

CẬP NHẬT XỬ TRÍ NHIỄM VIRUS VIÊM GAN B Ở PHỤ NỮ MANG THAI

I. GIỚI THIỆU

Viêm gan B mạn tính là một căn bệnh trên toàn thế giới, gây gánh nặng đáng kể cho hệ thống chăm sóc sức khỏe. Mặc dù các chương trình tiêm chủng phổ cập đã làm giảm tỷ lệ lây truyền bệnh viêm gan B nói chung, nhưng thật không may, vẫn còn nhiều khu vực trên thế giới không thực hiện tiêm chủng vắc xin phòng bệnh viêm gan B.

Ngoài ra, sự lây truyền theo chiều dọc của bệnh viêm gan B vẫn tồn tại như một mối quan tâm lớn. Điều trị viêm gan B cho bệnh nhân mang thai đòi hỏi phải đánh giá kỹ lưỡng diễn biến của bệnh và theo dõi chặt chẽ các đợt bùng phát, bất kể khởi phát của liệu pháp kháng vi-rút. Trong bài này sẽ thảo luận về các chiến lược hiện tại và cấp cứu nhằm giảm tỷ lệ lây truyền viêm gan B từ mẹ bầu sang trẻ sơ sinh và chúng tôi xem xét các hướng dẫn cập nhật liên quan đến quản lý bệnh gan ở phụ nữ mang thai bị viêm gan B.

Con số đáng kinh ngạc 2 tỷ người bị nhiễm vi rút viêm gan B (HBV) trên toàn thế giới. Theo ước tính toàn cầu mới nhất, 350-400 triệu người trong số đó bị nhiễm vi-rút mạn tính.¹ Gánh nặng của bệnh viêm gan B mạn tính chỉ riêng ở Hoa Kỳ được ước tính là từ 550.000 đến 2 triệu,² trong số đó lên đến 80% Bệnh nhân là người ngoại quốc.³ Nhiễm viêm gan B mạn tính là nguyên nhân hàng đầu của bệnh gan trên toàn thế giới, với 20% bệnh nhân có nguy cơ bị các biến chứng khác bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan và xơ gan.⁴

Mặc dù đã có vắc-xin an toàn và hiệu quả, hàng năm trên thế giới có 50 triệu ca mới được chẩn đoán.⁵ Tuy nhiên, phần lớn các ca chẩn đoán mới được phân loại là lây truyền từ mẹ sang con (MTCT), đặc biệt là ở những vùng có tỷ lệ lưu hành bệnh cao.⁶ Ở Hoa Kỳ, HBV thường lây truyền qua quan hệ tình dục hoặc sử dụng ma túy qua đường tĩnh mạch,⁷ nhưng hơn 25.000 trẻ sơ sinh hàng năm có nguy cơ lây truyền theo chiều dọc.⁸ Khó khăn để loại trừ lây truyền HBV cho con là việc sử dụng không đầy đủ vaccin viêm gan B và globulin miễn dịch HBV (HBIG), cũng như việc điều trị dự phòng miễn dịch thất bại. Dữ liệu mới nổi đã xác định mối liên quan giữa mức tải lượng vi rút HBV cao ở người mẹ và tăng nguy cơ MTCT.^{9,10} Các hướng dẫn hiện hành khuyến nghị bắt đầu điều trị dựa trên giai đoạn bệnh, được xác định bởi tải lượng virus HBV, tình trạng huyết thanh và mức độ tổn thương gan. Các lựa chọn điều trị bao gồm các chất

tương tự nucleos (t) và interferon đường uống.¹¹ Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ là một thách thức đặc biệt đối với các bác sĩ lâm sàng, người phải hỗ trợ tư vấn thích hợp để đảm bảo việc điều trị an toàn cho bà mẹ trong thời kỳ mang thai và giai đoạn sau sinh.

II. CÁC GIAI ĐOẠN CỦA HBV

Nguy cơ phát triển nhiễm HBV mạn tính tỷ lệ nghịch với tuổi tiếp xúc. Trẻ sơ sinh tiếp xúc với HBV tiến triển thành nhiễm trùng mạn tính trong 90% trường hợp, trong khi trẻ mới biết đi và trẻ nhỏ sạch virus chỉ trong 50% trường hợp.¹² Tuy nhiên, nhiễm trùng ở người lớn chỉ có 5% tỷ lệ tiến triển bệnh mạn tính. Ở người lớn, tiếp xúc với viêm gan B thường biểu hiện với một hội chứng cấp tính và sự thanh thải virus phổ biến hơn.

Một cơ chế có thể xảy ra đối với hiện tượng liên quan đến tuổi tác này đã được Publicover và các đồng nghiệp quy định¹³ dựa trên những phát hiện của họ từ một nghiên cứu sử dụng mô hình chuột nhiễm HBV. Các nhà nghiên cứu giải thích rằng vì CXCL13, một tế bào lympho B liên quan đến sự phát triển lympho và trafficking, được biểu hiện theo cách phụ thuộc vào độ tuổi ở cả chuột trưởng thành và đại thực bào gan người, sự biểu hiện của nó có thể liên quan đến việc thúc đẩy phản ứng miễn dịch để kiểm soát vi rút.¹³ Với những phát hiện này, phụ nữ mang thai mắc HBV mạn tính là đối tượng quan trọng cần nhắm mục tiêu để giảm gánh nặng tổng thể của việc nhiễm HBV trên toàn thế giới. Viêm gan B mạn tính tiến triển qua bốn giai đoạn (Bảng 1). Sự thay đổi trong khoảng thời gian pha và

BẢNG 1. ĐẶC ĐIỂM CÁC PHASE CỦA NHIỄM HBV

Phase	HbeAg	HBV DNA	ALT	Mô học gan	Chỉ định điều trị
Dung nạp miễn dịch	(+)	Tăng >200.000IU/mL	Bình thường	Viêm và xơ tối thiểu	Không
Hoạt động miễn dịch HbeAg(+)	(+)	>20.000 IU/mL	Tăng > 2*ULN	Viêm hoặc xơ trung bình—nặng	Có
Nhiễm HBV không hoạt động	(-)	Thấp hoặc không phát hiện	Bình thường	Viêm tối thiểu, xơ thay đổi	Không

Tái hoạt động HBeAg âm tính	(-)	Tăng >2.000 IU/mL	Tăng	Viêm hoặc xơ trung bình—nặng	Có
-----------------------------	-----	-------------------	------	------------------------------	----

tần suất dao động giữa các giai đoạn nhiễm trùng có thể dẫn đến khó xác định tình trạng bệnh của bệnh nhân. Trong khi sự dung nạp miễn dịch là dấu hiệu của giai đoạn đầu tiên của bệnh, giai đoạn thứ hai được đặc trưng bởi hoạt động miễn dịch hoặc thanh thải vi rút. Trong giai đoạn thứ ba, vật chủ chuyển sang trạng thái mang mầm bệnh không hoạt động, và trong giai đoạn thứ tư, bệnh viêm gan B được kích hoạt trở lại. Bệnh nhân trong giai đoạn dung nạp miễn dịch có xu hướng trẻ hơn, và thường bị nhiễm bệnh trong giai đoạn chu sinh. Trong giai đoạn này, có rất ít phản ứng miễn dịch tăng lên chống lại vi rút, tải lượng vi rút rất cao, mức alanin aminotransferase (ALT) bình thường và ít viêm (như được thấy trên sinh thiết gan). Cơ chế của virus dẫn đến trạng thái dung nạp miễn dịch vẫn chưa được hiểu rõ nhưng có thể liên quan đến phản ứng của tế bào T không đầy đủ.¹⁴

Nhiễm trùng bào thai một phần được cho là thứ phát sau sự cảm ứng kháng nguyên e-kháng nguyên (HBeAg) của mẹ qua nhau thai của sự không dung nạp tế bào T với kháng nguyên lõi HBV và với HBeAg ở trẻ sơ sinh.¹⁵ Vì trẻ sơ sinh thiếu kháng thể IgM đối với kháng nguyên lõi B (HBcAg), chúng không thể tạo ra phản ứng sơ cấp.¹⁶ Dấu hiệu bắt đầu giai đoạn hoạt động miễn dịch bao gồm mức ALT tăng cao, HBeAg dương tính, tải lượng virus dao động và viêm (như được thấy trên sinh thiết gan). Giai đoạn này có thể tiếp tục trong nhiều tuần hoặc vài năm. Nếu đáp ứng miễn dịch có thể loại bỏ HBeAg và phát triển một kháng thể tương ứng, thì bệnh nhân đã chuyển sang trạng thái mang mầm bệnh không hoạt động. Tuy nhiên, nếu HBeAg không được loại bỏ, thì bệnh nhân có thể bị tổn thương gan liên tục. Bắt đầu điều trị bằng thuốc chống vi rút được khuyến cáo để ngăn chặn sự tiến triển của nhiễm HBV thành các bệnh gan, với mục tiêu lâu dài là giảm kháng nguyên bề mặt (HBsAg) của viêm gan B xuống mức không thể phát hiện hoặc loại trừ được.

Điều quan trọng cần lưu ý là điều trị HBV bằng thuốc kháng vi-rút làm giảm xơ hóa gan, nhưng không loại bỏ hoàn toàn nguy cơ phát triển ung thư gan. Do đó, nên theo dõi liên tục ung thư biểu mô tế bào gan trong một khoảng thời gian không xác định.⁵ Chuyển sang giai đoạn người mang thể không hoạt động được đặc trưng bởi sự thanh thải của HBeAg và sự phát triển của kháng thể tương ứng. Trong giai đoạn này, nồng độ HBV DNA của HBV thấp và mức ALT bình thường, do hoạt động miễn dịch giảm. Mức độ mô học gan bất thường phụ thuộc vào mức độ tổn thương xảy ra trong giai đoạn hoạt động miễn dịch. Giai đoạn mang virus thể không hoạt động cho phép chẩn đoán thuận lợi trong

trường hợp không có tổn thương gan trước đó. Ngoài ra, bệnh nhân có thể cải thiện mô học và chấm dứt sự tiến triển của bệnh. Nên theo dõi chặt chẽ trong giai đoạn này, mặc dù bệnh nhân được coi là có nguy cơ tiến triển bệnh thấp. Thật vậy, một nghiên cứu gần đây, trong đó 146 người mang mầm bệnh không hoạt động đã được theo dõi trong hơn 2 thập kỷ, 29% cho thấy mức ALT tăng trên mức bình thường, trong khi một bệnh nhân duy nhất bị kích hoạt lại tự phát mặc dù trạng thái HBeAg âm tính và hai bệnh nhân phát triển ung thư biểu mô tế bào gan.¹⁷

Mặc dù thanh thải HBsAg rất hiếm trong giai đoạn này, nhưng 0,5% những người bị viêm gan B mạn tính không hoạt động hàng năm sẽ tự đào thải HBsAg, do đó được xếp vào tình trạng “chữa khỏi”. Tuy nhiên, những bệnh nhân này vẫn có nguy cơ tiến triển bệnh gan, đặc biệt nếu quá trình thanh thải xảy ra muộn trong cuộc đời. Đáp ứng miễn dịch kéo dài được cho là có thể cho phép tiến triển bệnh gan.¹⁸ Một số ít bệnh nhân đạt được thanh thải HBsAg trong huyết thanh sẽ có virus huyết được phát hiện thoáng qua. Tuy nhiên, nếu sự thanh thải HBsAg xảy ra, bệnh nhân đã giảm nguy cơ mất bù của gan và cơ hội sống sót cao hơn.

Những lợi ích này không phụ thuộc vào phương thức thanh thải huyết thanh.¹⁹ Có tới 80% bệnh nhân đạt được chuyển đổi huyết thanh HBeAg tự phát sẽ vẫn ở giai đoạn không hoạt động, trong khi 20% còn lại chuyển đổi tự phát về tình trạng dương tính với HBeAg. Nam giới, các cá thể bị nhiễm kiểu gen C và các cá nhân trên 40 tuổi có nguy cơ cao nhất trở lại tình trạng dương tính với HBeAg.⁵ Có thể sự tái hoạt của vi rút xảy ra ngay cả sau nhiều năm vi rút ở trạng thái tĩnh lặng. Trong trường hợp này, như trong trạng thái mang không hoạt động, HBeAg không có. Điều này là do tiền lỗi chiếm ưu thế ngưng codon giúp loại bỏ kháng nguyên e kiểu hoang dã.²⁰ Bệnh nhân với kiểu nhiễm này sẽ có nguy cơ cao tiến triển bệnh gan so với những người nhiễm có HbeAg dương tính.¹⁹ Phân biệt giữa người mang virus không hoạt động và bệnh nhân HBeAg âm tính hoạt động mãn tính là khó. Tuy nhiên, mức độ HBsAg có thể giúp xác định người mang không hoạt động, vì chúng có xu hướng thấp hơn so với người mang hoạt động mãn tính.²¹

III. CHĂM SÓC PHỤ NỮ ĐANG ĐỘ TUỔI SINH ĐẸ

Quyết định bắt đầu điều trị ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ phải cân nhắc giữa nguy cơ tiến triển bệnh gan, lo ngại về lây truyền dọc và tăng nguy cơ bùng phát chu sinh với các tác dụng phụ của thuốc có thể xảy ra và kết cục bất lợi cho thai nhi. Thông thường, phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không phải là ứng cử viên cho

liệu pháp kháng vi-rút do giai đoạn đầu của bệnh HBV. Tuy nhiên, những bệnh nhân có lượng virus trong máu cao như vậy có thể được hưởng lợi từ điều trị kháng vi-rút khi dự định mang thai vì nó làm giảm nguy cơ lây truyền chu sinh. Nếu một phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ mắc HBV mạn tính và không mang thai, mục đích của việc quản lý là xác định mức độ nghiêm trọng của bệnh, như ở bất kỳ bệnh nhân nào khác. Điều này được thực hiện bằng cách đánh giá mức độ HBV DNA và tình trạng HBeAg, và bằng cách đánh giá sự hiện diện và mức độ tổn thương gan bằng cách đo mức độ ALT và / hoặc điều tra mô học gan. Thông thường phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không bị viêm hoạt động. Do đó, các hướng dẫn thực hành AASLD không khuyến nghị bắt đầu điều trị kháng vi-rút.⁵

Tương tự, các hướng dẫn đồng tình rằng phụ nữ bị HBV mạn tính đang có kế hoạch thụ thai không nên bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi-rút do lo ngại về việc thai nhi tiếp xúc với các loại thuốc này trong thời kỳ đầu mang thai và ảnh hưởng của chúng đối với hình thành cơ quan. Tuy nhiên, những bệnh nhân bị tổn thương gan đáng kể, bao gồm cả xơ hóa và xơ gan, nên được điều trị và / hoặc tiếp tục chế độ điều trị bằng thuốc kháng vi-rút để ngăn ngừa bùng phát khi mang thai. Pegylated-interferon là liệu trình điều trị hữu hạn duy nhất có sẵn cho nhiễm trùng viêm gan B mạn tính. Đây có thể là một lựa chọn tốt cho những phụ nữ muốn thụ thai và sẵn sàng đợi 18 tháng (bao gồm 12 tháng điều trị, sau đó là 6 tháng để đánh giá phản ứng) trước khi thụ thai. Trong số các liệu pháp hiện có, việc tiêm interferon dẫn đến tỷ lệ thuyên giảm lâm sàng và chuyển đổi huyết thanh HBeAg cao hơn so với các thuốc kháng vi-rút đường uống.²² Phụ nữ đã bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi-rút và sau đó có thai cần thảo luận cẩn thận về nguy cơ của việc ngừng thuốc kháng vi-rút đối với thai nhi tiếp xúc. Bệnh nhân xơ gan có nguy cơ cao nhất bị mất bù HBV trong thời kỳ chu sinh. Một đánh giá hồi cứu gần 400 bà mẹ bị xơ gan liên quan đến HBV cho thấy 15% bị bùng phát nặng khi mang thai và cho thấy nguy cơ tử vong mẹ là 1,8% và nguy cơ tử vong thai nhi là 5,2%.²³

Trong một loạt trường hợp khác liên quan đến 12 phụ nữ, người ta thấy rằng sự bùng phát trở lại của vi-rút xảy ra ở 8 bệnh nhân và 6 bệnh nhân đã tăng mức ALT gấp 5 lần sau khi ngừng điều trị trong thời kỳ mang thai.²⁴ Tất cả các bệnh nhân sau đó đều hồi phục, nhưng những phát hiện này đã nhấn mạnh những hậu quả tiềm ẩn của việc ngừng dùng thuốc ở một bệnh nhân đang mang thai. Do đó, khuyến cáo nên tiếp tục điều trị kháng vi-rút ở phụ nữ mang thai bị xơ gan mất bù.

IV.GIẢM LÂY TRUYỀN MẸ - CON

1.Mang thai và bệnh gan liên quan đến HBV

Nhiễm riêng một loại viêm gan B mạn tính không ảnh hưởng xấu đến tỷ lệ sinh sản hoặc kết quả thai nhi.²⁵ Tuy nhiên, phụ nữ bị xơ gan mất bù do nhiễm HBV bị suy giảm khả năng sinh sản do mất cân bằng nội tiết tố và có nguy cơ tử vong mẹ và chu sinh, Tăng huyết áp thai kỳ, sẩy thai, sinh non và hạn chế sự phát triển của bào thai.^{26,27} Ngược lại, bản thân việc mang thai không ảnh hưởng trực tiếp đến bệnh gan liên quan đến HBV. Mặc dù sự thay đổi nồng độ hormone trong thai kỳ có thể liên quan đến các đợt bùng phát cấp tính do thay đổi tải lượng virus và nồng độ men gan.²⁵

2. Khám sàng lọc Bệnh nhân mang thai

Đại hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ khuyến cáo rằng mọi bệnh nhân mang thai đều phải khám sàng lọc HBV. Nên đo nồng độ HBsAg và kháng thể bề mặt vào lần khám tiền sản sớm nhất.²⁸ Nếu kết quả xét nghiệm cho thấy tiêu cực của cả hai, thì nên tiêm một loạt vắc xin phòng ngừa HBV cho những người có nguy cơ cao. Nếu xét nghiệm HBsAg cho thấy dương tính, thì bác sĩ lâm sàng nên xác nhận nhiễm trùng với đo định lượng HBV DNA ở thời điểm ban đầu và ở tuần thứ 28, cùng với tình trạng HBeAg và mức ALT. Các cá nhân có quan hệ tình dục và các thành viên trong gia đình của phụ nữ mang thai HBsAg dương tính cũng nên được sàng lọc.

ACOG khuyến nghị chuyển đến bác sĩ chuyên khoa ngay lập tức nếu tải lượng virus > 20.000 IU / mL, ALT > 19 IU / mL hoặc HBeAg dương tính.^{28,29} Nếu các tiêu chí này không được đáp ứng, có thể chuyển viện sau sinh. Nếu tải lượng vi rút của bệnh nhân > 1 triệu copies (200.000 IU / mL), thì nên xem xét điều trị kháng vi rút ở tuần thứ 32. Nếu tải lượng vi rút < 200.000 IU / mL, không khuyến cáo điều trị kháng vi rút trừ khi phụ nữ mang thai có bệnh gan đang hoạt động. Tất cả trẻ sơ sinh đều cần chủng ngừa HBV và HBIG trong vòng 12 giờ sau khi sinh. Sự chậm trễ trong việc dự phòng miễn dịch chủ động thụ động cũng có thể dẫn đến việc truyền virus cho thai nhi. Hình 1 tóm tắt các khuyến nghị này.

3. Giảm thiểu MTCT

Mục tiêu chính của liệu pháp kháng vi-rút ở bệnh nhân mang thai là giảm tỷ lệ lây truyền dọc. Dự phòng miễn dịch bằng cách tiêm vắc xin HBIG và HBV ngay sau khi sinh để ngăn ngừa MTCT ở những bà mẹ có HBsAg dương tính. Thật không may, phương thức này không ngăn chặn được sự lây truyền ở 30% trẻ em.²⁵ Zou và cộng sự³⁰ đã nghiên cứu một nhóm lớn gồm 1043 bà mẹ và phát hiện ra mối tương quan giữa nồng độ HBV DNA của mẹ và sự thất bại trong dự phòng miễn dịch cho thấy mức HBV DNA của mẹ trước khi sinh > 6 log₁₀ copies / mL có liên quan đến việc giảm hiệu quả dự phòng. Bai et al³¹ đã

chứng thực phát hiện này bằng cách chỉ ra rằng sự lây truyền trong tử cung có thể là do HBV vượt qua hàng rào nhau thai, theo kết quả nhuộm HBV dương tính trên mô nhau thai ở những bà mẹ có tải lượng virus cao. Ngược lại, lây truyền sau sinh rất hiếm và hiện không phải là mục tiêu phòng ngừa. Trong dân số nói chung, các thuốc kháng vi-rút có hàng rào kháng thuốc cao (tức là tenofovir và entecavir) vẫn là liệu pháp đường uống hàng đầu (Bảng 2). Các tác nhân kháng vi-rút có tính an toàn tuyệt vời nhưng hàng rào kháng thuốc thấp hơn (tức là lamivudine và telbivudine) có thể dẫn đến đề kháng chéo với các tác nhân khác. Trong số các thuốc uống nucleos (t) ide hiện có, dữ liệu có sẵn về việc sử dụng tenofovir, lamivudine và telbivudine trong thai kỳ; ngược lại, có một số dữ liệu hạn chế về việc sử dụng entecavir và adefovir trong thai kỳ và chúng hiện không được khuyến cáo trong dân số này. Dựa trên dữ liệu có sẵn từ CDC và Sở đăng ký các bà mẹ nhiễm HIV, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ các kết cục bất lợi nếu sử dụng thuốc điều trị HBV trong ba tháng đầu so với sau đó của thai kỳ.³² Nguy cơ tiếp tục một liệu pháp kháng vi-rút trước khi mang thai có vẻ thấp, và được khuyến cáo ở những bệnh nhân bị xơ hóa hoặc bệnh gan mất bù để ngăn ngừa bùng phát. Nếu lo ngại về việc thai nhi bị phơi nhiễm kéo dài ở những người không mắc bệnh tiến triển, có thể ngừng điều trị miễn là duy trì theo dõi chặt chẽ. Tất cả các tác nhân nucleos (t) Ide qua đường miệng đều ức chế các polymerase DNA của HBV, nhưng cũng cản trở quá trình sao chép DNA của ty thể, có thể dẫn đến nhiễm axit lactic.¹⁹ Người ta còn biết rất ít về tác dụng cụ thể của độc tính ty thể ở thai nhi đang phát triển trong quá trình hình thành cơ quan của tam cá nguyệt đầu tiên. Việc đưa ra quyết định chung và thảo luận liên tục với bệnh nhân về nguy cơ đối với thai nhi so với nguy cơ liên quan đến mất bù gan của người mẹ là rất quan trọng để quản lý hiệu quả dân số này.

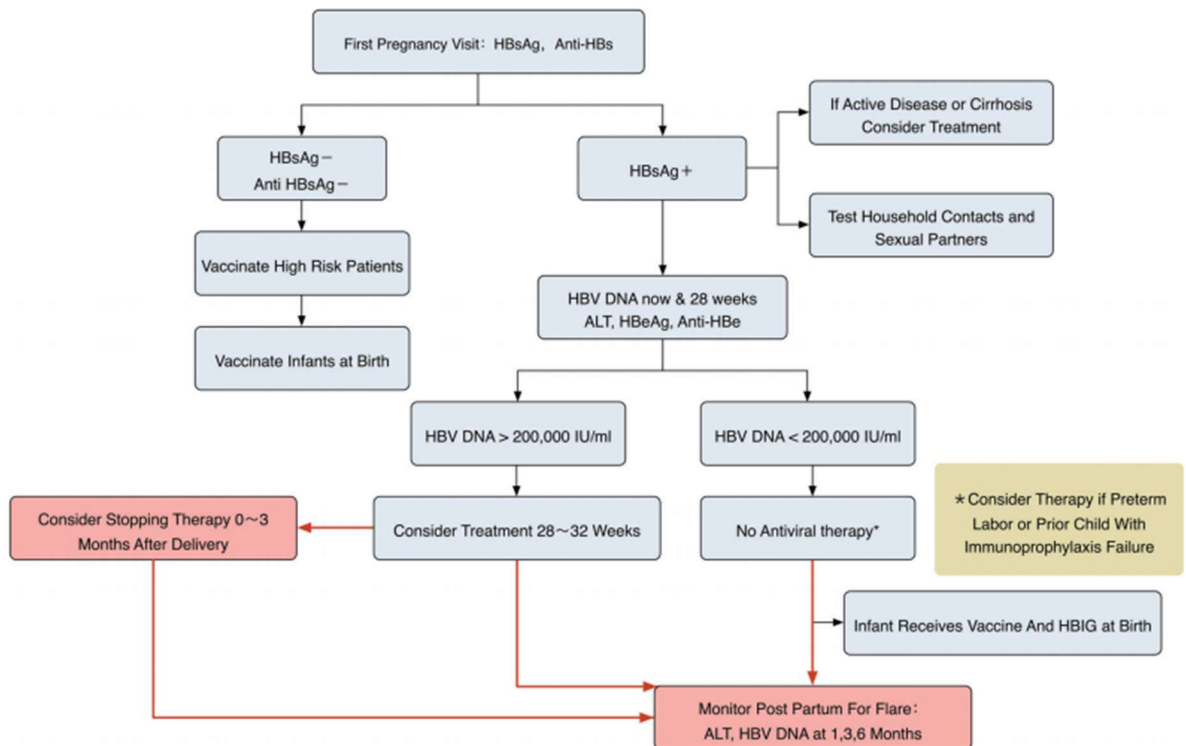


Fig. 1. Suggested management of HBV in pregnant patients. Adapted from AASLD⁵, ACOG²⁸ and Pan *et al*²⁵. Abbreviations: Anti-HBsAg, antibody to hepatitis B surface antigen; ALT, alanine aminotransferase; DNA, deoxyribonucleic acid; HBIG, hepatitis B immunoglobulin; HBsAg, hepatitis B surface antigen.

Hình 1. Đề nghị quản lý phụ nữ mang thai nhiễm HBV

Bảng 2: Các lựa chọn điều trị đối với HBV mãn tính trong thai kỳ

Thuốc và Liều lượng	Chỉ định	Phân nhóm Thai kỳ	Tác dụng phụ tiềm ẩn	Nguy cơ kháng thuốc
Peg-IFN 2a 180 mg / tuần (Liệu pháp hữu hạn có thể sử dụng trước khi thụ thai)	HBV (HBeAg dương tính hoặc - âm tính), sự nhân lên của virus, viêm gan	C†	Các triệu chứng giống như cúm, mệt mỏi, trầm cảm, cytopenias, Rối loạn tự miễn dịch	Thấp
Lamivudine 100mg/d	HBV mãn tính với sự nhân lên của virus và viêm gan	C†	Viêm tụy, nhiễm toan lactic	Cao
Telbivudine 600mg/d	HBV mãn tính với sự nhân lên của vi rút, viêm nhiễm siêu vi hoặc mô học hoạt động	B**	Bệnh cơ, tăng creatinin kinase, nhiễm toan lactic	Trung bình
Entecavir 0.5-1mg/d	HBV mãn tính với sự nhân lên hoạt động của virus	C†	nhiễm toan lactic	thấp ở bệnh nhân không có HBV
Adefovir 10mg/d	HBV mãn tính	C†	suy thận cấp, hội chứng Fancony, đái tháo nhạt do thận, nhiễm toan lactic	Trung bình
Tenofovir 300mg/d	HBV mãn tính	B**	Bệnh thận , hội chứng Fancony, nhuyễn xương, nhiễm toan lactic	thấp

**** Các nghiên cứu về sinh sản trên động vật cho thấy có ảnh hưởng xấu đến thai nhi và không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở người, nhưng những lợi ích tiềm năng có thể đảm bảo sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai bất chấp những rủi ro tiềm ẩn.**

z Các nghiên cứu về sinh sản trên động vật đã không chứng minh được nguy cơ đối với thai nhi và không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát ở phụ nữ mang thai.

Viết tắt: HBeAg, kháng nguyên e viêm gan B; HBV, virus viêm gan B; Peg-IFN 2a, pegylated-interferon 2a.

Các hướng dẫn của Trường ĐH chuyên Khoa Tiêu hóa Hoa Kỳ (ACG) và AASLD đều khuyến cáo đặc biệt nên bắt đầu sử dụng thuốc kháng vi-rút ở những bệnh nhân có lượng vi-rút cao ở tuổi thai 28–32 tuần để giảm MTCT. Tenofovir và telbivudine vẫn là liệu pháp đầu tay. Một thử nghiệm tiền cứu gần đây đã xem xét tỷ lệ lây truyền chu sinh ở những bà mẹ có virus huyết cao (HBV DNA > 10⁷ log copies / mL), những người được sử dụng telbivudine với liều 600 mg / ngày bắt đầu từ 20–32 tuần tuổi thai so với những người không được điều trị; dự phòng miễn dịch tiêu chuẩn đã được thực hiện cho tất cả con cái. Tải lượng vi rút trung bình của nhóm điều trị trước khi sinh đã giảm đáng

kể và không phát hiện thấy sự lây truyền qua đường thai nhi sau đó. Tuy nhiên, 8% trong nhóm đối chứng (7 trên 88) đã truyền vi rút cho trẻ sơ sinh của họ. Tỷ lệ biến chứng chu sinh và bất thường bẩm sinh là tương đương nhau ở mỗi nhóm.³³ Pan và cộng sự đã cho thấy hiệu quả tương tự của telbivudine trong phòng ngừa MTCT. Tương tự, một nhóm người Đài Loan báo cáo rằng điều trị bằng tenofovir ở những bà mẹ có vi rút máu cao đã cải thiện nồng độ ALT của mẹ, giảm HBV DNA ở trẻ sơ sinh khi sinh và giảm mức độ dương tính với HBsAg ở trẻ sơ sinh khi được 6 tháng.³⁵ Han và cộng sự đã đánh giá việc bắt đầu dùng lamivudine trong tam cá nguyệt thứ hai hoặc thứ ba đối với những bà mẹ có virus máu cao và HBeAg dương tính. Tương tự như phát hiện ở các bà mẹ điều trị bằng telbivudine, các bà mẹ điều trị bằng lamivudine có tỷ lệ đáp ứng cao (160/164) và tỷ lệ bình thường hóa ALT cao hơn (90,2% so với 55,88%). Đến 7-12 tháng sau khi sinh, không có trẻ nào được sinh ra từ các bà mẹ được điều trị bằng lamivudine có kết quả dương tính với HBsAg, so với 8,7% (8/92) trẻ sinh ra từ các bà mẹ trong nhóm chứng. Không ai trong số các bà mẹ được điều trị yêu cầu ngừng điều trị do kháng thuốc hoặc các tác dụng phụ.³⁶ Nói chung, sự phát triển kháng thuốc là khá hiếm khi điều trị ngắn hạn.³⁷ Tuy nhiên, Ayres và cộng sự đã chứng minh được sự gia tăng đề kháng với lamivudine ngay cả trong một đợt điều trị ngắn. Lamivudine thường được khuyến dùng trong ba tháng cuối thai kỳ, để tránh phát triển sức đề kháng cũng như giảm thiểu sự phơi nhiễm của thai nhi. Nếu kháng lamivudine phát triển, chế độ điều trị có thể được chuyển sang tenofovir một cách an toàn. Các khuyến nghị hiện tại của AASLD trích dẫn nồng độ HBV DNA > 2 3 10⁵ IU / mL như một dấu hiệu để bắt đầu điều trị, vì nguy cơ lây truyền HBV tăng lên theo mức độ nhiễm virus trong máu.⁵ Pan et al²⁵ đã đề xuất các thông số bổ sung để bắt đầu điều trị kháng vi-rút, bao gồm các cơn co thắt tử cung kéo dài hoặc đe dọa sinh non, vì chúng có thể phá vỡ chức năng của nhau thai hoặc gây rò rỉ và làm tăng nguy cơ MTCT.

Ngoài ra, các tác giả cho rằng nguy cơ MTCT tăng lên đối với các trường hợp mà một đứa trẻ trước đó đã thất bại trong việc điều trị dự phòng miễn dịch và liệu pháp đó nên được bắt đầu trong thai kỳ tiếp theo.²⁵ Điều này đã không được áp dụng trong các hướng dẫn bệnh Gan hay Sản Khoa ngày nay, vì cần thêm nhiều nghiên cứu xác nhận những khuyến nghị này. Thời gian điều trị sau sinh thay đổi từ 0–3 tháng, tùy thuộc vào chỉ định bắt đầu điều trị, tình trạng HBsAg dương tính và cho con bú.^{11,39} Ngưng điều trị bất kỳ thời điểm nào trong hoặc sau thai kỳ yêu cầu theo dõi vì khả năng bùng phát HBV sau khi ngừng điều trị kháng vi-rút trong 6 tháng tiếp theo.

4.Cách sinh con : có quan trọng không?

Có bằng chứng mâu thuẫn xung quanh ảnh hưởng của phương thức sinh con đối với rủi ro MTCT. Các nghiên cứu cũ hơn đánh giá tỷ lệ MTCT ở trẻ sinh mổ so với sinh ngã âm đạo không cho thấy sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sơ sinh.^{40,41} Một phân tích tổng hợp gần đây hơn cho thấy nguy cơ tuyệt đối giảm 17,5% khi sinh mổ so với dự phòng miễn dịch đơn thuần. , cho thấy lợi ích của việc mổ lấy thai tự chọn để giảm MTCT.⁴² Lee và cộng sự⁴¹ đã điều tra 1409 trẻ sơ sinh trong thời gian 4 năm đã được điều trị dự phòng miễn dịch thích hợp khi sinh và những trẻ được sinh ra từ những bà mẹ có HBsAg dương tính. Họ báo cáo tỷ lệ MTCT là 1,4% với sinh mổ tự chọn so với 3,4% khi sinh ngã âm đạo và 4,2% với sinh mổ khẩn cấp. Mặc dù sau khi phân tầng theo mức độ virus trong máu (thấp so với cao, với giới hạn 1 triệu copies / mL), phương thức sinh con được tìm thấy không có tác động đến MTCT.⁴¹

Cho đến nay, vẫn chưa có một nghiên cứu nào so sánh giữa sinh mổ tự chọn và dự phòng miễn dịch so với dự phòng miễn dịch và sinh ngã âm đạo trong việc giảm MTCT trong khi đánh giá tổng quan thai nhi. Mặc dù các hướng dẫn hiện hành không khuyến nghị một phương thức sinh con cụ thể, nhưng cần có các nghiên cứu xác nhận bổ sung để đưa ra khuyến nghị dựa trên bằng chứng. Hiệp hội Y học Thai nhi tuyên bố rằng không nên mổ lấy thai với chỉ định duy nhất là giảm lây truyền HBV theo chiều dọc.⁴³

5.Nuôi con bằng sữa Mẹ

HBsAg, HBeAg và HBV DNA được bài tiết qua sữa mẹ của người mẹ bị nhiễm bệnh. Theo Tổ chức Y tế Thế giới hiện tại, không có nguy cơ lây truyền HBV bổ sung qua việc cho con bú sữa mẹ, ngay cả khi chưa được chủng ngừa.⁴⁴ Tuy nhiên, nên tránh cho con bú khi núm vú bị nứt hoặc chảy máu vì điều này có thể làm lẫn dịch tiết huyết thanh với vú. sữa và có thể dẫn đến lây truyền HBV

Có một số dữ liệu hạn chế về sự an toàn của việc cho con bú khi đang dùng thuốc kháng vi-rút. Các chất tương tự nucleos (t) ide qua đường uống được biết là được bài tiết ở mức độ thấp trong sữa mẹ.⁴⁵ Trong khi các khuyến nghị của AASLD và ACOG hỗ trợ việc cho con bú khi có điều trị thuốc kháng vi-rút, cần có nghiên cứu bổ sung về khả năng bài tiết của các thuốc này qua sữa mẹ và ảnh hưởng của nó đối với trẻ sơ sinh trước khi có thể đưa ra các khuyến nghị dứt khoát.

IV.KẾT LUẬN

Việc quản lý và điều trị bệnh viêm gan B mạn tính gặp nhiều khó khăn do diễn biến bệnh có thể thay đổi. Nó thậm chí còn phức tạp hơn ở bệnh nhân mang thai. Việc đưa ra quyết định chung giữa bác sĩ và bệnh nhân nữ về thời điểm bắt đầu điều trị kháng vi-rút là rất quan trọng để cải thiện kết quả. Việc bắt đầu điều

trị kháng vi-rút một cách tối ưu trong dân số nói chung phụ thuộc vào mức độ viêm mô học và xơ hóa. Điều này cũng đúng đối với phụ nữ mang thai. Bây giờ chúng ta biết rằng HBIG sau sinh và tiêm chủng cho trẻ sơ sinh có mẹ bị nhiễm bệnh mãn tính có thể không hiệu quả trong việc ngăn ngừa MTCT trong bối cảnh

tăng nồng độ virus HBV trong máu của mẹ. Điều trị thường không được chỉ định ở những người muốn có thai, vì nhóm tuổi này có xu hướng ở giai đoạn miễn dịch dung nạp. Phụ nữ có HBV DNA > 200.000 IU / mL nên thảo luận về việc bắt đầu điều trị trong tam cá nguyệt thứ ba. Phụ nữ trong giai đoạn hoạt động miễn dịch hoặc với các giai đoạn tiến triển của bệnh gan nên được điều trị trong suốt thai kỳ của họ để tránh bệnh tật hoặc tử vong nghiêm trọng cho cả mẹ và thai nhi.

Một số chuyên gia gợi ý rằng phụ nữ sinh non hoặc phụ nữ đã từng sinh con trước đó đã thất bại trong điều trị dự phòng miễn dịch chủ động thụ động cũng nên được điều trị bất kể lượng virus HBV. Nên tránh điều trị trong giai đoạn đầu của thai kỳ để tránh tiếp xúc không cần thiết cho thai nhi trong giai đoạn phát triển sớm, mặc dù cần có các nghiên cứu bổ sung để đánh giá liệu pháp kháng vi rút trên cơ sở hình thành cơ quan. Các liệu pháp đầu tay bao gồm tenofovir hoặc telbivudine. Nếu bệnh nhân không muốn bắt đầu điều trị, cô ấy vẫn nên được theo dõi cẩn thận về các đợt bùng phát trong suốt thai kỳ của mình. Dựa trên các hướng dẫn AASLD và ACOG hiện tại, không có phương thức sinh nào được ưu tiên để ngăn ngừa sự lây truyền vi rút cho thai nhi. Nên cho trẻ sơ sinh bú sữa mẹ.

Tham khảo

- [1] Management of hepatitis B and HIV coinfection. Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/152012/e95792.pdf.
- [2] Grossblatt N. Hepatitis and Liver Cancer: National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. Institute of Medicine (US) Committee on the Prevention and Control of Viral Hepatitis Infections. Washington, DC: National Academies Press, 2010.
- [3] Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W, Simard EP, Finelli L, McQuillan G, *et al*. The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination. *J Infect Dis* 2010;202:192-201. doi: 10.1086/653622.
- [4] Kowdley KV, Wang CC, Welch S, Roberts H, Brosgart CL. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin. *Hepatology* 2012;56:422-433. doi: 10.1002/hep.24804.
- [5] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, *et al*. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283. doi: 10.1002/hep.28156.
- [6] Tran TT. Hepatitis B in Pregnancy. *Clin Infect Dis* 2016;62 Suppl 4: S314-S317. doi: 10.1093/cid/ciw092.
- [7] Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat* 2006;13:787-798. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00787.x.
- [8] Smith EA, Jacques-Carroll L, Walker TY, Sirotkin B, Murphy TV. The national perinatal hepatitis B prevention program, 1994-2008. *Pediatrics* 2012;129:609-616. doi: 10.1542/peds.2011-2866.
- [9] Singh AE, Pliitt SS, Osioy C, Surynicz K, Kouadjo E, Preiksaitis J, *et al*. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants. *J Viral Hepat* 2011;18:468-473. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01333.x.
- [10] Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994;170:1418-1423. doi: 10.1093/infdis/170.6.1418.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-185. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
- [12] Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39:S64-S69. doi: 10.1016/S0168-8278(03)00141-7.
- [13] Publicover J, Gaggar A, Nishimura S, Van Horn CM, Goodsell A, Muench MO, *et al*. Age-dependent hepatic lymphoid organization directs successful immunity to hepatitis B. *J Clin Invest* 2013;123:3728-3739. doi: 10.1172/JCI68182.
- [14] Carey I, D'Antiga L, Bansal S, Longhi MS, Ma Y, Mesa IR, *et al*. Immune and viral profile from tolerance to hepatitis B surface antigen clearance: a longitudinal study of vertically hepatitis B virus-infected children on combined therapy. *J Virol* 2011;85:2416-2428. doi: 10.1128/JVI.01449-10.
- [15] Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, *et al*. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987;111:877-881.
- [16] Lazizi Y, Badur S, Perk Y, Ilter O, Pillot J. Selective unresponsiveness to HBsAg vaccine in newborns related with an in utero passage of hepatitis B virus DNA. *Vaccine* 1997;15:1095-1100.

- [17] Kim GA, Lee HC, Kim MJ, Ha Y, Park EJ, An J, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. *J Hepatol* 2015;62:1092-1099. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.031.
- [18] Cohen E, Tran TT. Hepatitis B in the female population. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:359-370. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.011.
- [19] Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S185-S195. doi: 10.1002/hep.22885.
- [20] Chu CM, Lin CC, Chen YC, Jeng WJ, Lin SM, Liaw YF. Basal core promoter mutation is associated with progression to cirrhosis rather than hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection. *Br J Cancer* 2012;107:2010-2015. doi: 10.1038/bjc.2012.474.
- [21] Brunetto MR, Oliveri F, Colombaro P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483-490. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.052.
- [22] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695. doi: 10.1056/NEJMoa043470.
- [23] Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int* 2010;30:275-283. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02153.x.
- [24] Kim HY, Choi JY, Park CH, Jang JW, Kim CW, Bae SH, et al. Outcome after discontinuing antiviral agents during pregnancy in women infected with hepatitis B virus. *J Clin Virol* 2013;56:299-305. doi: 10.1016/j.jcv.2012.11.019.
- [25] Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:452-459. doi: 10.1016/j.cgh.2011.10.041.
- [26] Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol* 2005;43:771-775. doi: 10.1016/j.jhep.2005.05.023.
- [27] Lao TT, Chan BC, Leung WC, Ho LF, Tse KY. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol* 2007;47:46-50. doi: 10.1016/j.jhep.2007.02.014.
- [28] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:941-956. doi: 10.1097/01.AOG.0000263930.28382.2a.
- [29] Nguyen G, Garcia RT, Nguyen N, Trinh H, Keeffe EB, Nguyen MH. Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:755-764. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03932.x.
- [30] Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012;19:e18-e25. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01492.x.
- [31] Bai H, Zhang L, Ma L, Dou XG, Feng GH, Zhao GZ. Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. *World J Gastroenterol* 2007;13:3625-3630.
- [32] Kar P, Mishra S. Management of hepatitis B during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:301-310. doi: 10.1517/14656566.2016.1118051.
- [33] Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215-1221. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.032.
- [34] Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:520-526. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.019.
- [35] Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015;62:375-386. doi: 10.1002/hep.27837.
- [36] Han GR, Jiang HX, Zhao W, Ge CY, Xu CL, Pan C. Lamivudine use in the 2nd or 3rd trimester of pregnancy has similar efficacy in preventing vertical transmission (VT) of chronic hepatitis B (CHB) in highly viremic mothers. *Hepatology* 2011;54:479A.
- [37] Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103. doi: 10.1111/j.1365-2893.2008.01056.x.
- [38] Ayres A, Yuen L, Jackson KM, Mandharan S, Glass A, Maley M, et al. Short duration of lamivudine for the prevention of hepatitis B virus transmission in pregnancy: lack of potency and selection of resistance mutations. *J Viral Hepat* 2014;21:809-817. doi: 10.1111/jvh.12212.
- [39] Whittaker G, Herrera JL. Hepatitis B in Pregnancy. *South Med J* 2014;107:195-200. doi: 10.1097/SMJ.0000000000000077.
- [40] Lamberth JR, Reddy SC, Pan JJ, Dasher KJ. Chronic hepatitis B infection in pregnancy. *World J Hepatol* 2015;7:1233-1237. doi: 10.4254/wjh.v7.i9.1233.

- [41] Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, Wu JC, Wu TC, Yang ZL, *et al.* Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1988;2:833-834. doi: 10.1016/S0140-6736(88)92792-4.
- [42] Hu Y, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Xu B, *et al.* Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:119. doi: 10.1186/1471-2393-13-119.
- [43] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:6-14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.100.
- [44] Protection against viral hepatitis. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1990;39:1-26.
- [45] Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouévi DK, Urien S, Arrivé E, *et al.* Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEMAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1315-1317. doi: 10.1128/AAC.00514-10.