Điều đó chứng tỏ tất cả những trường hợp có kháng thể anti-HBe sau tiêm phòng đều do mẹ truyền sang. Kháng nguyên HBeAg truyền từ mẹ sang con đã không kích thích tạo kháng thể anti-HBe. Trong nghiên cứu của Wang JS trên 42 trẻ con các bà mẹ có

HBsAg(+) được tiêm phòng HBIG và vắc xin VGB, trên 26 trẻ có mẹ HBeAg (-)/anti-HBe(+) tỷ lệ có anti-HBe(+) là 100% lúc mới sinh và khi 1 tháng. Khi 4 tháng là 88,5%, khi 7 tháng là 46,2% , khi 12 tháng là 4,2% và không còn trường hợp nào khi trẻ 24 tháng. Sự tồn tại của kháng thể anti-HBe đơn độc sau tiêm phòng lúc trẻ 12 tháng chỉ có ý nghĩa là kháng thể từ mẹ truyền sang vẫn còn tồn tại trong máu con [114].

#### ***4.3.2.3. Sự xuất hiện của IgG anti-HBc trong máu con lúc 12 tháng sau tiêm phòng***

Tỷ lệ IgG anti-HBc(+) trong máu con sau tiêm phòng ở các bà mẹ có HBsAg(+) và IgG anti-HBc(+) là 53,0% (96/181) (bảng 3.11). Không có trẻ nào có IgG anti-HBc(+) sau tiêm phòng được sinh ra từ mẹ có IgG anti-HBc(-). Điều đó chứng tỏ tất cả trẻ có IgG anti-HBc trong máu con vào thời điểm 12 tháng tuổi đều nhận được kháng thể đó từ mẹ. Tỷ lệ IgG anti-HBc(+) cao sau tiêm phòng ở trẻ có mẹ mang HBsAg(+) cũng được phát hiện thấy trong nhiều nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu của Boot HJ trên 1743 trẻ có mẹ mang HBsAg(+) được tiêm phòng tỷ lệ trẻ có IgG anti-HBc(+) sau tiêm phòng là 29,0% ở nhóm trẻ dưới 1,5 tuổi, trong khi xét nghiệm ở nhóm trẻ từ 1,5-5 tuổi chỉ có 3,0% có IgG anti-HBc(+) sau tiêm phòng bằng vắc xin VGB và HBIG [120]. Trong nghiên cứu của Wang JS trên 42 trẻ con các bà mẹ có HBsAg(+) được tiêm phòng HBIG và vắc xin VGB. Trên những đứa trẻ có đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng dù sinh ra từ các bà mẹ có HBeAg(+) hay không thì IgG anti-HBc được phát hiện thấy ở 100% trẻ lúc sinh ra, sau 1 tháng, sau 4 tháng. Tỷ lệ này giảm xuống 78,9% lúc 7 tháng, 36,1% lúc 12 tháng và không phát hiện được khi trẻ 24 tháng [114]. Trong nghiên cứu của Damiani S tỷ lệ trẻ có IgG anti-HBc sau khi sinh là 100% (26/26), giảm dần khi trẻ 2, 12, 16 tháng nhưng không phát hiện được khi trẻ 18 tháng [110]. Như vậy sự tồn tại

đơn độc của kháng thể IgG anti-HBc trong 2 năm đầu ở những đứa trẻ có mẹ mang HBsAg(+) có thể chỉ có ý nghĩa là kháng thể từ mẹ truyền sang vẫn tồn tại trong máu con. Khi đánh giá hiệu quả tiêm phòng của vắc xin VGB trên trẻ có mẹ mang HBsAg(+), hiệu giá kháng thể anti-HBs thường được đánh giá sau mũi tiêm vắc xin VGB cuối từ 1-3 tháng khi định lượng kháng thể cao nhất. Khi đó đứa trẻ từ 12-18 tháng tùy theo lịch tiêm, do vậy không thể dùng IgG anti-HBc làm chỉ số đánh giá xem đứa trẻ đã bị nhiễm VRVGB sau tiêm phòng hay không mà HBsAg(+) là bằng chứng quan trọng nhất của nhiễm VRVGB. Khi đứa trẻ trên 1,5 tuổi thì định lượng cao của IgG anti-HBc mới có giá trị tin cậy trong chẩn đoán nhiễm VRVGB lành tính (transient HBV infection) do tại thời điểm đó kháng thể IgG anti-HBc từ mẹ truyền sang mới thải trừ hết [120].

#### **4.3.3. Liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của chúng trong máu cuống rốn**

##### *HBeAg*

Tỷ lệ HBeAg(+) sau tiêm phòng ở trẻ có HBeAg(+) trong máu cuống rốn là 25,8% (8/31) cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ HBeAg(+) sau tiêm phòng ở trẻ có HBeAg(-) trong máu cuống rốn là 3,0% (6/200) ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.12). Trẻ con các bà mẹ có mang HBsAg(+) và HBeAg(+) trong máu cuống rốn có nguy cơ tương đối mang HBeAg sau tiêm phòng gấp 8,6 lần trẻ con các bà mẹ HBsAg(+) nhưng HBeAg(-) trong máu cuống rốn (RR=8,6; 95% CI= 3,2-23,1). Trong một nghiên cứu của Wang Z, định lượng HBeAg và HBV-DNA được tiến hành ở 54 cặp mẹ con. Máu tĩnh mạch được lấy ở mẹ trước khi chuyển dạ và con ngay sau sinh và khi trẻ 6, 12 tháng tuổi. 70% (23/33) trẻ có mẹ mang HBeAg(+) có kết quả HBeAg(+) ngay sau sinh so với 0% (0/21) ở nhóm mẹ có HBeAg(-). Bốn trẻ có HBV-DNA dương tính sau 12 tháng ở

nhóm có HBeAg(+) sau sinh so với không có trường hợp nào ở nhóm 10 trẻ có HBeAg(-) sau sinh. Định lượng HBeAg ở bốn trẻ nhiễm VRVGB này thấy rất cao lúc sau khi sinh, giảm xuống thấp nhất lúc 6 tháng và cao trở lại khi đưa trẻ 12 tháng. 19 trẻ có HBeAg(+) còn lại nhưng không nhiễm VRVGB xét nghiệm HBeAg âm tính khi trẻ 12 tháng. Sự thay đổi về nồng độ HBeAg cho thấy HBeAg có thể qua được bánh rau và tồn tại dưới 6 tháng ở hầu hết trẻ nhiễm hoặc không nhiễm VRVGB. Sự gia tăng nồng độ HBeAg sau 6 tháng ở 4 trẻ cho thấy có HBeAg mới tiếp tục được tạo ra (có thể từ gan của những đứa trẻ mới bị nhiễm VRVGB). Nồng độ cao của HBeAg ở những đứa trẻ nhiễm VRVGB cho thấy sự tăng lên của nồng độ HBeAg sau khi sinh có thể có vai trò quan trọng trong việc dẫn tới tình trạng nhiễm VRVGB mạn tính ở đứa trẻ [115]. Trong nghiên cứu của Tse K trong nhóm 35 trẻ có HBeAg(+) trong máu cuống rốn ngay sau khi sinh có 3 trẻ có HBeAg(+) sau khi kết thúc tiêm phòng. Trong khi đó ở nhóm HBeAg(-) trong máu cuống rốn ngay sau khi sinh không có trẻ nào có kháng nguyên HBeAg(+) sau khi tiêm phòng [105].

#### *Anti-HBe*

Tỷ lệ anti-HBe(+) sau tiêm phòng ở trẻ đã có sẵn anti-HBe(+) trong máu cuống rốn là 36,1% (43/119) cao hơn so với tỷ lệ anti-HBe(+) sau tiêm phòng ở trẻ có anti-HBe(-) trong máu cuống rốn là 0,9% (1/106), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.13). Nguy cơ tương đối xuất hiện anti-HBe sau tiêm phòng ở trẻ có anti-HBe trong máu cuống rốn cao gấp 38,3 lần trẻ có anti-HBe(-) trong máu cuống rốn (RR= 38,3; 95% CI=5,4-273,4).

#### *IgG anti-HBc*

Tỷ lệ IgG anti-HBc(+) sau tiêm phòng ở trẻ đã có sẵn IgG anti-HBc(+) trong máu cuống rốn là 55,6% (89/160) cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ IgG anti-HBc(+) sau tiêm phòng ở trẻ có IgG anti-HBc (-) trong máu cuống rốn là

14,6% (7/48) ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.15). Trẻ con các bà mẹ có HBsAg(+) nếu có IgG anti-HBc(+) trong máu cuống rốn có nguy cơ tương đối mang IgG anti-HBc sau tiêm phòng gấp 3,8 lần trẻ con các bà mẹ HBsAg(+) nhưng IgG anti-HBc(-) trong máu cuống rốn (RR= 3,8; 95% CI=1,9-3,7).

#### **4.4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH SAU TIÊM PHÒNG VẮCXIN 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 3.16).

Theo bảng 3.17 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.

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. Những bà mẹ có HBeAg(+) thường có tải lượng virus cao do virus đang nhân lên. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoài Thu và cộng sự thấy tỷ lệ trẻ HBsAg(+) sau tiêm phòng vắc xin VGB là 55,6% (5/9 trẻ) ở nhóm mẹ có HBeAg(+), 0% (0/23 trẻ) ở nhóm mẹ HBeAg(-) [107]. Nghiên cứu đánh giá về hiệu quả gây đáp ứng miễn dịch của vắc xin VGB H-B-

VAX đơn độc trên 2000 trẻ em Việt Nam của Milne A theo lịch tiêm 0-1-2 tháng tuổi. Toàn bộ mũi tiêm sơ sinh đều tiêm với liều 5 $\mu$ g. Với các mũi tiêm VGB2 và VGB3 vào tháng thứ 1 và 2, trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBsAg(-) (nhóm 1: 1798 trẻ) tiêm liều 2,5 $\mu$ g, trong khi trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBsAg(+) nhưng HBeAg(-) (nhóm 2: 125 trẻ) tiêm liều 2,5  $\mu$ g và nhóm con các bà mẹ có HBsAg(+)/HBeAg(+) (nhóm 3: 88 trẻ) tiêm liều 5  $\mu$ g. Không có trẻ nào trong nhóm 1 và 2 nhiễm VRVGB. Trong nhóm 3 có 12/82 trẻ nhiễm VRVGB (hiệu lực ước đoán 84%) [61]. 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) [29]. Trong các nghiên cứu của và Zou H và Tse K tất cả trẻ có HBsAg(+) sau tiêm phòng đều có mẹ mang HBeAg(+) [65], [105]. 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 [63].

Theo bảng 3.18 tỷ lệ trẻ không có đáp ứng miễn dịch bảo vệ (KT<10 mUI/ml) ở nhóm trẻ có mẹ HBeAg(+) là 10,9% cao hơn nhóm có mẹ HBeAg(-) là 4,9%, tuy vậy sự khác biệt giữa hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch yếu  $10 \leq \text{KT} \leq 100$  mUI/ml ở nhóm có mẹ HBeAg(+) là 45,3% thấp hơn ở nhóm có mẹ HBeAg(-) là 56,4% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch tốt  $\text{KT} > 100$  mUI/ml ở nhóm có mẹ HBeAg(+) là 43,8% cao hơn ở nhóm có mẹ HBeAg(-) là 39,4% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu Zou H là tình trạng HBeAg, HBV-DNA của mẹ không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của trẻ sau tiêm phòng về tỷ lệ trẻ không có đáp ứng miễn dịch bảo vệ ( $\text{anti-HBs} < 10 \text{ mUI/ml}$ ), đáp ứng yếu ( $10 \text{ mUI/ml} \leq \text{anti-HBs} \leq 100 \text{ mUI/ml}$ ), đáp ứng trung bình ( $100 \text{ mUI/ml} \leq \text{anti-HBs} \leq 1000 \text{ mUI/ml}$ ), đáp ứng tốt ( $\text{anti-HBs} > 1000 \text{ mUI/ml}$ ) ở trẻ có mẹ mang HBsAg [65].

#### *Anti-HBe trong máu mẹ*

Theo bảng 3.19 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(-) ( $\text{RR}=0,11$ ; 95%  $\text{CI}= 0,027-0,49$ ). Kháng thể anti-HBe làm hạn chế lây truyền VRVGB từ mẹ sang con ở những trường hợp tiêm phòng VGB. Theo bảng 3.20 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(-), ( $\text{RR}=0,48$ ; 95%  $\text{CI}= 0,24-0,95$ ). 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)  $p=0,0001$  [133]. Tuy nhiên những chủng VRVGB đột biến vẫn có thể nhân lên không cần có mặt của HBeAg ở giai đoạn tái hoạt động của virus. Trong giai đoạn này

HBV-DNA > 2000UI/ml, ALT tăng, bệnh gan tiến triển [21], [22]. Do vậy những trường hợp mẹ có HBeAg(-), anti-HBe(+) virus vẫn có khả năng lây truyền từ mẹ sang con nếu HBV-DNA (+). Trong nghiên cứu của chúng tôi do hạn chế về kinh phí do vậy không làm được xét nghiệm HBV-DNA để đánh giá được chính xác hơn khả năng lây truyền của virus từ mẹ sang con ngay sau khi sinh.

*IgG anti-HBc trong máu mẹ*

Theo bảng 3.22 tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) lúc 12 tháng ở nhóm có mẹ IgG anti-HBc(+) là 6,6% ở nhóm có mẹ IgG anti-HBc(-) là 7,7%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo bảng 3.23 tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở nhóm trẻ có mẹ IgG anti-HBc(+) là 13,3% tương đương ở nhóm có mẹ IgG anti-HBc(-) là 10,8%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trong số trẻ không có VRVGB sau tiêm phòng, tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch ở cả ba mức độ: dưới mức bảo vệ, đứng ứng yếu và tốt đều không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm trẻ có mẹ IgG anti-HBc(+) và IgG anti-HBc(-) (bảng 3.24).

Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy mối liên quan giữa kết quả tiêm phòng với sự có mặt hay không có mặt của kháng thể IgG anti-HBc trong máu mẹ. Tuy vậy trong nghiên cứu của Chang MH về vai trò của IgG anti-HBc trong lây truyền VRVGB từ mẹ sang con, xét nghiệm định lượng IgG anti-HBc được làm trên 260 cặp mẹ có HBsAg(+) và con, nhóm đối chứng gồm 30 cặp mẹ HBeAg(-) /HBsAg(-) và con. Nồng độ IgG anti-HBc cao nhất ở 200 bà mẹ có HBeAg(+) và con, trung bình ở nhóm 60 bà mẹ có HBeAg(-) /HBsAg(+) và con, thấp nhất ở nhóm 30 bà mẹ HBsAg(-) /HBeAg(-) và con. 192 trẻ có mẹ HBeAg(+)/ HBsAg(+) được tiêm phòng HBV và vắc xin VGB và theo dõi ngay sau sinh. 10/192 trẻ có VRVGB sau tiêm phòng và mẹ của chúng có nồng độ IgG anti-HBc thấp hơn rõ rệt so với nhóm không có VRVGB sau tiêm phòng ( $p=0,003$ ). Kết quả tương tự cũng



được nhận thấy ở nhóm trẻ sau tiêm phòng. Định lượng IgG anti-HBc ở 10 trẻ có VRVGB sau tiêm phòng thấp hơn rõ rệt so với nhóm 182 trẻ không có VRVGB ( $p=0,006$ ). Như vậy nồng độ IgG anti-HBc có vai trò điều hòa hạn chế lây truyền VRVGB từ mẹ sang con ở trẻ có mẹ HBeAg(+)/ HBsAg(+). Những bà mẹ có định lượng IgG anti-HBc cao là yếu tố hạn chế lây truyền VRVGB mẹ sang con sau tiêm phòng [68].

#### **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 3.25 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 (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 3.26 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 (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 K 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 [105]. 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 [29]. Trong nghiên cứu của Yin YZ trên 1360 trẻ sinh ra từ 1350 bà mẹ mang HBsAg. Kết quả có 145 trẻ có HBsAg(+) hoặc/ và HBV-DNA(+) trong máu tĩnh mạch trẻ ngay sau khi sinh. Tất cả 1360 trẻ đều được tiêm phòng HBIg và vắc xin VGB trong vòng 24 giờ đầu sau khi sinh. Sau tiêm phòng vẫn 21 trẻ (1,5%) có HBsAg(+) lúc 12 tháng. Tất cả 21 trẻ này đều có HBsAg(+) ngay sau khi sinh và khi 7 tháng tuổi [134]. Trong nghiên cứu của Zou H về hiệu quả tiêm phòng VGB trên 869 cặp mẹ HBsAg(+)/con bằng HBIg và vắc xin VGB cho thấy tỷ lệ HBsAg(+) sau tiêm phòng là 3,1% (27/869). Nguy cơ HBsAg(+) sau tiêm phòng ở nhóm trẻ có HBV-DNA (+) trong máu cuống rốn gấp 39,67 lần nhóm HBV-DNA(-) trong máu cuống rốn. Tỷ lệ HBsAg(+) sau tiêm phòng còn tương quan thuận với tải lượng virus của bà mẹ trước sinh. Khi mức độ HBV-DNA tăng lên từ <6, 6-6,99, 7-7,99,  $\geq 8 \log_{10}$  copies /ml tương ứng với tỷ lệ thất bại sau tiêm phòng tăng dần từ là 0%, 3,2% (3/95), 6,7% (19/282), và 7,6% (5/56). Tất cả những trẻ tiêm chủng thất bại đều sinh ra từ mẹ có HBeAg(+) và có HBV-DNA ở mẹ  $\geq 6 \log_{10}$  copies /ml [126]. Như vậy chỉ số HBsAg(+) trong máu cuống rốn có giá trị dự báo HBsAg(+) ở con sau tiêm phòng. Đây là một xét nghiệm đơn giản dễ làm có thể thực hiện dễ tại các bệnh viện Phụ Sản. Những trẻ có HBsAg(+) trong máu cuống rốn sau khi sinh phải được tiêm phòng đầy đủ vắc xin VGB theo lịch, quản lý theo dõi kết quả sau tiêm phòng.

#### *HBsAg trong máu cuống rốn*

Theo bảng 3.27 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

đôi 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 3.28 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 K 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 [105].

#### *Anti-HBe trong máu cuống rốn*

Theo bảng 3.29 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 3.30 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**

Theo bảng 3.31 giữa hai nhóm tiêm phòng sớm và muộn, có sự tương đương về tỷ lệ mỡ đẻ, giới tính, trọng lượng khi sinh và tuổi của các bà mẹ. Theo bảng 3.32, tỷ lệ dương tính với các dấu ấn HBeAg, anti-HBe ở mẹ cũng không có sự khác biệt giữa hai nhóm tiêm phòng. Tuy nhiên tỷ lệ có IgG anti-HBc(+) trong máu mẹ ở nhóm tiêm phòng muộn là 83,2% cao hơn nhóm tiêm phòng sớm là 66,2%. Những bà mẹ có nồng độ IgG anti-HBc cao có thể là yếu tố hạn chế lây truyền VRVGB mẹ sang con sau tiêm phòng [68]. Tuy vậy trong nghiên cứu của chúng tôi không định lượng được nồng độ IgG anti HBc trong máu mẹ.

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 3.33). Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê. Hiện nay mũi vắc xin VGB sơ sinh trong chương trình TCMR ở Việt Nam đang được tiêm trong vòng 24 giờ đầu theo khuyến cáo của WHO [2]. Tuy vậy theo CDC thì những trẻ sinh ra từ các bà mẹ có HBsAg(+) cần được tiêm phòng mũi vắc xin VGB sơ sinh càng sớm càng tốt, tốt nhất là trong vòng 12 giờ đầu để tạo kháng thể anti-HBs sớm [10]. Tuy vậy trong nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy sự khác biệt về tỷ lệ HBsAg(+) giữa hai nhóm tiêm phòng sớm trước 12 h và tiêm phòng muộn sau 12h nhưng trước 24 h. Nghiên cứu của Ekra D đánh

giá hiệu quả tiêm phòng vắc xin VGB trên trẻ có mẹ mang HBsAg với 2 lịch tiêm khác nhau. Lịch tiêm thứ nhất có mũi VGB1 tiêm trong vòng 24h đầu, lịch tiêm thứ hai có mũi VGB1 tiêm lúc 6 tuần. Cả hai lịch tiêm đều có mũi VGB2 tiêm lúc 6-8 tuần, VGB3 tiêm lúc 12-16 tuần. Tỷ lệ HBsAg(+) sau tiêm phòng ở trẻ với lịch tiêm 1 là 5,8% (9/156) tương đương với nhóm lịch tiêm 2 là 7,8% (10/129),  $p > 0,05$ . Trong nhóm trẻ có mẹ mang HBeAg(+)/HBsAg(+) thì tỷ lệ HBsAg(+) ở nhóm tiêm lịch từ nhất là 37,5% (9/24) thấp hơn ở lịch tiêm thứ hai là 58,8% (10/17) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (OR= 2,7; 95% CI: 0,7-11) [54]. Trong một nghiên cứu về hiệu quả của tiêm phòng vắc xin trong chương trình TCMR trên 29.420 trẻ em Trung Quốc từ 1992-2005, tỷ lệ HBsAg(+) sau tiêm phòng ở nhóm tiêm mũi vắc xin đầu tiên trong vòng 24 giờ đầu thấp hơn so với nhóm tiêm sau 7 ngày nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Sự khác biệt chỉ thấy rõ giữa nhóm có mũi vắc xin sơ sinh tiêm trong vòng 24 giờ đầu và nhóm tiêm sau 181 ngày. Như vậy việc sử dụng mũi vắc xin viêm gan sơ sinh sớm trong vòng 24 giờ đầu có xu hướng tạo hiệu quả bảo vệ cao hơn là tiêm muộn sau 1 tuần. Nghiên cứu này cũng thất bại trong việc chứng minh sự khác biệt về tỷ lệ HBsAg (+) sau tiêm phòng giữa nhóm tiêm mũi vắc xin sơ sinh trong 24 giờ đầu và nhóm tiêm trong vòng 1-7 ngày [53]. Trung Quốc là một nước có tỷ lệ lưu hành của VRVGB cao với tỷ lệ phụ nữ có thai mang HBsAg là 9,8% năm 1992, tỷ lệ này có giảm nhưng vẫn ở mức 6,7% năm 2006 do vậy số bà mẹ mang HBsAg trong nghiên cứu này là rất lớn. Hầu hết các trường hợp thất bại sau tiêm phòng vắc xin VGB xảy ra trên những đứa trẻ có mẹ mang HBsAg(+). Do vậy sự khác biệt về hiệu quả tiêm phòng sớm và muộn trong số trẻ có mẹ mang HBsAg trong nghiên cứu này cũng chưa được chứng minh rõ ở mốc thời điểm 24 giờ và 7 ngày. Trong nghiên cứu của Đỗ Tuấn Đạt cũng chưa thấy sự khác biệt về tỷ lệ trẻ có HBsAg(+) giữa hai

nhóm được tiêm trước và sau mốc thời điểm 24 giờ hoặc 3 ngày, nhưng nguy cơ tương đối ở các nhóm tiêm phòng muộn sau các thời điểm này thường cao hơn so với trẻ được tiêm phòng sớm [29].

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. Tiêm phòng vắc xin viêm gan B cho trẻ có mẹ mang HBsAg là tiêm phòng khi cơ thể trẻ đã phơi nhiễm với VRVGB. Do vậy CDC khuyến cáo trẻ sinh ra từ các bà mẹ mang HBsAg phải được tiêm phòng HBIg và vắc xin VGB càng sớm càng tốt trong vòng 12 giờ đầu [10]. Kháng thể thụ động do tiêm HBIg sẽ trung hòa virus trong cơ thể trẻ ngay sau khi sinh. Trong những trường hợp mẹ có HBeAg(+), HBV-DNA (+), tải lượng virus cao liều HBIg thường dùng có thể không đủ để trung hòa một lượng lớn virus trong máu trẻ ngay sau khi sinh do vậy có nghiên cứu khuyến cáo tăng liều HBIg từ 0,3ml/kg lên 0,6 ml/ kg lúc sinh và liều thứ 2 phải được tiêm trước 3 tuần ở trẻ có mẹ HBeAg(+)/ HBsAg(+) [135]. Trong nghiên cứu phân tích hệ thống của Lee thấy tiêm phòng vắc xin VGB phối hợp với HBIg làm giảm nguy cơ nhiễm VRVGB một nửa so với tiêm vắc xin VGB đơn thuần [47]. Trong nghiên cứu của Grosheide PM thấy

nếu trẻ sinh ra từ các bà mẹ mang HBsAg được tiêm phòng HBIg 2 giờ sau khi sinh thì việc trì hoãn tiêm phòng mũi vắc xin VGB đầu tiên khi trẻ 3 tháng tuổi không làm tăng nguy cơ lây truyền VRVGB mẹ con so với nhóm tiêm vắc xin ngay sau khi sinh [136]. Trong nghiên cứu của Hahné S thấy nếu trẻ sinh ra từ các bà mẹ mang HBsAg được tiêm phòng HBIg ngay sau khi sinh thì việc tiêm phòng mũi vắc xin VGB sơ sinh muộn hơn 1 tuần không làm tăng nguy cơ lây truyền VRVGB mẹ con [62].

Sự khác biệt về thời gian từ lúc trẻ sinh ra đến khi được tiêm phòng mũi VGB sơ sinh giữa nhóm tiêm trước và sau mốc thời điểm (12 giờ) trong nghiên cứu của chúng tôi không rõ rệt vì trẻ đều được tiêm phòng trong vòng 24 giờ đầu. Trong các nghiên cứu chọn thời điểm tiêm mũi VGB sơ sinh cách xa nhau thì tiêm phòng sớm có hiệu quả bảo vệ cao hơn tiêm phòng muộn. Trong nghiên cứu của Cui giữa nhóm tiêm phòng mũi VGB sơ sinh trong vòng 24 giờ đầu và nhóm tiêm sau 181 ngày thì hiệu quả có sự khác biệt rõ rệt. Tiêm trong vòng 24 giờ đầu có tỷ lệ nhiễm VRVGB thấp hơn tiêm sau 181 ngày [53]. Nghiên cứu ở các trẻ sơ sinh cho thấy lịch tiêm sớm là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu lực bảo vệ của vắc xin trên trẻ có nguy cơ cao. Khi tiêm phòng vắc xin VGB với liều 5 $\mu$ g ở trẻ sơ sinh thấy hiệu lực bảo vệ ở nhóm tiêm mũi vắc xin đầu tiên vào thời điểm trẻ 1 tháng tuổi chỉ là 55%, trong khi hiệu lực của nhóm tiêm vắc xin ngay sau khi sinh đạt 69% [51]. Trong nghiên cứu của Marion S.A và cộng sự thì nguy cơ trẻ sinh ra từ các bà mẹ mang HBsAg có HBsAg(+) sau tiêm phòng tăng lên nếu mũi vắc xin VGB sơ sinh được sử dụng sau 7 ngày [52]. Trong nghiên cứu của Li F trên 247 trẻ sinh ra từ những bà mẹ mang HBsAg(+) được tiêm phòng vắc xin VGB và HBIg thấy trì hoãn tiêm phòng mũi vắc xin sơ sinh ở trẻ đẻ non làm tăng nguy cơ lây truyền VRVGB từ mẹ sang con lên 9,73 lần (OR= 9,73 95% CI= 1,78-53,21) [137]. Cần phải có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để tìm hiểu về vấn đề

này nhằm nâng cao hiệu quả tiêm phòng ở nhóm trẻ có nguy cơ cao sinh ra từ các bà mẹ có HBsAg(+).

Theo bảng 3.35 trên những trẻ có HBsAg(-) sau tiêm phòng, tỷ lệ trẻ không có đáp ứng miễn dịch bảo vệ ( $KT < 10 \text{ UI/L}$ ) ở nhóm tiêm trước 12h là 6,2%, nhóm tiêm sau 12h là 6,0%. Sự khác biệt giữa hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch yếu  $10 \leq KT \leq 100 \text{ mUI/ml}$  ở nhóm tiêm trước 12h là 56,6% cao hơn ở nhóm tiêm sau 12h là 49,0% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch tốt  $KT > 100 \text{ mUI/ml}$  ở nhóm tiêm sớm là 37,2% thấp hơn ở nhóm tiêm muộn sau 12h là 45,0% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Như vậy nếu mũi vắc xin sơ sinh tiêm muộn hơn có xu hướng tạo ra một tỷ lệ trẻ có kháng thể anti-HBs  $> 100 \text{ mUI/ml}$  sau tiêm phòng nhiều hơn. Chính vì vậy ở những trẻ không có nguy cơ cao sinh ra từ các bà mẹ HBsAg (-) việc trì hoãn mũi tiêm vắc xin VGB đầu tiên có thể tạo mức kháng thể đỉnh cao hơn những trẻ được tiêm phòng mũi vắc xin VGB sơ sinh sớm. Tuy vậy đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là trẻ sơ sinh có nguy cơ cao do vậy không thể trì hoãn mũi VGB sơ sinh quá 24 h theo khuyến cáo của TCYTTC.

#### **4.4.4. Các yếu tố ảnh hưởng khác**

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.37 và 3.38 không thấy sự khác biệt giới, trọng lượng khi sinh giữa hai nhóm trẻ có và không có VRVGB sau tiêm phòng ở thời điểm 12 tháng tuổi. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Zou H giữa hai nhóm trẻ có và không có VRVGB sau tiêm phòng không có sự khác biệt về tuổi mẹ, nồng độ enzym ALT của mẹ khi sinh, tuổi thai, giới tính, trọng lượng trẻ khi sinh, điểm APGAR sau 1 phút [65].



Nhiễm VRVGB trong quá trình chuyển dạ đẻ có thể xảy ra do truyền máu từ mẹ sang con qua vết rách bánh rau trong quá trình tử cung co bóp, do thai nhi nuốt phải máu mẹ, dịch ối, dịch tiết âm đạo khi di chuyển qua đường sinh dục người mẹ, hoặc do lây nhiễm qua những vết xước trên da trong những ca đẻ có sử dụng foóc-xép, giác hút. Trong một số nghiên cứu trước đây cho thấy việc mổ đẻ chủ động có thể làm giảm lây truyền VRVGB mẹ con do hạn chế việc thai nhi hít phải dịch ối nhiễm bản chứa VRVGB của mẹ, giảm việc truyền máu từ mẹ sang con do vậy một số thầy thuốc lâm sàng khuyến khích mổ đẻ ở những ca có tải lượng virus cao [138], [139]. Trong nghiên cứu của Dwivedi M, tỷ lệ lây truyền dọc mẹ con là 60% (15/20) ở nhóm đẻ đường âm đạo, 0/4 ở nhóm mổ đẻ chủ động, và 2/7 ở nhóm mổ đẻ cấp cứu ( $p=0,02$ ). Thời gian chuyển dạ đẻ trung bình ở nhóm mẹ truyền VRVGB sang con là  $13,1 \pm 1,0$  giờ ( $n=15$ ) và  $10,6 \pm 0,5$  giờ ở nhóm mẹ không truyền VRVGB sang con ( $n=10$ ), ( $p>0,05$ ). Như vậy, tỷ lệ trẻ có VRVGB sau tiêm phòng ở nhóm trẻ mổ đẻ chủ động thấp hơn nhóm đẻ đường dưới nhưng không có sự khác biệt giữa hai nhóm mổ đẻ cấp cứu và đẻ đường dưới trong nghiên cứu này. Nguyên nhân có thể do trong những trường hợp mổ đẻ chủ động trẻ hạn chế tiếp xúc với máu sản dịch nhiễm VRVGB của mẹ do vậy hạn chế được lây truyền mẹ con. Mổ đẻ chủ động còn làm giảm tác động vào bánh rau, không gây nên những tổn thương ở gai rau do vậy làm giảm sự xâm nhập của virus qua gai rau tổn thương. Tuy nhiên cỡ mẫu trong nghiên cứu của Dwivedi M còn nhỏ chỉ có 31 bệnh nhân trong đó có 4 bệnh nhân mổ đẻ chủ động, 7 bệnh nhân mổ đẻ cấp cứu do vậy độ tin cậy chưa cao [140].

Nghiên cứu của Lee SD và cộng sự ở nhóm 447 trẻ mẹ HBeAg(+) có tiêm phòng vắc xin và HBIG sau sinh thấy ở nhóm đẻ đường âm đạo có tỷ lệ nhiễm VRVGB ngay sau khi sinh 24,9% (96/385) cao hơn so với nhóm mổ đẻ chủ động <10% (6/62). Mổ đẻ chủ động làm giảm tỷ lệ HBV-DNA(+) ở

trẻ sau sinh, giảm tỷ lệ nhiễm VRVGB trong vòng 6 tháng đầu. Tuy vậy, nghiên cứu không đưa ra tỷ lệ HBsAg(+), tỷ lệ nhiễm VRVGB mạn tính lúc 12 tháng tuổi. Đây là tiêu chuẩn quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả tiêm phòng vắc xin VGB [138].

Trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự khác biệt về tỷ lệ có VRVGB sau tiêm phòng giữa hai nhóm mổ đẻ và đẻ thường (bảng 3.39). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu gần đây 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 mổ-xếp, 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 [141]. 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 [142].

## KẾT LUẬN

Đánh giá mức độ lây truyền dọc VRVGB thông qua nghiên cứu 335 cặp mẹ con có mẹ mang HBsAg, 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: 13,7%.

- 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  $\geq 10$  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 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.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU  
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

- 1. Phí Đức Long, Nguyễn Thị Vinh Hà, Nguyễn Văn Bằng (2010),** Đánh giá đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng viêm gan B theo lịch 0,1,2,11 tháng ở trẻ có mẹ mang HBsAg tại thành phố Thái Bình, *Tạp chí Y học Thực hành*, 762 (4), 72 -75.
- 2. Phí Đức Long, Nguyễn Thị Vinh Hà, Nguyễn Văn Bằng (2010),** Nghiên cứu tình trạng nhiễm virus viêm gan B(HBV) ở phụ nữ có thai tại thành phố Thái Bình và khả năng lây truyền từ mẹ sang con, *Tạp chí Y học Thực hành*, 762(4), 111 - 115.
- 3. Phí Đức Long, Nguyễn Thị Vinh Hà, Nguyễn Văn Bằng (2012),** Hiệu quả tiêm phòng vắc xin viêm gan B ở trẻ có mẹ mang HBsAg và các yếu tố ảnh hưởng, *Tạp chí Nhi Khoa*, 5(2), 52-59.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization** (2002), WHO/CDS/CSRL/LYO/2002: Hepatitis B
2. **World Health Organization** (2001), Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services, WHO/V&B/01.31.
3. **Hwang EW, Cheung R** (2011), Global Epidemiology of Hepatitis B virus (HBV) Infection, *North American Journal of Medicine of Science*, **4** (1), 7-13.
4. **World Health Organization** (1992), Expanded Programme on Immunization, Global Advisory Group- Part I, *Weekly Epidemiological Record*, **67**, 11-15.
5. **Chu Thị Thu Hà, Nguyễn Thu Vân, Lê Anh Tuấn** (2006), Nghiên cứu tỷ lệ mang các dấu ấn virus viêm gan B, khả năng lây truyền cho con ở phụ nữ có thai tại Hà Nội năm 2005-2006 và đề xuất giải pháp can thiệp, *Thông tin Y dược*, **12**, 29-32.
6. **Bùi Xuân Trường, Nguyễn Văn Bằng** (2009), Tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B/C và kiểu gen của virus viêm gan B thuộc khu vực biên giới Việt-Trung huyện Bát Xát tỉnh Lào Cai, *Tạp chí nghiên cứu Y học*, **64**(5),52-59.
7. **Nguyen CH, Azumi Ishizaki** (2011), Prevalence of HBV infection among different HIV-risk groups in Hai Phong, Viet Nam, *Journal of Medical Virology*, **83**(3), 399-404.
8. **World Health Organization** (2009), Review of Expanded Program of Immunization Vietnam 2009.
9. **Centers for Diseases Control and Prevention** (2002), General recommendation on immunization, *MMWR*, **51**, 1-36.

10. **Centers for Diseases Control and Prevention** (2005), A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States, *MMWR*, 54, 13.
11. **Mahoney FJ** (1999), Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection, *Clinical Microbiology Reviews*, 12(2), 351-366.
12. **Lee WM** (1997), Hepatitis B virus infection, *N Engl J Med*; 337, 1733-45.
13. **Ganem D, Prince AM** (2004), Hepatitis B virus infection- Natural History and Clinical consequences, *New England Journal of Medicine*, 350, 1118-29.
14. **Couroucé AM, Plancon A, Soulier JP** (1983), Distribution of HBsAg subtype in the World, *Vox Sang*, 44, 197-211.
15. **Chu CJ, Anna SF Lok** (2002), Clinical significance of hepatitis B virus genotypes, *Hepatology*, 35, 1274-76.
16. **Sagauchi F, E Orion, Y Tanaka** (2007), Influence of hepatitis B virus genotypes and G1896A mutation on fulminant outcome of acute infection, *Hepatology international*, 1(1), 105
17. **Trần Xuân Chương** (2008), *Nghiên cứu sự liên quan giữa kiểu gen của virus viêm gan B với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh viêm gan virus B cấp*, Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Dược Huế.
18. **Bùi Hữu Hoàng, Đinh Dạ Lý Hương, Phạm Hoàng Phiệt, Erwin Sablon** (2003), Kiểu gen của siêu vi viêm gan B ở bệnh nhân xơ gan và ung thư gan nguyên phát, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 7(1), 128-133.
19. **Nguyễn Công Long, Bùi Xuân Trường, Nguyễn Khánh Trạch** (2008), Định lượng HBV-DNA cao liên quan đến kiểu gen C và bệnh gan nặng ở bệnh nhân Việt Nam nhiễm virus viêm gan B mạn tính, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa*, 11, 669-673.



20. **Đông Thị Hoài An, Nguyễn Hữu Chí, Đỗ Đình Hồ, Phạm Hoàng Phiệt** (2007), Kiểu gen của siêu vi viêm gan B trong viêm gan siêu vi B cấp, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 11(3), 61-66.
21. **Jonas MM, Block JM, Haber BA et al** (2010), Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options, *Hepatology*, 52(6), 2192-2205.
22. **Kao HJ, Chen DS** (2008), Critical analysis of the immune tolerance phase of chronic HBV infection: natural history and diagnosis, *Current hepatitis reports*, 1, 5-11.
23. **Vũ Thị Tường Vân** (1996), *Nghiên cứu tình trạng nhiễm virus viêm gan B(HBV) ở phụ nữ có thai tại Hà Nội và khả năng lây truyền của HBV từ mẹ sang con*, Luận án Phó tiến sỹ khoa học Y dược, Học viện Quân Y, Hà Nội.
24. **Trần Thị Chính, Phan Thị Phi Phi, Trương Mộng Trang** (1993), Một số nghiên cứu về người lành mang HBsAg, *Nội khoa*, 2, 37-40.
25. **Nguyễn Tuyết Nga** (1996), *Đánh giá đáp ứng miễn dịch của trẻ sơ sinh sau khi tiêm vắc xin viêm gan B theo lịch tiêm khác nhau*, Luận án Phó tiến sỹ khoa học, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung Ương, Hà Nội.
26. **Duong TH, Nguyen PH, Henley K, Peters M** (2009), Risk factors for hepatitis B infection in rural Vietnam, *Asian Pac J Cancer Prev*; 10(1), 97-102.
27. **Nguyen VT, Mc Laws ML, Dore GJ** (2007), Highly endemic hepatitis B infection in rural Vietnam, *J Gastroenterol Hepatol*, 22(12), 2093-100.
28. **Hipgrave DB, Nguyen TV et al** (2003), Hepatitis B infection in rural Vietnam and the implication for a National program of infant immunization, *Am. J.Tro. Med*, 69(3), 288-294.
29. **Đỗ Tuấn Đạt** (2004), *Đánh giá hiệu quả triển khai tiêm phòng vắc xin viêm gan B do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương sản xuất dùng trong chương trình tiêm chủng mở rộng*, Luận án Tiến sỹ Y học, Viện Vệ Sinh Dịch tễ Trung ương, Hà Nội.

30. **Phạm Văn Linh, Trần Thị Minh Diễm, Trần Đình Hậu, Ngô Viết Lộc** (2006), Nghiên cứu tình hình nhiễm virus viêm gan B tại tỉnh Thừa Thiên- Huế, *Y học thực hành*, 3(536), 82-85.
31. **Châu Hữu Hậu** (1995), *Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học nhiễm virus viêm gan trong cộng đồng dân cư huyện Tân Châu, tỉnh An Giang*, Luận án Phó Tiến Sỹ Y học, Học viện Quân Y, Hà Nội.
32. **Trương Thị Xuân Liên** (1994), *Tình hình nhiễm virus viêm gan C tại thành phố Hồ Chí Minh*, Luận án Phó Tiến Sỹ Y học, Hà Nội, 54-87.
33. **Phạm Song, Đào Đình Đức, Bùi Hiền và cs** (1994), Nhiễm trùng do virus viêm gan B và C trong nhóm dân chúng có nguy cơ thấp và cao ở thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội, *Kỷ yếu hội nghị chuyên đề về viêm gan virus*, 55-59.
34. **Trịnh Thị Ngọc** (2001), *Tình trạng nhiễm các virus viêm gan A, B, C, D, E ở các bệnh nhân viêm gan virus tại một số tỉnh phía Bắc Việt Nam*, Luận án Tiến sỹ y học, Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương, Hà Nội.
35. **Nguyen VT, Hoang NT, Fields H** (1992) Hepatitis A, B, C and D infections in different groups and the implications for producing and using hepatitis B vaccine in Vietnam, *J Hyg Prev Med*, 2(1), 6-15.
36. **Vũ Hồng Cương** (1998), *Điều tra tại thành phố Thanh Hóa về tỷ lệ HBsAg, tỷ lệ anti-HBs và hiệu lực đáp ứng miễn dịch của vắcxin viêm gan B do Việt Nam sản xuất*, Luận án Tiến sỹ Y học, Hà Nội.
37. **Hoàng Trọng Thắng** (2003), Tần suất HBsAg và anti-HCV ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát, *Y học thực hành*, 1(439), 90-91.
38. **Lã Thị Nhẫn** (1995), *Nghiên cứu nhiễm virus viêm gan B và virus viêm gan C trên một số nhóm người ở miền Nam Việt Nam để góp phần tìm nguồn cho máu*, Luận án Phó tiến sỹ khoa học Y dược, Hà Nội.
39. **Bùi Xuân Trường, Nguyễn Văn Bằng và cộng sự** (2007), Thông báo ban đầu về tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B trên người Việt Nam có kháng nguyên bề mặt HBsAg âm tính, *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 47(1), 28-32.

40. **Zuckerman JN** (2007), Review: Hepatitis B Immune Globulin for Prevention of Hepatitis B Infection, *Journal of Medical Virology*, 79, 919-921.
41. **Young M.D, Gooch W.M, Zuckerman A.J et al** (2001), Comparison of a triple antigen and single antigen recombinant vaccine for adult hepatitis B vaccination, *J.Med.Virol.*, 64, 290-298.
42. **Zuckerman JN** (1988), Hepatitis B third-generation vaccines: improved response and conventional vaccine non-response-third generation pre-S/S vaccines overcome non-response, *J.Viral Hepatitis*, 5(Suppl 2), 13-15.
43. **Yap SP, Sulaiman A, Lesmana I et al** (2000), Immunotherapy of chronic hepatitis B in Asian patients using a novel triple antigen hepatitis B (Hepacare), *Antiviral therapy*, 5(Suppl.1), B68.
44. **Schillie SF, Murphy TV** (2013), Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review, *Vaccine*, 31(21), 2506-16.
45. **But DY, Lai CL, Lim WL et al** (2008), Twenty-two years follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children: final report, *Vaccine*, 26(51), 6587-91.
46. **European consensus group on hepatitis B immunity** (2000), Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*, 355, 561-565.
47. **Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gludd C** (2006), Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis, *BMJ*, 332 (7537), 328-336.
48. **Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A et al** (2002), Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBsAg-positive carrier mothers in Thailand, *Vaccine*, 20(31-32), 3739-43.

49. **Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A** (1997), Long term hepatitis B vaccine in infants to hepatitis B antigen positives mothers, *Archives of Disease in Childhood*, 77, F 47-51.
50. **Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunglert W et al** (1992), Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mother, *Pediatr.Infect.Dis. J.*, 11, 816-821.
51. **Andre FE, Zuckerman AJ** (1994), Review: Protective efficacy of hepatitis B vaccine in neonates, *J.Med.Virol.*, 44, 144-151.
52. **Marion SA, Tomm PM, Pi DW et al** (1994), Long term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers, *Am J Epidemiol.*, 140, 734-46.
53. **Cui F, Li L, Hadler SC et al** (2010), Factors associated with effectiveness of the first dose of hepatitis B vaccine in China: 1992-2005, *Vaccine*, 28, 5973-78.
54. **Ekra D, Herbinger KH, Konate S et al** (2008), A non-randomized vaccine effectiveness trial of accelerated infant hepatitis B immunization schedules with a first dose at birth or age 6 weeks in Côte- d'Ivoire, *Vaccine*, 26, 2753-2761.
55. **Tharmaphornpilas P, Rasdjarmrearnsook A, Plianpanich S** (2009), Increased risk of developing chronic HBV infection in infants born to chronically HBV infected mothers as a result of delayed second dose of hepatitis B vaccination, *Vaccine*, 27, 6110-6115.
56. **Kane M** (1995), Reduced doses of hepatitis B vaccine: is it a good idea?, *Bull.World Health Organ.*, 73(4), 529-530.
57. **Assateerawatt A, Tanphaichitr VS, Suvatte V et al** (1991), Immunogenicity and protective efficacy of low dose recombinant DNA hepatitis B vaccine in normal and high-risk neonates, *Asian Pac. J. Allergy. Immunol.*, 9, 89-93.

58. **Pongpipat D, Suvatte V, Assateerawatts A** (1988), Hepatitis B immunization in high risk neonates born from HBsAg and HBeAg positive mothers: comparison of standard and low dose regimens, *Asian Pac. J. Allergy. Immunol.*, 6(2), 107-10.
59. **Lee CY, Hwang LY, Beasley RP** (1989), Low-dose hepatitis B vaccine, *Lancet*, 2, 860-861.
60. **Yang YJ, Liu CC, Chen TJ** (2003), Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier in Taiwan, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 22(7), 584-8.
61. **Milne A, West DJ, Chinh DV et al** (2002), Field evaluation of the efficacy and immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine without HBIG in newborn Vietnamese infants, *J.Med.Virol.*, 67(3), 327-333.
62. **Hahné S, van den Hoek A, Baayen D et al** (2012), Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission in Netherlands, 2003-2007: children of Chinese mothers are increased risk of breakthrough infection, *Vaccine*, 30(9), 1715-20.
63. **Singh AE, Plitt SS, Osiowy C et al** (2011), Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants, *Journal of Viral hepatitis*, 18(7), 468-73.
64. **Song YM, Sung J, Yang S et al** (2007), Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus, *Eur. J. Pediatr.*, 166, 813-818.
65. **Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H** (2011), Protective effectiveness of hepatitis B vaccine combined with two-dose hepatitis B immunoglobulin on infants born to HBsAg-positive mothers, *PloS One*, 6(10), 26748.

66. **Junqueira ALN, Tavares VR, Martins RMB et al** (2011), Presence of maternal anti-HBs antibodies does not influence hepatitis B vaccine response in Brazilian neonates, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 106(1), 113-116.
67. **Wang Z, Zhang S, Luo C et al** (2011), Transplacentally acquired maternal antibody against hepatitis B surface antigen in infants and its influence on the response to hepatitis B vaccine, *Plos One*, 6 (9), e25130.
68. **Chang MH, Hsu HY, Huang LM et al** (1996), The role of transplacental hepatitis B core antibody in the mother to infant transmission of hepatitis B virus, *Journal of Hepatology*, 24(6), 674-79.
69. **Lin M, Chen Q, Yang LY et al** (2007), Hepatitis B virus infection and replication in primarily cultured human fetal hepatocytes, *World J Gastroenterol*, 21; 13(7), 1027-1031.
70. **Zhang SL, Yue YF, Bai GQ et al** (2004), Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus, *World J Gastroenterol*, 10(3), 437-438.
71. **Chen HY, Shen D, Wang SH, Wang XH** (2002), Detection on presence of hepatitis B virus in human infected by vertical transmission, *China Public Health*, 18, 417-9.
72. **Ye F, Yue Y, Li S et al** (2006), Presence of HBsAg, HBcAg and HBV-DNA in ovary and ovum of the patients with chronic hepatitis B virus infection, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194, 387-92.
73. **Hu XL, Zhou XP, Qian YL et al** (2011), Presence and expression of the hepatitis B virus in human oocytes and embryos, *Oxford Journals Medicine Human Reproduction*, 26(7), 1860-67.
74. **Wang S, Peng G, Li M et al** (2003), Identification of hepatitis B virus vertical transmission from father to fetus by direct sequencing, *Southeast Asian J Trop Med Pulic Health*, 34, 106-13.

75. **Zhu YY, Mao YZ, Wu WL et al** (2010), Does hepatitis B virus prenatal transmission result in postnatal immunoprophylaxis failure?, *Clinical and Vaccine Immunology*, 17(12), 1836-1841.
76. **Xu Q, Xiao L, Lu XB et al** (2006), A randomized controlled clinical trial: interruption of intrauterine transmission of hepatitis B virus infection with HBIG, *World. J. Gastroenterol*, 12(21), 3434-7.
77. **Xiao XM, Li AZ, Chen X et al** (2007), Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy, *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 96(3), 167-70.
78. **Shi Z, Li X, Ma L et al** (2010), Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother to child transmission- a meta-analysis, *Int. J. Infect. Dis.*, 14(7), 622-34.
79. **Yuan J, Lin J, Xu A et al** (2006), Antepartum immunoprophylaxis of three doses of hepatitis B immunoglobulin is not effective: a single-centre randomized study, *J. Viral. Hepatol.*, 13(9), 597-604.
80. **del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA et al** (1997), Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity, *Vaccine*, 15, 1624-1630.
81. **Wen WH, Chen HL, Ni YH et al** (2011), Secular trend of the viral genotype distribution in children with chronic hepatitis B virus infection after universal infant immunization, *Hepatology*, 53, 429-436.
82. **Li XM, Yang YB, Hou HY et al** (2003), Interruption of HBV intrauterine transmission: A clinical study, *World J Gastroenterol*, 9, 1501-3.
83. **Xu WM, Cui YT, Wang L et al** (2009), Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: A multicentre, randomized double-blind, placebo-controlled study, *J. Viral. Hepat.*, 16, 94-103.

84. **Kazim SN, Wakil SM, Khan LA et al** (2002), Vertical transmission of hepatitis B virus despite maternal lamivudine therapy, *Lancet*, 359, 1488-9.
85. **Han L, Zhang HW, Xie JX et al** (2011), A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus, *World J Gastroenterol*, 14(38), 4321-4333.
86. **Deng M, Zhou X, Gao S et al** (2012), The effects of telbivudine in late pregnancy intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis, *Virology Journal*, 9, 185.
87. **Browej N.H** (2010), Hepatitis B therapy in pregnancy, *Curr Hepatitis Re*, 9, 197-204.
88. **Tran TT** (2009), Management of hepatitis B in pregnancy: Weighing the options, *Cleveland clinic journal of medicine*, 7(3), 25-29.
89. **Zanetti AR, Tanzi E, Mazillo G et al** (1988), Hepatitis B variant in Europe, *Lancet*, 2, 1132-3.
90. **Oon CJ, Chen WN, Goo KS, Goh KT** (2000), Intra-familial evidence of horizontal transmission of hepatitis B virus surface antigen mutant G145R, *J. Infect.*, 41 (3), 260.
91. **Hsu HM, Lu CF, Lee SC et al** (1999), Seroepidemiological serosurvey for hepatitis B virus infection in Taiwan: the effect of hepatitis B mass immunization, *J. Infect. Dis.*, 179(2), 369-370.
92. **Centers for Diseases Control and Prevention** (2006), Implementation of newborn hepatitis B vaccination- Worldwide, *MMWR*, Morb Mortal Weekly Rep; 57(46), 1249-1252.
93. **World Health Organization** (2010), Hepatitis B vaccine: WHO position paper- Recommendation, *Vaccine*; 28(3), 589-590.
94. **Romanò L, Paladini S, Zanetti AR** (2012), Twenty years of universal vaccination against hepatitis B in Italy: achievements and challenges, *Journal of Public Health Research*, 3, 18.



95. **Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A et al** (2008), Italian hospitals' Collaborating Group. Chronic hepatitis B in Italy: new features of an old disease- approaching the universal prevalence of hepatitis B and antigen-negative cases and eradication of hepatitis D infection, *Clin. Infect. Dis.*, 46, 110-3.
96. **Romanò L, Paladini S, Tagliacarne C et al** (2009), The changing face of the epidemiology of type A, B and D viral hepatitis in Italy, following the implementation of vaccination, *Vaccine*, 27, 3439-42.
97. **Liang X, Bi S, Yang W** (2009), Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China - declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination, *Vaccine*, 27(47), 6550-6557.
98. **Park NH, Chung YH, Lee HS** (2010), Impacts of vaccination on hepatitis B viral infection in Korea over a 25- year period, *Intervirology*, 53(1), 20-28.
99. **Tanprasert S, Somkitta S** (1993), Trend study on HBsAg prevalence in Thai voluntary blood donors, *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 24 (Suppl 1), S43-S45.
100. **Chongsrisawat V, Yoocharoen P, Theamboonlers A et al** (2006), Hepatitis B seroprevalence in Thailand: 12 years after hepatitis B vaccine intergration into national expanded programme on immunization, *Trop. Med. Int. Health.*, 11(10), 1496-1502.
101. **Srisupanant M, Wiwannikit V** (2008), Prevalence of hepatitis B seropositivity among Thai workers in screening program before going abroad, *Ann. Hepatol.*, 7(4), 389.
102. **Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Văn Tường** (1998), *Phương pháp nghiên cứu khoa học y học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
103. **Đinh Thị Bình, Vũ Bằng Đình, Nguyễn Anh Tuấn** (2000), Tình trạng nhiễm virus viêm gan B (HBV) ở sản phụ và đường lây truyền HBV từ mẹ sang con, *Tạp chí thông tin y dược*, số chuyên đề, 12, 119- 122.

104. **Lada O, Benhamou Y, Poynard T et al** (2006), Coexistence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and anti-HBs antibodies in chronic hepatitis B virus carriers: influence of “a” determinant variants, *Journal of Virology*, 80(6), 2968-75.
105. **Tse K, Siu SLY, Liu WYS et al** (2006), Immuno-prophylaxis of babies born to hepatitis B carrier mother, *Hong Kong Med J*, 12, 368-74.
106. **Đinh Văn Phương, Ngô Thị Kim Phụng** (2010), Tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con tại bệnh viện Long Thành Đồng Nai từ tháng 6-2008 đến 4-2009, *tcyh.yds.edu/2010/ Tập 14 phụ bản số 2/ Chuyên đề sản phụ khoa-Nhi sơ sinh/ 29-35*.
107. **Nguyễn Thị Hoài Thu, Trần Thị Minh Diễm** (2010), Nghiên cứu sự lây truyền virus viêm gan B giữa mẹ và con tại bệnh viện trường Đại học Y dược Huế, *Nghiên cứu Y học*, Suppl, 68,(3), 198-03.
108. **Roingeard P, Diouf A, Sankale JL et al** (1993), Perinatal transmission of hepatitis B virus in Senegal, West Africal, *Viral Immunol*, 6, 65-73.
109. **Lee KY, Ip MH, Wong CW** (1978), Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus, *The Journal of infectiouos diseases*, 138(5), 668-71.
110. **Damiani S, Attanasio P, Maneschi F et al** (1989), Maternal-fetal transmission of infection with hepatitis B virus: evaluation of viral markers in maternal and fetal biological materials and relation with the vaccine response, *Ann. Ostet. Ginecol. Med. Perinat.*, 110(5), 217-25.
111. **Wong VC, Lee AK, Ip HM** (1980), Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mother to the fetus and the infant, *Br J Obstet Gynaecol*, 87, 958-65.
112. **Milich DR, Jones JE, Hughes JL, et al** (1990), Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 6599-03.

113. **Wang JS, Zhu QR** (2000), Infection of the fetus with hepatitis B e antigen via the placenta, *Lancet*; 355- 989.
114. **Wang JS, Chen H, Zhu QR** (2005), Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers, *World J Gastroenterol*, 11, 3582-85.
115. **Wang Z, Zhang J, Yang H et al** (2003), Quantitative analysis of HBV-DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies, *J. Med. Virol.*, 71, 360-6.
116. **Chu Thị Thu Hà, Đinh Phương Hòa** (2008), Hiệu quả của biện pháp phối hợp can thiệp tiêm phòng Globulin miễn dịch và vắc xin viêm gan B cho trẻ trong vòng 24 giờ đầu sau khi sinh tại Hà Nội , *Tạp chí Y học dự phòng*, 4(96), 24-27.
117. **Lin HH, Hsu HY, Chang MH et al** (1993), Hepatitis B virus in colostrum of HBeAg- positive carrier mother, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 17 (2), 207- 210.
118. **Elefsiniotis IS, Papadakis M, Vlahos G et al** (2009), Clinical significance of hepatitis B surface antigen in cord blood of hepatitis B e-antigen-negative chronic hepatitis B virus- infected mothers, *Intervirology*, 52, 132-134.
119. **Vranckx R, Alisjahbana A, Meheus A** (1999), Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates, *J.Viral.Hep.*, 6, 135-139.
120. **Boot HJ, Hahne S, Cremer J et al** (2010), Persistent and transient hepatitis B virus (HBV) infections in children born to HBV- infected mothers despite active and passive vaccination, *Journal of Viral Hepatitis*, 17, 872-78.

121. **Trần Thị Lợi, Lê Thị Hoàng Uyên** (2008), Đáp ứng miễn dịch đối với chủng ngừa viêm gan siêu vi B ở trẻ nhũ nhi có mẹ mang HBsAg dương tính, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 12, (Sup 1), 148-151.
122. **Chakvetadze C, Roussin C, Roux J et al** (2011), Efficacy of hepatitis B sero-vaccination in newborns of African HBsAg positive mothers, *Vaccine*, 5; 29(16), 2846-9.
123. **Ni YH, Chen DS** (2010), Hepatitis B vaccination in children: the Taiwan experience”, *Pathol Biol (Paris)*, 58(4), 296-300.
124. **Noto H, Terao T, Ryou et al** (2003), Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980-1994, *J. Gastroenterol Hepatol*, 18(8), 943-9.
125. **Roznovsky I, Orsagova I, Kloudova A et al** (2010), Long-term protection against hepatitis B after newborn vaccination: 20-year follow-up, *Infection*, 38(5), 395-400.
126. **Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H** (2011), Virologic factor associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers, *Journal of Viral Hepatitis*.
127. **Xu DZ, Yan YP, Choi BC et al** (2002), Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case control study, *J. Med. Virol.*, 67, 20-26.
128. **Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP** (1994), Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load, *J. Infect. Dis.*, 170, 1418-1423.
129. **Wiseman E, Fraser MA, Holden S et al** (2008), Perinatal transmission of hepatitis B virus: viral load and HBeAg status are significant risk factors, *Presented at: 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*; October 31–November 4, 2008; San Francisco, CA. Abstract 827.

130. **Pande C, Kumar A, Patra S et al** (2008), High maternal hepatitis B virus DNA levels but not HBeAg positivity predicts perinatal transmission of hepatitis B to the newborn. *Presented at: Digestive Disease Week*; May 17–22, 2008; San Diego, CA. Abstract 252.
131. **Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS et al** (1998), Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors, *Clin. Infect. Dis*, 27, 100-106.
132. **Hsu HY, Chang MH, Ni YH et al** (1997), Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis, *Hepatology*, 26, 786-791.
133. **Soleimani Amiri MJ, Hasanjani Roushan MR, Baiany M et al** (2010), Outcomes of passive-active immunoprophylaxis given to infants of mothers infected with hepatitis B virus in Bobal, Iran, *J. Clin. Virol.*, 49(4), 283-5.
134. **Yin YZ, Zhang J, Wu LL et al** (2013), Development of strategies for screening, predicting, and diagnosing intrauterine HBV infection in infants born to HBsAg positive mothers, *J Med Virol*, 85(10), 1705-11.
135. **Selton D, André M, Gosselin J et al** (2009), Efficacy of combined active-passive immunization in neonates born to hepatitis B surface antigen positive mothers: a study 60 cases, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 38(6), 500-9.
136. **Grosheide PM, del Canho R, Heijtkink RA et al** (1993), Passive active immunization in infants of hepatitis B e antigen- positive mothers, *Am. J. Dis. Child.*, 147(12), 1316-20.
137. **Li F, Wang Q, Zhang L et al** (2012), The risk factor of transmission after the implementation of the routine immunization among children exposed to HBV infected mother in a developing area in northwest China, *Vaccine*, 30(49), 7118-22.
138. **Lee SD, Lo KJ, Tsai YT et al** (1988), Role of caesarean section in prevention of mother –infant transmission of hepatitis B virus, *Lancet*, 2, 833-834.

139. **Lin HH, Kao JH, Hsu HY et al** (1996), Least microtransfusion from mother to fetus in elective cesarean delivery, *Obstet. Gynecol.*, 87, 244-248.
140. **Dwivedi M, Misra SP, Misra V et al** (2010), Seroprevalence of hepatitis B infection during pregnancy and risk of perinatal transmission, *Indian. J. Gastroenterol.*, 30(2), 66-71.
141. **Wang J, Zhu Q, Zhang X** (2002), Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis, *Chinese Medical Journal*, 115(10), 1510-1512.
142. **Hu Y, Chen J, Wen J et al** (2013), Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus, *BMC Pregnancy and Childbirth*, 13, 119.

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADN	: Acid Desoxyribonucleic
ARN	: Acid Ribonucleic
ALT	: Aspartate aminotransferase enzym
AST	: Alanine aminotransferase enzym
Anti-HBs	: Antibody against Hepatitis B surface antigen (Kháng thể chống lại kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B)
Anti-HBe	: Antibody against Hepatitis B envelop antigen (Kháng thể chống lại kháng nguyên vỏ của virus viêm gan B)
Anti-HBc	: Antibody against Hepatitis B core antigen (Kháng thể chống lại kháng nguyên lõi của virus viêm gan B)
BCG	: Bacillus Calmette Guérin (Vắcxin BCG phòng bệnh lao)
CDC	: The Centers for Disease Control Prevention (Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh)
cccADN	: Convalently closed circular DNA (ADN vòng đóng tương đương)
CI	: Confidence Interval (Khoảng tin cậy)
DTP	: Diphtheria- Tetanus-Pertussis Vaccine (Vắcxin bạch hầu - uốn ván - ho gà)
ELISA	: Enzyme-linked inmmunosorbent assay (Thử nghiệm miễn dịch hấp phụ gắn men)
GAVI	: Global Alliance for Vaccine and Immunization (Liên minh toàn cầu về vắcxin và tiêm chủng)
HBIG	: Hepatitis B immunoglobulin (Kháng thể kháng viêm gan B)
HBsAg	: Hepatitis B surface Antigen (Kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B)
HBeAg	: Hepatitis B e Antigen (Kháng nguyên vỏ của virus viêm gan B)
HBV	: Hepatitis B virus (Virus viêm gan B)
HCC	: Hepatocellular carcinoma (Ung thư gan nguyên phát)
HIV	: Human immunodeficiency virus (Virus gây suy giảm miễn dịch ở người)

HCV	: Hepatitis C virus (Virus viêm gan C)
IU	: International Unit (Đơn vị quốc tế)
LHBs	: Large Hepatitis B surface Protein (Protein bề mặt loại lớn của virus viêm gan B)
MHBs	: Medium Hepatitis B surface Protein (Protein bề mặt loại trung bình của virus viêm gan B)
OPV	: Oral Poliomyelitis Vaccine (Vắc xin bại liệt uống)
OR	: Odds Ratio (Tỷ suất chênh)
ORF	: Open reading frame (khung đọc mở)
PCR	: Polymerase chain reaction (Phản ứng chuỗi polymeraza)
RR	: Relative risk (Nguy cơ tương đối)
SHBs	: Small Hepatitis B surface Protein (Protein bề mặt loại nhỏ của virus viêm gan B)
TCYTTG	: Tổ chức Y tế Thế giới
UTGNP	: Ung thư gan nguyên phát
VSDTTU	: Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương
VRVGB	: Virus viêm gan B
VGB0	: Mũi vắc xin viêm gan B trong thời kỳ sơ sinh
VGB1	: Mũi vắc xin viêm gan B thứ nhất
VGB2	: Mũi vắc xin viêm gan B thứ hai
VGB3	: Mũi vắc xin viêm gan B thứ ba
VGB	: Viêm gan B



## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>0</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>4</b>
1.1. VIRUS VIÊM GAN.....	4
1.1.1. Đặc điểm sinh học của VRVGB.....	6
1.1.2. Khả năng gây bệnh của VRVGB.....	11
1.2. DỊCH TỄ HỌC CỦA NHIỄM VRVGB.....	14
1.2.1. Các phương thức lây truyền của VRVGB.....	14
1.2.2. Tình hình nhiễm VRVGB.....	16
1.2.3. Dự phòng và kiểm soát viêm gan B.....	20
1.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỚI TÍNH SINH MIỄN DỊCH CỦA VẮC XIN VIÊM GAN B TRÊN TRẺ CÓ MẸ MANG HBsAg .....	24
1.3.1. Đối tượng tiêm vắc xin.....	25
1.3.2. Đường tiêm.....	25
1.3.3. Tiêm đồng thời hoặc phối hợp với các vắc xin khác.....	25
1.3.4. Nhiệt độ bảo quản vắc xin.....	26
1.3.5. Lịch tiêm vắc xin.....	26
1.3.6. Thời điểm tiêm mũi vắc xin phòng viêm gan B sơ sinh.....	28
1.3.7. Liều lượng vắc xin.....	29
1.3.8. Phối hợp với HBIG.....	30
1.3.9. Tình trạng nhiễm VRVG ở mẹ .....	31
1.3.10. Tình trạng lây truyền của VRVGB trong tử cung .....	31
1.3.11. Các biện pháp điều trị khi mang thai.....	33
1.3.12. Đột biến VRVGB .....	36
1.4. HIỆU QUẢ CỦA TIÊM PHÒNG VẮC XIN VIÊM GAN B RỘNG RÃI TRONG CHƯƠNG TRÌNH TIÊM CHỦNG MỞ RỘNG .....	37

<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>40</b>
2.1. ĐỊA ĐIỂM THỜI GIAN ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	40
2.1.1. Địa điểm nghiên cứu.....	40
2.1.2. Thời gian nghiên cứu.....	40
2.1.3. Đối tượng nghiên cứu.....	41
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	43
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	43
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	44
2.2.3. Phương pháp chọn mẫu .....	46
2.2.4. Các biến số, chỉ số nghiên cứu và phương pháp thu thập số liệu .....	49
2.2.5. Các kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu.....	50
2.3. VẬT LIỆU MÁY MÓC TRANG THIẾT BỊ NGHIÊN CỨU .....	56
2.3.1. Vật liệu nghiên cứu.....	56
2.3.2. Máy móc trang thiết bị nghiên cứu.....	57
2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU .....	57
2.5. HẠN CHẾ SAI SỐ.....	61
2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU .....	62
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>64</b>
3.1. THÔNG TIN CHUNG VỀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	64
3.1.1. Thông tin chung của các bà mẹ trong nghiên cứu .....	64
3.1.2. Thông tin chung của nhóm trẻ sơ sinh tham gia nghiên cứu .....	66
3.2. HIỆN TRẠNG NHIỄM VRVGB Ở CON NGAY SAU KHI SINH ..	67
3.2.1. Tỷ lệ các dấu ấn của VRVGB trong máu mẹ.....	67
3.2.2. Tỷ lệ các dấu ấn của VRVGB trong máu cuống rốn con.....	68
3.2.3. Liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu cuống rốn con với sự hiện diện của chúng trong máu mẹ .....	69

3.3. HIỆU QUẢ CỦA TIÊM VẮCXIN PHÒNG VIÊM GAN B TRÊN TRẺ CÓ MẸ MANG HBsAg .....	71
3.3.1. Hiệu quả tiêm vắc xin phòng viêm gan B .....	71
3.3.2. Liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu con sau tiêm phòng với sự hiện diện của chúng trong máu mẹ khi sinh con .....	73
3.3.3. Liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của chúng trong máu cuống rốn khi sinh..	76
3.4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN HIỆU QUẢ TIÊM PHÒNG .....	79
3.4.1. Các dấu ấn VRVGB trong máu mẹ khi sinh con.....	79
3.4.2. Các dấu ấn VRVGB trong máu cuống rốn .....	84
3.4.3. Thời điểm tiêm phòng vắc xin viêm gan B .....	89
3.4.4. Các yếu tố khác .....	92
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>94</b>
4.1. THÔNG TIN CHUNG VỀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	94
4.2. HIỆN TRẠNG NHIỄM VRVGB Ở CON NGAY SAU KHI SINH .	94
4.2.1. Tỷ lệ các dấu ấn của VRVGB trong máu mẹ.....	94
4.2.2. Tỷ lệ các dấu ấn của VRVGB trong máu cuống rốn.....	97
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 .....	101
4.3. HIỆU QUẢ TIÊM PHÒNG VẮCXIN VIÊM GAN B TRÊN TRẺ CÓ MẸ MANG HBsAg.....	105
4.3.1. Hiệu quả tiêm phòng vắc xin viêm gan B .....	105
4.3.2. Liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của chúng trong máu mẹ .....	111
4.3.3. Liên quan giữa sự xuất hiện của các dấu ấn VRVGB trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của chúng trong máu cuống rốn.....	114

4.4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH SAU TIÊM PHÒNG VẮCXIN VIÊM GAN B Ở TRẺ CÓ MẸ MANG HBsAg.....	116
4.4.1. Liên quan giữa đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng và các dấu ấn VRVGB trong máu mẹ.....	116
4.4.2. Liên quan giữa đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng và các dấu ấn VRVGB trong máu cuống rốn.....	120
4.4.3. Liên quan giữa đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng với thời điểm tiêm mũi vắcxin VGB đầu tiên.....	123
4.4.4. Các yếu tố ảnh hưởng khác.....	127
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>130</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>132</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Tỷ lệ mang HBsAg trong nhóm người khỏe mạnh tại Việt Nam .....	18
Bảng 1.2: Tỷ lệ nhiễm HBsAg trên nhóm nguy cơ cao tại Việt Nam .....	19
Bảng 1.3: Lịch tiêm viêm gan B trong chương trình tiêm chủng mở rộng [2] .....	27
Bảng 3.1: Mối liên quan giữa sự xuất hiện HBsAg trong máu cuống rốn con với sự hiện diện của HBeAg trong máu mẹ .....	69
Bảng 3.2: Mối liên quan giữa sự xuất hiện HBsAg trong máu cuống rốn con với sự hiện diện của Anti-HBe trong máu mẹ .....	69
Bảng 3.3: Mối liên quan giữa sự xuất hiện HBeAg trong máu cuống rốn con với sự hiện diện của HBeAg trong máu mẹ .....	70
Bảng 3.4: Mối liên quan giữa sự xuất hiện anti-HBe trong máu cuống rốn con với sự hiện diện của anti-HBe trong máu mẹ .....	70
Bảng 3.5: Mối liên quan giữa sự xuất hiện IgG anti-HBc trong máu cuống rốn con với sự hiện diện của IgG anti-HBc trong máu mẹ .....	71
Bảng 3.6: Kết quả tiêm phòng và nồng độ kháng thể anti-HBs lúc 12 tháng tuổi .....	72

Bảng 3.7: Tỷ lệ các dấu ấn VRVGB ở trẻ có VRVGB sau tiêm phòng .....	73
Dấu ấn 73	
Số mẫu dương tính.....	73
(Tỷ lệ %) .....	73
Số mẫu âm tính.....	73
(Tỷ lệ %) .....	73
HBsAg 73	
17 (100) .....	73
0 (0) 73	
anti-HBs.....	73
0 (0) 73	
17 (100) .....	73
HBeAg 73	
14 (82,4) .....	73
3(17,6) 73	
anti-HBe.....	73
0 (0) 73	
17 (100) .....	73
IgG anti-HBc.....	73
8 (47,0) .....	73
9 (52,0) .....	73
Trên 17 trẻ có VRVGB sau tiêm phòng 82,4% (14/17) có HBeAg(+), không trường hợp nào có anti- HBs(+), không trường hợp nào có anti-HBe(+), 47,0% (8/17) có IgG anti-HBc(+). .....	73

Bảng 3.8: Mối liên quan giữa sự xuất hiện HBeAg trong máu con sau tiêm phòng với sự hiện diện của HBeAg trong máu mẹ .....	73
Bảng 3.9: Mối liên quan giữa sự xuất hiện Anti-HBe trong máu con sau tiêm phòng với sự hiện diện của Anti-HBe trong máu mẹ .....	74
Bảng 3.10: Mối liên quan giữa sự xuất hiện anti-HBe trong máu con sau tiêm phòng với sự hiện diện của HBeAg trong máu mẹ .....	74
Bảng 3.11: Mối liên quan giữa sự xuất hiện IgG anti-HBc trong máu con sau tiêm phòng với sự hiện diện của IgG anti-HBc trong máu mẹ.....	75
Bảng 3.12: Mối liên quan giữa sự xuất hiện HBeAg trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của HBeAg trong máu cuống rốn.....	76
Bảng 3.13: Mối liên quan giữa sự xuất hiện anti-HBe trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của anti-HBe trong máu cuống rốn.	76
Bảng 3.14: Mối liên quan giữa sự xuất hiện anti-HBe trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của HBeAg trong máu cuống rốn....	77
Bảng 3.15: Mối liên quan giữa sự xuất hiện IgG anti-HBc trong máu của trẻ sau tiêm phòng với sự hiện diện của IgG anti-HBc .....	78
trong máu cuống rốn .....	78

Bảng 3.16: Mối liên quan giữa tình trạng trẻ có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của HBeAg trong máu mẹ .....	79
Bảng 3.17: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng HBeAg ở mẹ .....	80
Bảng 3.18: Liên quan giữa đáp ứng miễn dịch ở con không có VRVGB sau tiêm phòng với sự hiện diện của HBeAg ở mẹ .....	80
Bảng 3.19: Mối liên quan giữa tình trạng có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của anti-HBe trong máu mẹ .....	81
Bảng 3.20: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng anti-HBe ở mẹ .....	81
Bảng 3.21: Liên quan giữa đáp ứng miễn dịch ở con không có VRVGB sau tiêm phòng với sự hiện diện anti-HBe ở mẹ .....	82
Bảng 3.22: Mối liên quan giữa tình trạng có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của IgG anti-HBc trong máu mẹ .....	83
Bảng 3.23: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng .....	83
IgG anti-HBc ở mẹ.....	83
Bảng 3.24: Liên quan giữa đáp ứng miễn dịch ở con không có VRVGB sau tiêm phòng và sự hiện diện IgG anti-HBc ở mẹ .....	84



Bảng 3.25: Mối liên quan giữa tình trạng có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của HBsAg trong máu cuống rốn .....	84
Bảng 3.26: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng HBsAg trong máu cuống rốn con lúc sinh .....	85
Bảng 3.27: Mối liên quan giữa tình trạng có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của HBeAg trong máu cuống rốn .....	86
Bảng 3.28: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng HBeAg trong máu cuống rốn con lúc sinh .....	87
Bảng 3.29: Mối liên quan giữa tình trạng có VRVGB lúc 12 tháng và sự hiện diện của anti-HBe trong máu cuống rốn .....	87
Bảng 3.30: Tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở con theo tình trạng anti-HBe trong máu cuống rốn .....	88
Bảng 3.31: So sánh đặc điểm hai nhóm trẻ tiêm sớm và muộn .....	89
Bảng 3.32: So sánh tỷ lệ dương tính với các dấu ấn viêm gan B trong máu mẹ giữa hai nhóm trẻ tiêm phòng sớm và muộn .....	90
Bảng 3.33: So sánh tỷ lệ có VRVGB lúc 12 tháng ở 2 nhóm tiêm phòng .....	90
Bảng 3.34: So sánh tỷ lệ tiêm chủng thất bại ở hai nhóm tiêm chủng sớm và muộn hơn 12 giờ ....	91

Bảng 3.35: So sánh <b>đáp ứng miễn dịch</b> giữa hai nhóm tiêm phòng <b>trước</b> và sau 12 giờ ở trẻ không có VRVGB sau tiêm phòng .....	91
Bảng 3.36: So sánh <b>nồng độ kháng thể</b> trung bình giữa hai nhóm tiêm <b>chủng sớm</b> và <b>muộn</b> .....	92
Bảng 3.37: Liên quan giữa có VRVGB sau tiêm phòng và <b>giới của trẻ</b> .....	92
Bảng 3.38: Liên quan giữa có VRVGB sau tiêm phòng và <b>trọng lượng của trẻ</b> khi sinh.....	93
Bảng 3.39: Liên quan giữa tình trạng có VRVGB sau tiêm phòng và <b>kiểu đẻ</b> .....	93
Bảng 4.1: <b>Hiệu quả</b> tiêm phòng <b>vắcxin VGB đơn độc</b> ở trẻ có nguy cơ lây nhiễm cao .....	106

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Số lượng sản phụ tại các địa điểm nghiên cứu .....	64
Biểu đồ 3.2:	Độ tuổi của các sản phụ tham gia nghiên cứu .....	65
Biểu đồ 3.3:	Tỷ lệ mổ đẻ trong các sản phụ nghiên cứu .....	65
Biểu đồ 3.4:	Số lần sinh của các sản phụ tham gia nghiên cứu.....	66
Biểu đồ 3.5:	Tỷ lệ giới tính của nhóm trẻ sơ sinh .....	66
Biểu đồ 3.6:	Trọng lượng của nhóm trẻ sơ sinh .....	67
Biểu đồ 3.7:	Tỷ lệ các dấu ấn VRVGB trong máu mẹ .....	67
Biểu đồ 3.8:	Tỷ lệ các dấu ấn HBsAg, anti-HBs, HBeAg trong máu cuống rốn con.....	68

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Cấu trúc hạt VRVGB hoàn chỉnh .....	5
Hình 1.2: Cấu trúc và tổ chức gen của VRVGB .....	7
Hình 1.3: Quá trình nhân lên của VRVGB .....	8
Hình 1.4: Sơ đồ quyết định kháng nguyên “a” nằm trên protein HBsAg .....	10
Hình 1.5: Sáu khu vực dịch tễ VRVGB theo phân loại của TCYTTG .....	16
Hình 1.6: Tỷ lệ người mang kháng nguyên HBsAg ở các quốc gia trên thế giới .	17