

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 59

BỆNH TRUYỀN NHIỄM & THAI KỲ



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

Mục lục Y HỌC SINH SẢN TẬP 59 – QUÝ III/2021

BỆNH TRUYỀN NHIỄM VÀ THAI KỲ

- 4 Vaccine COVID-19 và thai kỳ
BS. Nguyễn Khánh Duy và cộng sự
- 9 Nhiễm COVID-19 trong thai kỳ – cập nhật những kết quả nghiên cứu mới nhất
BS. Trần Ngọc Vân Anh, BS. CKI Châu Ngọc Minh
- 12 Cúm và thai kỳ
BS. Huỳnh Thanh Nguyệt,
BS. CKI. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 17 Tầm soát nhiễm Rubella trong thai kỳ
BS. CKI. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh,
ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 23 Nhiễm virus Zika khi mang thai
TS. BS. Lâm Đỗ Phương Uyên
- 28 Sàng lọc viêm gan C ở phụ nữ mang thai
BS. CKI Lê Đức Thắng
- 31 Liệu pháp kháng virus trong điều trị viêm gan B và kết cục thai kỳ
BS. CKI. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 36 Tổng quan về giang mai trong thai kỳ
BS. CKI. Trần Thế Hùng
- 39 Nhiễm *Chlamydia Trachomatis* trong thai kỳ
BS. Trần Ngọc Vân Anh, BS. Hoàng Lê Trung Hiếu
- 44 Cập nhật về *Cytomegalovirus* và thai kỳ
BS. Ngô Việt Thảo, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến
- 48 Sảy thai sớm liên quan đến nhiễm khuẩn *Haemophilus influenza* không điển hình
TS. BS. Lâm Đỗ Phương Uyên
- 51 Sùi mào gà và thai kỳ
BS. Dương Văn Sang
- 55 Nhiễm trùng đường tiết niệu trong thai kỳ
ThS. BS. Nguyễn Quốc Tuấn, BSNT. Nguyễn Xuân Mỹ
- 60 *Chlamydia trachomatis* ở nam giới: tình trạng bị ảnh hưởng như thế nào?
ThS. Nguyễn Ngọc Yến Nhi, ThS. Lâm Thị Mỹ Hậu
- 63 Vai trò của xét nghiệm tiền sản không xâm lấn (NIPT) trong tầm soát lệch bội ở song thai
BS. Đào Thị Hải Yến, BS. Nguyễn Thành Nam
- 66 Quản lý trong và sau thai kỳ cho thai phụ có Lupus ban đỏ hệ thống
BS. Nguyễn Thành Nam, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 71 Khả năng sinh sản và quản lý thai kỳ ở bệnh nhân thalassemia
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 79 Mối tương quan giữa bất thường tình trùng và kết cục thai kỳ
BS. Trần Thị Thu Vân, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 83 Ứng dụng kỹ nghệ mô buồng trứng nhân tạo – Bước tiến mới trong bảo tồn khả năng sinh sản
CN. Đặng Thị Huyền Trang và cộng sự
- 88 Tổng quan về Zona Pellucida
CNSH. Trần Nhật Ánh Dương, CNSH. Hồ Lan Trâm

93 Hỏi - Đáp lâm sàng

95 Journal Club

- So sánh hiệu quả Oxytocin liều cao với liều tiêu chuẩn trong thúc đẩy chuyển dạ ở phụ nữ con so: một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng
- Nhiễm SAR-CoV-2 giai đoạn chu sinh và COVID-19 trẻ sơ sinh

❧ Mời viết bài Y học sinh sản ❧



Y học sinh sản tập 61 – Quý I/2022
Chủ đề “Cập nhật về Vô sinh và Hỗ trợ sinh sản”
Vui lòng nộp bài trước 30/11/2021



Y học sinh sản tập 62 – Quý II/2022
Chủ đề “Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh, trước khi có thai”
Vui lòng nộp bài trước 30/02/2022

LIỆU PHÁP KHÁNG VIRUS TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B VÀ KẾT CỤC THAI KỲ

BS. CKI Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh

Đại học Tân Tạo

TỔNG QUAN

Viêm gan siêu vi B là một bệnh lý khá phổ biến trong dân số. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2017, ước tính năm 2015 có khoảng 257 triệu người trên toàn thế giới mắc viêm gan B mạn tính (chiếm 3,5% dân số), trong đó 900.000 người tử vong do nhiễm virus viêm gan B (Hepatitis B Virus – HBV) mà kết cục cuối cùng chủ yếu do xơ gan hoặc ung thư gan^[1]. Ngoài ra, người ta cũng nhận thấy rằng hầu hết trường hợp tử vong là do nhiễm thứ phát trong lúc sinh hoặc trong 5 năm đầu đời và nguy cơ tiến triển thành xơ gan hay ung thư gan ở những trường hợp này cũng cao hơn hẳn so với những người nhiễm HBV giai đoạn sau này. Mặt khác, Việt Nam cũng là một trong những vùng dịch tễ của HBV với tỷ lệ mắc HBV là 8,8 – 19% ở người trưởng thành, trong đó bao gồm 9,5% là phụ nữ mang thai^[2]. Do đó, việc ngăn chặn lây truyền từ mẹ sang con (mother-to-child transmission – MTCT) là một việc làm hết sức cần thiết. Với sự bao phủ khá toàn diện của vaccine viêm gan B và globulin miễn dịch viêm gan B (Hepatitis B Immune Globulin – HBIG) đã ngăn chặn MTCT đến 90%, tuy nhiên vẫn còn khoảng 10% những trường hợp mà bộ đôi vaccine và HBIG vẫn chưa ngăn chặn được^[3]. Điều đó đòi hỏi cần phải có thêm biện pháp khác để hỗ trợ cho nhiệm vụ ngăn ngừa MTCT. Trong đó, liệu pháp kháng virus đã tỏ ra khá hiệu quả không những trong việc bảo vệ bản thân người mẹ mà còn ngăn ngừa MTCT. Tuy nhiên, việc dùng thuốc trong thai kỳ vốn là một vấn đề khá

nhạy cảm vì những lo ngại sẽ ảnh hưởng lên thai, đặc biệt là đối với những nhóm thuốc kháng virus này. Tuy nhiên, không phải tất cả những thai phụ nhiễm HBV đều phải sử dụng thuốc kháng virus khi mang thai. Vậy những trường hợp nào sẽ cần sử dụng thuốc kháng virus và với những thai phụ có chỉ định thì liệu những thuốc này có ảnh hưởng gì đến thai kỳ không?

CẦN ĐIỀU TRỊ KHÁNG VIRUS VIÊM GAN B TRONG THAI KỲ CHO NHỮNG TRƯỜNG HỢP NÀO?

Theo khuyến cáo của WHO năm 2020^[3] về việc sử dụng liệu pháp kháng virus trong thai kỳ, có hai nhóm trường hợp mà thai phụ cần đến liệu pháp kháng virus: nhóm 1 gồm những thai phụ có triệu chứng của xơ gan hoặc định lượng HBV DNA > 20.000 IU/mL + ALT cao kéo dài; nhóm 2 gồm thai phụ không có xơ gan nhưng có định lượng HBV DNA > 200.000 IU/mL ($5,3 \log_{10}$ IU/mL) hoặc HBeAg (+) (khi không có điều kiện thực hiện định lượng HBV DNA). Đối với những trường hợp nhóm 1, đây là chỉ định điều trị viêm gan B bằng thuốc kháng virus dài hạn theo khuyến cáo của WHO trong điều trị viêm gan B và đây cũng là chỉ định vừa nhằm bảo vệ sức khỏe cho người mẹ, vừa ngăn chặn MTCT. Đối với nhóm 2, thai phụ cần được dự phòng MTCT bằng thuốc kháng virus bắt đầu từ 28 tuần và kéo dài ít nhất đến lúc sinh. Đối với chỉ định nhóm 2, nhiều khuyến cáo của những hiệp hội khác cũng có những khuyến cáo tương tự (Bảng 1).

Bảng 1. Khuyến cáo của các hiệp hội để ngừa lây truyền từ mẹ sang con trên thai phụ nhiễm HBV^[4,5]

Hiệp hội	Ngưỡng HBV DNA	Thời điểm bắt đầu	Thời điểm ngừng thuốc	Thuốc
WHO (2020)	> 5,3 log ₁₀ IU/mL	28 tuần	Ít nhất đến lúc sinh	TDF
AASLD (2018)	> 2 x 10 ⁵ IU/mL	28 – 32 tuần	Lúc sinh đến 3 tháng	TDF
EASL (2017)	> 2 x 10 ⁵ IU/mL	24 – 28 tuần	12 tuần sau sinh	TDF
SMFM (2016)	> 6 – 8 log ₁₀ copies/mL	Tam cá nguyệt 3	...	TDF
APASL (2015)	> 6 – 7 log ₁₀ copies/mL	28 – 32 tuần	Lúc sinh	TDF LdT
CMA (2015)	> 2 x 10 ⁶ IU/mL	24 – 28 tuần	Lúc sinh	TDF LdT LAM
NICE (2013)	> 10 ⁷ IU/mL	Tam cá nguyệt 3	4 – 12 tuần sau sinh	TDF

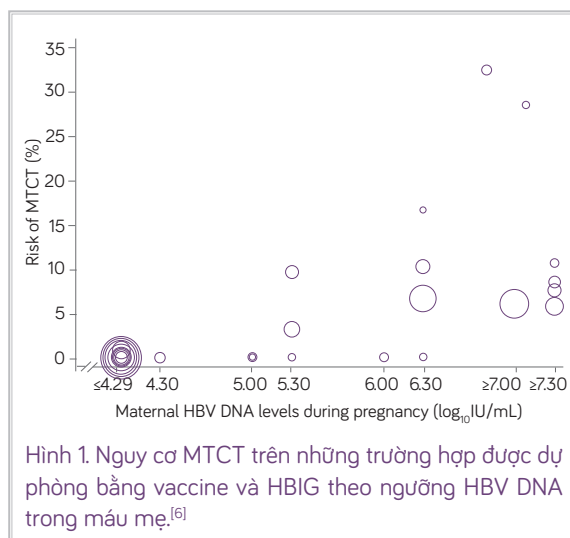
AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases - Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ; APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver - Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan châu Á - Thái Bình Dương; CMA: Chinese Medical Association - Hiệp hội Y học Trung Quốc; EASL: European Association for the Study of the Liver - Hiệp hội Nghiên cứu Gan châu Âu; LAM: lamivudine; LdT: telbivudine; NICE: National Institute for Health and Care Excellence - Viện Sức khỏe và Chăm sóc chất lượng cao Quốc gia; SMFM: Society for Maternal-Fetal Medicine - Hiệp hội Y học bào thai; TDF: tenofovir; WHO: World Health Organization - Tổ chức Y tế Thế giới. Lưu ý: 1 IU/mL ~ 5 copies/mL.

Những khuyến cáo trên đều khá thống nhất về ngưỡng HBV DNA (khoảng 200.000 IU/mL) mà ở đó thai phụ cần sử dụng thuốc kháng virus để ngăn ngừa MTCT. Tuy nhiên, để có kết quả định lượng HBV DNA, đòi hỏi phải thực hiện bằng real-time PCR (polymerase chain reaction). Đây là một xét nghiệm đòi hỏi kỹ thuật và chi phí cao hơn so với những xét nghiệm cơ bản khác của HBV, điều mà ở một số cơ sở không đủ điều kiện để thực hiện cũng như không thể đảm bảo được chất lượng của xét nghiệm^[3]. Để giải quyết vấn đề đó, HBeAg có thể là một giải pháp. HBeAg (Hepatitis B Envelope Antigen) là một kháng nguyên của virus viêm gan B, thông qua đó, cho biết virus đang hoạt động nhân lên và do đó có khả năng gây lây nhiễm cao. Hơn nữa, xét nghiệm HBeAg cũng là một xét nghiệm đơn giản và chi phí cũng thấp hơn so với định lượng HBV DNA, thích hợp cho những nơi không đủ điều kiện làm định lượng virus^[6]. Tuy là một marker tiềm năng nhưng vai trò của HBeAg trong việc quyết định đối tượng nào sẽ sử dụng thuốc kháng virus trong những khuyến cáo trước đây vẫn chưa được đề cập rõ ràng. Thực tế, khi sử dụng HBeAg, cũng có một vài trường hợp khó diễn giải kết quả, cụ thể khi HBeAg cho kết quả âm tính, ngoài ý nghĩa virus không hoạt động, mà còn có thể do HBV đã bị đột biến gen. Lúc này, kết quả HBV DNA lại cho một giá trị đáng tin cậy hơn về khả năng

hoạt động của virus. Vậy có thể dùng HBeAg để thay thế tạm thời cho HBV DNA để ra quyết định dự phòng bằng thuốc kháng virus trong thai kỳ được không? Một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp của Boucheron và cộng sự năm 2020^[6] trên 67 bài báo (66 nghiên cứu) đã khảo sát ngưỡng HBV DNA liên quan đến MTCT, từ đó đánh giá giá trị của HBeAg trong nhận diện những thai phụ cần sử dụng thuốc kháng virus để dự phòng MTCT. Trong xác định ngưỡng HBV DNA mà dự phòng bằng vaccine và HBIG không thể ngăn ngừa MTCT, 13 nghiên cứu bao gồm 4.198 cặp mẹ – con đã được khảo sát và cho thấy nguy cơ MTCT là thấp nhất khi tải lượng virus của người mẹ thấp hơn 5,3 log₁₀ IU/mL (< 200.000 IU/mL) với tỷ lệ lây truyền là 1/2.592 trẻ (chiếm 0,04%; KTC 95%, 0,00 – 0,25) (Hình 1). Bên cạnh đó, ta cũng nhận thấy rằng, nguy cơ MTCT cũng tăng đáng kể theo ngưỡng HBV DNA của người mẹ khi HBV DNA ≥ 5,3 log₁₀ IU/mL: 3,80% (KTC 95%, 0,25 – 10,07) với ngưỡng 5,30 – 6,29 log₁₀ IU/mL; 6,21% (2,20 – 11,63) với ngưỡng 6,30 – 7,29 log₁₀ IU/mL; và 8,29% (4,16 – 13,45) với ngưỡng ≥ 7,30 log₁₀ IU/mL. Mặt khác, với 41 nghiên cứu, tổng quan đã cho thấy độ chính xác của xét nghiệm HBeAg trong nhận diện những trường hợp có HBV DNA trên ngưỡng 5,3 log₁₀ IU/mL, kết quả cho độ nhạy là 88,25% (KTC 95%, 83,91 – 91,53) và độ đặc hiệu là 92,57%

(KTC 95%, 90,04 – 94,49%). Khi phân tích nhóm nhỏ, người ta cũng nhận thấy rằng độ nhạy và độ đặc hiệu này cũng bị ảnh hưởng bởi vùng dịch tễ và tuổi của người mẹ. Cụ thể, độ nhạy và độ đặc hiệu của HBeAg sẽ thấp hơn ở vùng phía Tây Thái Bình Dương so với ở châu Phi và châu Âu ($p < 0,0001$). Tương tự, HBeAg sẽ có độ nhạy cao hơn và độ đặc hiệu thấp hơn trong nhận diện những ca trên ngưỡng đối với những thai phụ có tuổi < 28 tuổi so với những thai phụ ≥ 28 tuổi ($p = 0,0173$). Ở khảo sát giá trị của HBeAg trong tiên đoán MTCT, khi phân tích hai biến số trên 24 đoàn hệ, kết quả cho thấy: trong 18 đoàn hệ mà trẻ sinh ra được chích cả vaccine và HBIG, độ nhạy của HBeAg là 99,51% (KTC 95%, 91,67 – 99,97) và độ đặc hiệu là 62,22% (KTC 95%, 55,24 – 68,72); trong 5 đoàn hệ mà trẻ sinh ra chỉ được chích vaccine, độ nhạy là 97,86% (KTC 95%, 41,78 – 99,97) và độ đặc hiệu là 78,42% (66,76 – 86,79). Khi thực hiện phân tích đơn biến cũng cho kết quả tương tự. Khi phân tích nhóm nhỏ, nghiên cứu cũng nhận thấy rằng độ nhạy và độ đặc hiệu của HBeAg cũng thay đổi theo tuổi mẹ. Cụ thể, độ nhạy và độ đặc hiệu của HBeAg là 100,0% (KTC 95%, 1,8 – 100,0) và 53,9% (KTC 95%, 44,4 – 63,2) cho thai phụ < 28 tuổi và độ nhạy là 96% (KTC 95%, 64,2 – 99,8) độ đặc hiệu 71,1% (KTC 95%, 62,9 – 78,3) cho nhóm ≥ 28 tuổi với $p = 0,0223$. Như vậy, kết quả nghiên cứu đã cho thấy với những thai phụ có HBV DNA $> 5,3 \log_{10}$ IU/mL, dù trẻ sinh ra được chích vaccine và HBIG đầy đủ thì vẫn có khả năng nhiễm HBV từ mẹ. Ngoài ra, nghiên cứu cũng cho thấy giá trị của xét nghiệm HBeAg cho độ chính xác khá cao trong dự đoán những thai phụ có HBV DNA trên ngưỡng, cũng như nhận diện những ca có khả năng MTCT. Mặc dù, độ chính xác HBeAg tuy khá cao nhưng giá trị này còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác (tuổi mẹ và vùng dịch tễ), nên vẫn chưa thể thay thế hoàn toàn chiến lược dự phòng hiện tại (dùng HBV DNA).

Dựa trên kết quả của tổng quan trên, khuyến cáo của WHO năm 2020 cũng khuyến cáo rằng



HBeAg dương tính vẫn có thể được xem là chỉ định của thuốc kháng virus để dự phòng cho thai phụ vào tam cá nguyệt 3, có thể thay thế cho định lượng HBV DNA khi những cơ sở không có khả năng định lượng tải lượng virus trong máu mẹ.

LIỆU PHÁP KHÁNG VIRUS TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B CHO PHỤ NỮ MANG THAI – LIỆU CÓ ẢNH HƯỞNG ĐẾN THAI?

Theo Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (U.S. Food and Drug Administration–FDA), có 3 loại thuốc kháng virus hay chất tương tự nucleoside/nucleotide (nucleos(t)ide analogues – NAs) trong điều trị viêm gan B được cho là an toàn khi dùng trong thai kỳ, bao gồm: lamivudine (LAM; phân nhóm C) và các thuốc được phân nhóm B là telbivudine (TBV) và tenofovir disoproxil fumarate (TDF)^[7]. Việc khuyến cáo nên sử dụng loại thuốc nào còn tùy thuộc vào hiệu quả, độ an toàn cũng như tỷ lệ kháng thuốc của từng loại NAs. Cụ thể, theo dữ liệu về tỷ lệ kháng thuốc của LAM là 14 – 32% sau 1 năm; 60 – 70% sau 5 năm và LAM có tỷ lệ kháng thuốc cao khi sử dụng lâu dài hay trên người có nồng độ virus trong máu cao. Đối với TBV, tỷ lệ kháng thuốc ở thuốc này thấp hơn LAM nhưng lại tăng đáng kể sau năm đầu tiên sử dụng với 2 – 5% trong năm đầu và con số này

tăng lên 11 – 25% sau 2 năm. Không giống với LAM và TBV, TDF lại cho thấy là một thuốc đầu tay trong điều trị viêm gan B, khi nhiều nghiên cứu lại cho thấy không ghi nhận kháng thuốc sau 6 năm sử dụng^[5]. Để đánh giá hiệu quả của NAs trong ngăn chặn MTCT cũng như những ảnh hưởng của chúng lên thai kỳ, một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp của Funk và cộng sự đã được thực hiện vào năm 2020^[8] trên 157 bài báo (129 nghiên cứu) bao gồm 33 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (Randomized Controlled Trial – RCT) và 96 nghiên cứu không phải RCT với 18.112 người mẹ nhiễm HBV và 17.582 trẻ được sinh ra từ những người mẹ này. Liệu dự phòng trong nghiên cứu tổng quan gồm: TDF 30 mg (19 nghiên cứu với 1.092 thai phụ và 1.072 trẻ), LAM 100 – 150 mg (40 nghiên cứu với 2.080 người mẹ và 2.007 trẻ), TBV 600 mg (83 nghiên cứu với 6.036 thai phụ và 5.971 trẻ). Thời điểm bắt đầu dự phòng MTCT bằng NAs giữa các nghiên cứu thành phần cũng có khác nhau, dao động từ 24 tuần đến 34 tuần và thời điểm kết thúc cũng khác biệt khi có thể kéo dài đến 8 tuần hậu sản. Kết quả cho thấy hiệu quả ngăn ngừa MTCT của TDF là OR 0,16 (KTC 95%, 0,09 – 0,25), LAM là OR 0,17 (KTC 95%, 0,13 – 0,22) và TBV là OR 0,10 (0,08 – 0,13). Hiệu quả ngăn ngừa này giữa các NAs không phụ thuộc vào loại thiết kế nghiên cứu (RCT hay không RCT), thời điểm bắt đầu sử dụng thuốc (< 28 tuần hay > 28 tuần), thời điểm dùng thuốc, tải lượng virus của người mẹ, tình trạng HBeAg hay phác đồ dự phòng cho trẻ (vaccine và/hoặc HBIG) với $p > 0,05$. Về thời điểm dùng thuốc, khi so sánh giữa việc dùng thuốc trước khi mang thai so với khi mang thai thì kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với OR 0,25 (KTC 95%, 0,04 – 1,54). Khi so sánh về việc dùng thuốc giữa các tam cá nguyệt trong thai kỳ, tác giả cũng nhận thấy rằng, nếu người mẹ được dùng thuốc vào tam cá nguyệt 2 thì sẽ giảm MTCT hiệu quả hơn khi dùng thuốc vào tam cá nguyệt 3 với OR 0,23; KTC

95%, 0,09 – 0,59; và trong phân tích post-hoc, kết quả cho thấy dù tải lượng virus trước khi dùng thuốc trong dân số là không có khác biệt (Standardised Mean Difference – SMD 0,01; KTC 95%, (-0,16) – 0,19) nhưng nếu thai phụ được bắt đầu dự phòng sớm từ tam cá nguyệt 2 thì sẽ giảm được tải lượng virus đáng kể khi so với việc bắt đầu dùng thuốc vào tam cá nguyệt 3. Về sự ảnh hưởng của thuốc kháng virus lên thai kỳ, đối với phía người mẹ, tác giả nhận thấy không có bằng chứng về việc những thuốc này có liên quan đến làm gia tăng tỷ lệ tử vong thai, băng huyết sau sinh hay những đợt bùng phát của viêm gan B với $p > 0,05$, bởi lẽ số ca xảy ra những biến chứng này cũng khá thấp so với dân số nghiên cứu. Tương tự về phía thai, nghiên cứu cũng cho thấy việc dùng thuốc không làm gia tăng tỷ lệ tử vong sơ sinh, sinh non hay dị tật bẩm sinh ở thai ($p > 0,05$). Như vậy, tổng quan đã cho thấy việc dự phòng MTCT bằng NAs cho hiệu quả dự phòng cao và hiện tại không có bằng chứng về việc những thuốc này ảnh hưởng đến kết cục thai kỳ. Tuy nhiên, về thời điểm dùng thuốc vẫn chưa được làm rõ do số lượng mẫu ít (4 nghiên cứu với 23 thai phụ). Vì vậy, cho đến thời điểm hiện tại, thời điểm phù hợp để dự phòng MTCT trên thai phụ mắc HBV vẫn còn chưa thống nhất. Trong hầu hết khuyến cáo, TDF vẫn là thuốc lựa chọn đầu tay và thời điểm bắt đầu thường là cuối tam cá nguyệt 2 và đầu tam cá nguyệt 3 (khoảng 28 tuần) (Bảng 1).

Trong một số trường hợp, người mẹ nhiễm HBV đã phải dùng thuốc kháng virus một thời gian dài trước khi mang thai vì mục đích giảm những đợt bùng phát viêm gan B và để giảm nguy cơ tiến triển thành xơ gan, ung thư gan và tử vong. Vậy việc tiếp tục uống thuốc kháng virus kể từ đầu thai kỳ sẽ có ảnh hưởng gì trên thai kỳ hay không? Bởi lẽ việc dùng thuốc sẽ dễ dẫn đến những đợt bùng phát viêm gan, gây ảnh hưởng đến tính mạng của người phụ nữ. Vậy những thai phụ này có nên tiếp tục uống thuốc trong thai kỳ hay phải dừng một thời gian? Một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu, đa trung tâm do

Pan và cộng sự^[9] vào năm 2020 trên 136 phụ nữ mắc HBV mạn tính (> 6 tháng) nhằm trả lời câu hỏi trên. 136 người phụ nữ tham gia nghiên cứu sẽ được chia vào 4 nhóm như sau: nhóm A: những bệnh nhân sẽ được uống 300 mg TDF hoặc 600 mg TBV mỗi ngày một lần (do men gan tăng) và khi men gan của họ trở về bình thường trước khi mang thai, họ sẽ vẫn tiếp tục dùng thuốc trong suốt thai kỳ; nhóm B và C bao gồm những thai phụ có men gan bất thường ở giai đoạn sớm (trước 24 tuần) và giai đoạn muộn (sau 24 tuần), sau đó những người phụ nữ này cũng sẽ được uống 300 mg TDF/600 mg TBV 1 lần/ngày; nhóm D là nhóm thai phụ có HBV DNA cao ($\geq 10^6$ IU/mL) và chức năng gan bình thường, đồng thời những thai phụ này có chỉ định dự phòng MTCT bằng 300 mg TDF/600 mg TBV 1 lần/ngày trong suốt giai đoạn muộn của thai kỳ. Kết quả nghiên cứu cho thấy những thai phụ trong nhóm A có tải lượng virus lúc sinh thấp hơn so với 3 nhóm còn lại ($< 2 \log_{10}$ IU/mL so với $2,4 \pm 1,2$; $3,3 \pm 1,1$ và $3,3 \pm 0,9$; $p = 0,008$) và men gan ALT cũng thấp hơn ($14,3 \pm 4,9$ so với $29,4 \pm 16,8$; $35,3 \pm 28,5$ và $22,7 \pm 30,4$; $p = 0,030$). Tuy nhiên, ta nhận thấy rằng tải lượng virus và men gan ALT của nhóm A lúc nhận vào nghiên cứu cũng vốn đã thấp hơn so với 3 nhóm còn lại ($p = 0,002$ và $p < 0,0001$). Về kết cục thai kỳ về phía người mẹ, không có sự khác biệt về tuổi thai lúc sinh, tỷ lệ mổ lấy thai, tăng huyết áp thai kỳ, đái tháo đường thai kỳ, băng huyết sau sinh, sinh non, vỡ ối non giữa các nhóm A, B, C và D với $p > 0,05$. Tương tự về những ảnh hưởng về phía thai, cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm về cân nặng lúc sinh, dị tật bẩm sinh, sinh non, điểm Apgar hay tử vong sơ sinh với $p > 0,05$. Như vậy, kết quả nghiên cứu đã cho thấy việc tiếp tục dùng thuốc trong suốt quá trình mang thai không gây ảnh hưởng đến kết cục thai kỳ, về cả mẹ và thai.

Vậy, ở thời điểm hiện tại, với những chứng cứ đã có, việc thai phụ dùng thuốc kháng virus NAs trong thai kỳ với mục đích kiểm soát tình trạng

viêm gan B hay để dự phòng MTCT đều không gây ảnh hưởng đến thai kỳ hiện tại và thậm chí còn góp phần làm giảm tỷ lệ nhiễm HBV thứ phát ở trẻ sơ sinh. Với mục đích dự phòng, thời điểm dùng thuốc thích hợp vẫn chưa rõ ràng, dao động từ khoảng 24 – 32 tuần thai kỳ và TDF là thuốc được lựa chọn đầu tay trong các khuyến cáo hiện tại.

TÓM LẠI

Viêm gan siêu vi B là một bệnh lý khá phổ biến trong dân số, đặc biệt Việt Nam lại là vùng dịch tễ của bệnh. Phần lớn những ca nhiễm đều thuộc vào trường hợp nhiễm thứ phát do MTCT. Với chiến lược dự phòng MTCT bằng vaccine và HBIG đã bảo vệ được khoảng 90% trường hợp và 10% còn lại sẽ thể hiện vai trò của thuốc kháng virus NAs. Với những bằng chứng hiện tại cho thấy, sử dụng thuốc kháng virus khi mang thai không gây những kết cục xấu cho thai kỳ, trên cả mẹ và thai. Vì vậy, những thai phụ khi đủ chỉ định (HBV DNA $> 5,3 \log_{10}$ IU/mL hay > 200.000 IU/mL hoặc HBeAg (+) hoặc xơ gan) nên được sử dụng thuốc kháng virus để ngăn ngừa MTCT. Theo khuyến cáo hiện tại, những thai phụ này nên được dự phòng bằng TDF (đầu tay) bắt đầu từ 28 tuần và sử dụng kéo dài cho đến lúc sinh. Hơn nữa, nếu thai phụ đã uống NAs trước khi mang thai để kiểm soát bệnh thì việc tiếp tục sử dụng cũng không gây thêm những bất lợi nào trong thai kỳ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Organization WH. Global hepatitis report 2017: World Health Organization; 2017.
2. Miyakawa M, Yoshida L-M, Nguyen H-AT, Takahashi K, Le TH, Yasunami M, et al. Hepatitis B virus infection among pregnant mothers and children after the introduction of the universal vaccination program in Central Vietnam. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-11.
3. Organization WH. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy; web annex A: systematic review of the efficacy and safety of antiviral therapy during pregnancy. 2020.
4. Hou J, Cui F, Ding Y, Dou X, Duan Z, Han G, et al. Management algorithm for interrupting mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(10):1929-36. e1.
5. Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS, Medicine Sfm-F. # 38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(1):6-14.
6. Boucheron P, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Funk AL, Lunel-Fabiani F, et al. Accuracy of HBeAg to identify pregnant women at risk of transmitting hepatitis B virus to their neonates: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;21(1):85-96.
7. Joshi SS, Coffin CS. Hepatitis B and pregnancy: virologic and immunologic characteristics. *Hepatology communications*. 2020;4(2):157-71.
8. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, van Holten J, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;21(1):70-84.
9. Pan X, Chen J, Zhou L, Ou X, He F, Liu Y, et al. Efficacy and safety of continuous antiviral therapy from preconception to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-8.