

VIÊM GAN B TRONG THAI KÌ



Bác sĩ Phan Diễm Đoan Ngọc
Bệnh viện Từ Dũ

GIỚI THIỆU

Viêm gan B là một bệnh nhiễm trùng do virus tấn công gan và có thể gây ra viêm gan cấp và mạn tính, có thể dẫn đến xơ gan và ung thư gan. Ước tính có khoảng 240 triệu người đang bị nhiễm virus viêm gan B mạn tính (định nghĩa là có kháng nguyên bề mặt viêm gan B dương tính ít nhất 6 tháng). Hơn 686.000 người chết mỗi năm do biến chứng của bệnh viêm gan B, bao gồm cả xơ gan và ung thư gan (WHO, 2016).

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán viêm gan B tập trung vào việc phát hiện kháng nguyên bề mặt viêm gan B HBsAg. WHO khuyến cáo tất cả các mẫu máu hiến tặng đều phải được xét nghiệm viêm gan B để tránh lây truyền cho những người được nhận sản phẩm máu.

Nhiễm trùng cấp tính HBV được đặc trưng bởi sự hiện diện của HBsAg và kháng thể immunoglobulin M (IgM) với kháng nguyên lõi, IgM-HBcAg. Trong giai đoạn đầu của bệnh, bệnh nhân cũng có huyết thanh dương tính với kháng nguyên e của virus (HBeAg). HBeAg thường là một dấu hiệu của sự nhân rộng của virus. Sự hiện diện của HBeAg chỉ ra rằng máu và chất dịch cơ thể của người bị nhiễm bệnh là rất dễ lây.

Nhiễm mạn tính được đặc trưng bởi sự tồn tại của HBsAg trong ít nhất 6 tháng (có hoặc không có đồng thời HBeAg). Sự tồn tại lâu dài HBsAg là điểm dự báo chính nguy cơ phát triển bệnh gan mạn tính và ung thư gan (ung thư biểu mô tế bào gan) sau này trong cuộc sống.

ẢNH HƯỞNG CỦA VIÊM GAN B CẤP TÍNH TRÊN KẾT CỤC THAI KÌ

Viêm gan virus cấp tính là nguyên nhân phổ biến nhất của vàng da trong thai kỳ (Sookoian, 2006). Các nguyên nhân khác bao gồm: gan nhiễm mỡ

cấp tính của thai kì, HELLP và ứ mật trong gan của thai kì.

Hầu hết mọi người không gặp bất kì triệu chứng nào trong giai đoạn nhiễm trùng cấp tính. Tuy nhiên, một số người có bệnh cấp tính với các triệu chứng kéo dài vài tuần, bao gồm: vàng da - vàng mắt, nước tiểu đậm màu, mệt mỏi, buồn nôn, nôn và đau bụng. Một số ít bệnh nhân viêm gan cấp tính có thể tiến triển thành suy gan cấp tính có thể dẫn đến tử vong.

Nhiễm HBV cấp trong thai kì thường là không nghiêm trọng và không liên quan đến tăng tỉ lệ tử vong hoặc tăng khả năng sinh quái thai. Do đó, nhiễm HBV trong thai kì không cần phải cân nhắc đình chỉ thai nghén. Tuy nhiên, đã có những báo cáo tăng tỉ lệ nhẹ cân khi sinh và sinh non ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV cấp. Hơn nữa, nhiễm HBV cấp tính xảy ra sớm trong thai kì có liên quan đến tỉ lệ lây truyền chu sinh 10% (Jonas, 2009). Tỉ lệ lây truyền tăng đáng kể nếu nhiễm trùng cấp tính xảy ra vào lúc hoặc gần lúc sinh, với tỉ lệ được báo cáo lên tới 60% (Sookoian, 2006).

Điều trị chủ yếu là hỗ trợ, không có điều trị đặc hiệu cho bệnh viêm gan B cấp; mục đích nhằm duy trì sự thoải mái và cân bằng dinh dưỡng, bao gồm bù dịch mất do nôn và tiêu chảy. Cần theo dõi xét nghiệm sinh hóa gan và thời gian prothombin. Điều trị kháng virus thường là không cần thiết, ngoại trừ ở những phụ nữ có suy gan cấp tính hoặc viêm gan nặng dai dẳng. Trong tình huống này, có thể chọn lựa: lamivudine, telbivudine hay tenofovir.

ẢNH HƯỞNG CỦA VIÊM GAN B MẠN TÍNH TRÊN KẾT CỤC THAI KÌ

Phụ nữ nhiễm viêm gan B mạn tính thường dung nạp tốt khi mang thai nếu không kèm bệnh gan tiến triển. Tuy nhiên, có thể xuất hiện đợt bùng phát viêm gan. Nên xét nghiệm sinh hóa gan 3 tháng/lần khi mang thai và 6 tháng/lần sau khi sinh. Có thể xét nghiệm

HBV DNA đồng thời hoặc khi có ALT tăng.

Tác động của HBV lên kết cục thai kì vẫn chưa được xác định rõ.

Một nghiên cứu lớn so sánh 824 phụ nữ HBsAg dương tính với 6.281 người chứng HBsAg âm tính (Wong và cs., 1999): không thấy khác biệt về tuổi thai lúc sinh, trọng lượng lúc sinh, tỉ lệ đẻ non, vàng da sơ sinh, dị tật bẩm sinh và tỉ lệ tử vong chu sinh.

Trái lại, đã có mô tả những mối liên quan có thể có giữa HBV mạn tính và đái tháo đường thai nghén, tăng nguy cơ sinh non, trọng lượng lúc sinh thấp hơn và xuất huyết trước sinh. Tuy nhiên, dữ liệu bị trộn lẫn và mâu thuẫn (Connell và cs., 2011) và cường độ của mối liên quan này là không rõ ràng.

ẢNH HƯỞNG CỦA THAI KÌ TRÊN BỆNH GAN

Những thay đổi miễn dịch, chuyển hóa và huyết động xảy ra trong khi mang thai có khả năng làm xấu đi hoặc làm lộ rõ bệnh gan nền. Việc đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh gan có thể khó khăn trong quá trình mang thai do những thay đổi sinh lí bình thường có thể lẫn với các biểu hiện lâm sàng của bệnh gan mạn tính. Đặc biệt, albumin huyết thanh và hematocrit thường giảm, trong khi phosphatase kiềm và alpha fetoprotein tăng. Tương tự như vậy, khám thực thể có thể thấy những biểu hiện gợi ý đặc trưng bệnh gan mạn tính như: bàn tay son, phù chi dưới và sao mạch.

Bệnh nhân xơ gan tiến triển ít khi có thai, vì những bệnh nhân này thường giảm khả năng sinh sản do chu kì kinh nguyệt không rụng trứng. Phụ nữ xơ gan giai đoạn đầu dễ có thai hơn. Điều quan trọng là phải xác định và theo dõi những bệnh nhân này, vì họ có nguy cơ đáng kể bị các biến chứng chu sinh và kết cục xấu cho mẹ và thai nhi, bao gồm: tăng huyết áp thai kì, nhau bong non, chảy máu do

phình tĩnh mạch, xơ gan mất bù, thai chậm tăng trưởng trong tử cung, nhiễm trùng trong tử cung, sinh non và thai chết lưu.

Xử trí người phụ nữ xơ gan mang thai không khác so với bệnh nhân không mang thai. Sàng lọc phình tĩnh mạch bằng nội soi vẫn được khuyến cáo và an toàn trong thai kì. Chảy máu phình tĩnh mạch cần được xử trí tương tự bằng cách thắt hoặc gây xơ hóa. Tuy nhiên, cần thận trọng khi điều trị bằng thuốc chẹn beta để dự phòng hoặc xử trí sau chảy máu phình tĩnh mạch do làm tăng nguy cơ thai chậm tăng trưởng trong tử cung, chậm nhịp tim thai / trẻ sơ sinh, hạ đường huyết trẻ sơ sinh và / hoặc suy hô hấp trẻ sơ sinh. Không nên cho octreotide khi xử trí chảy máu phình tĩnh mạch cấp tính do nguy cơ thiếu máu cục bộ tử cung.

ĐIỀU TRỊ KHÁNG VIRUS CHO PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI

Chỉ định điều trị

Chỉ định điều trị kháng virus cũng giống như đối với bệnh nhân không có khả năng mang thai, tùy thuộc vào nồng độ HBV DNA, tình trạng HBeAg và mức độ hoạt động hoặc giai đoạn của bệnh gan. Điều trị không làm dứt được bệnh mà chỉ ức chế sự sao chép của virus, làm chậm sự tiến triển của xơ gan, giảm tỉ lệ mắc bệnh ung thư gan và cải thiện tỉ lệ sống còn.

Lựa chọn thuốc kháng virus

Lựa chọn điều trị HBV mạn tính bao gồm các thuốc uống tương tự nucleos(t)ide và interferon peg hóa.

Phụ nữ trước khi mang thai

- Interferon peg hóa: mặc dù phải tiêm dưới da hàng tuần, nhưng ưu điểm của thuốc này là xác định trước được thời gian điều trị chỉ 48 tuần. Interferon được FDA xếp loại C của FDA. Thuốc này có ảnh

hưởng gây sẩy thai ở khỉ rhesus, nhưng không có báo cáo như vậy ở người (Trotter và Zygmunt, 2001), mặc dù dữ liệu còn hạn chế. Vì dữ liệu còn hạn chế, tất cả phụ nữ điều trị interferon phải sử dụng biện pháp tránh thai. Interferon có chi phí cao và tác dụng phụ đáng kể, đòi hỏi phải theo dõi cẩn thận.

- Thuốc tương tự nucleos(t)ide:
 - Tenofovir và entecavir là hai loại thuốc được WHO khuyến cáo sử dụng trong điều trị viêm gan B, do chúng có hiệu quả cao nhất để ngăn chặn vi rút viêm gan B, hiếm khi dẫn đến kháng thuốc so với các loại thuốc khác, rất đơn giản để thực hiện (1 viên thuốc/ngày) và có ít tác dụng phụ (WHO, 2016).
 - Lamivudine và telbivudine có nguy cơ đề kháng cao, còn adefovir có hoạt tính kháng virus yếu.

Phụ nữ đang mang thai

Bệnh nhân có thai khi đang điều trị kháng virus cần thông báo ngay cho bác sĩ. Cần thảo luận về nguy cơ và lợi ích của việc tiếp tục điều trị. Tiếp tục điều trị có thể có nguy cơ cho thai nhi, trong khi ngừng điều trị có thể gây ra nguy cơ viêm gan bùng phát cho bà mẹ. Có thể xem xét ngừng điều trị cho người phụ nữ không có xơ gan.

Hiện không có thuốc điều trị HBV nào được FDA công nhận dùng trong thai kì. Tất cả đều được xếp loại C, ngoại trừ tenofovir và telbivudine xếp loại B. Việc xếp tenofovir và telbivudine vào loại B là dựa trên dữ liệu phơi nhiễm của động vật. Chưa có nghiên cứu lớn nào đề cập đến tính an toàn của điều trị kháng virus trong thời kì mang thai. Mặc dù lamivudin được xếp loại C nhưng đã có lịch sử lâu dài về dữ liệu an toàn trên phụ nữ nhiễm HIV.

Dựa trên dữ liệu hiện tại, lamivudine và tenofovir được ưu tiên nếu muốn điều trị kháng virus cho phụ nữ mang thai. Cũng có thể cân nhắc telbivudine. Sự lựa chọn phụ thuộc một phần vào thời gian điều trị dự kiến. Tenofovir là một lựa chọn tốt hơn ở những

phụ nữ sẽ điều trị lâu dài vì nguy cơ đề kháng thấp.

Nếu bệnh nhân đang dùng entecavir hay adefovir (FDA xếp loại C), có thể tiếp tục điều trị nhưng chuyển sang thuốc kháng virus có nguy cơ sinh quái thai tương đối thấp (như: telbivudine, tenofovir, lamivudine). Những phụ nữ này cần được theo dõi chặt chẽ trong thời gian chuyển tiếp để đảm bảo ức chế virus và nếu dùng lamivudine hoặc telbivudine, thì đảm bảo chuyển về entecavir hay tenofovir sau khi sinh để giảm tối đa nguy cơ kháng thuốc.

Cho đến nay, tỉ lệ dị tật bẩm sinh ở trẻ nữ nhi phơi nhiễm với các thuốc kháng virus viêm gan B là tương tự như tỉ lệ được báo cáo trong quần thể chung (Brown và cs., 2012). Tuy nhiên, tỉ lệ này phụ thuộc vào các báo cáo tự nguyện, thông tin không được kiểm chứng và thời gian theo dõi ngắn. Phần lớn dữ liệu lâm sàng là về lamivudine và tenofovir, vì các thuốc này cũng dùng để điều trị nhiễm HIV. Vẫn chưa xác định được khi nào nên ngừng điều trị kháng virus sau khi sinh. Nhiều chuyên gia sẽ ngừng điều trị 4 tuần đến 12 tuần sau khi sinh, nếu mục đích của điều trị kháng virus chỉ là để giảm nguy cơ lây truyền mẹ-con. Bà mẹ muốn cho con bú có thể ngừng điều trị sau sinh. Cần theo dõi sát sau khi ngừng điều trị vì có khả năng xuất hiện đợt bùng phát viêm gan (Uptodate, 2016).

Cho con bú

Nói chung, không khuyến cáo cho con bú khi bà mẹ vẫn còn điều trị kháng virus sau khi sinh. Các thuốc tương tự nucleos(t)ide được bài tiết vào sữa mẹ và có rất ít dữ liệu về mức độ trẻ nữ nhi có thể phơi nhiễm trong thời gian bú mẹ.

Bảng 1

Độ tuổi	Tỉ lệ lây nhiễm trở thành mạn tính (%)
Trẻ dưới 1 tuổi	80-90
Trẻ dưới 6 tuổi	30-50
Người lớn khỏe mạnh	< 5

LÂY TRUYỀN CHU SINH

Viêm gan B lây lan qua da hoặc niêm mạc khi tiếp xúc với máu bị nhiễm bệnh và các dịch cơ thể khác nhau, cũng như thông qua nước bọt, kinh nguyệt, dịch âm đạo và tinh dịch. Viêm gan B cũng lây qua chiều dọc – tức là từ mẹ sang con (lây truyền chu sinh). Tỉ lệ nhiễm ở trẻ nữ nhi có mẹ HBeAg dương tính không nhận được bất kì hình thức dự phòng nào lên tới 90%. Lây truyền mẹ-con có thể xảy ra trong tử cung, khi sinh hoặc sau khi sinh. Hiệu quả bảo vệ cao (95%) của việc tiêm chủng cho trẻ sơ sinh gợi ý rằng hầu hết trẻ bị nhiễm do tiếp xúc với dịch tiết trong âm đạo mẹ khi sinh. Việc dự phòng lây truyền có thể làm giảm tỉ lệ lây truyền từ 90% xuống còn 5-10% (WHO, 2016).

Khả năng lây nhiễm trở thành mạn tính phụ thuộc vào độ tuổi của người bệnh. Tuổi càng nhỏ thì nguy cơ nhiễm mạn tính càng cao (WHO, 2016)(Bảng 1).

Khoảng 20-30% người trưởng thành bị nhiễm mạn tính sẽ phát triển xơ gan và / hoặc ung thư gan.

Các yếu tố nguy cơ lây truyền chu sinh

Yếu tố nguy cơ lây truyền quan trọng nhất là sự nhân lên liên tục của virus và tải lượng virus HBV của mẹ cao:

- Trong một nghiên cứu loạt trường hợp, lây truyền gặp ở 85 đến 90% trẻ có mẹ HBeAg dương tính và 32% trẻ có mẹ HBeAg âm tính không được dự phòng (Stevens và cs., 1975).
- Những trẻ có mẹ HBeAg dương tính vẫn có nguy cơ nhiễm HBV cho dù được tiêm vaccine và HBIG (khoảng 9% trong một nghiên cứu thuần tập lớn) (Chen và cs., 2012).

- Nồng độ HBV DNA huyết thanh mẹ cũng tương quan với nguy cơ lây truyền. Lây truyền dọc viêm gan B xảy ra ở 9-39% trẻ có mẹ tải lượng virus cao ($\geq 8 \log_{10}$ bản sao/mL và có thể $> 6 \log_{10}$ bản sao/mL), cho dù có tiêm vaccine sau sinh (Soldan và Collins, 1999).

Lây truyền qua nhau thai và lây truyền do các thủ thuật sản khoa là những nguyên nhân ít gặp hơn, còn bú mẹ dường như không phải là nguy cơ đáng kể. Dựa theo khuyến cáo của CDC và WHO, tất cả những bà mẹ bị nhiễm HBV đều được khuyến khích nuôi con bằng sữa mẹ do những lợi ích mang lại vượt trên nguy cơ lây truyền virus qua sữa mẹ. Thêm vào đó, hầu như tất cả trẻ đều được tiêm ngừa khi sinh thì nguy cơ lây truyền còn thấp hơn nhiều. Những bà mẹ có ý định cho con bú thì không nên trì hoãn cho đến khi trẻ được tiêm chủng đầy đủ. Bà mẹ bị viêm gan B mạn tính đang cho con bú cũng cần phải tập chăm sóc phòng ngừa chảy máu khi nứt nẻ vú.

Chưa hoàn toàn rõ về lợi ích của sinh mổ trong việc bảo vệ phòng tránh lây truyền. Không nên để tình trạng HBV của người mẹ ảnh hưởng đến quyết định sản khoa.

Dự phòng lây truyền chu sinh

Cần làm xét nghiệm HBsAg cho tất cả phụ nữ đến khám thai lần đầu và làm lại lúc cuối thai kỳ cho những người có nguy cơ cao bị nhiễm HBV.

WHO khuyến cáo tất cả trẻ em đều được chủng ngừa viêm gan siêu vi B càng sớm càng tốt sau khi sinh, tốt nhất là trong vòng 24 giờ. Vaccine có hiệu quả 95% trong việc ngăn ngừa nhiễm trùng và sự phát triển của bệnh ung thư và viêm gan mạn tính do viêm gan B; bảo vệ kéo dài ít nhất là 20 năm và có lẽ suốt đời. Vì vậy, WHO không khuyến cáo tiêm chủng nhắc lại cho người đã hoàn thành lịch trình

tiêm chủng 3 liều (WHO, 2016).

Trẻ sơ sinh có mẹ mang HBV sẽ được tiêm chủng gây miễn dịch thụ động - chủ động bằng cách tiêm HBIG lúc mới sinh, sau đó là tiêm thường qui loạt ba liều vaccine HBV tái tổ hợp trong 6 tháng đầu đời.

Những người mẹ có nồng độ HBV DNA cao nên được điều trị kháng virus, vì nó có thể làm giảm hơn nữa nguy cơ lây truyền chu sinh. Tuy nhiên, cần có thêm dữ liệu để làm rõ ngưỡng HBV DNA khuyến cáo điều trị kháng virus cho phụ nữ mang thai có HBV mạn tính. Nói chung, khi cho thuốc dự phòng ở những phụ nữ có nồng độ virus cao ($\geq 8 \log_{10}$ U/mL), có thể cân nhắc khi nồng độ virus thấp hơn (từ khoảng $6 \log_{10}$ U/mL). Tốt nhất nên bắt đầu điều trị 6-8 tuần trước khi sinh để cho phép có đủ thời gian làm giảm nồng độ HBV DNA (Stevens và cs., 1975).

Lựa chọn thuốc dự phòng:

- Trong số các thuốc uống hiện có, telbivudine và tenofovir là thuốc nhóm B trong thai kỳ, trong khi các thuốc khác thuộc nhóm C.
- Tuy nhiên, như đã trình bày ở trên, dữ liệu còn hạn chế trên người cho thấy trẻ phơi nhiễm với tenofovir hoặc lamivudine trong ba tháng đầu thai kỳ không thấy khác biệt gì về tỉ lệ dị tật bẩm sinh ở trẻ đẻ sống so với quần thể chung.
- Tenofovir được ưu tiên hơn lamivudine, vì rào cản đề kháng cao hơn và những bà mẹ trẻ này có thể cần điều trị kháng virus cho bệnh gan của mình trong tương lai.

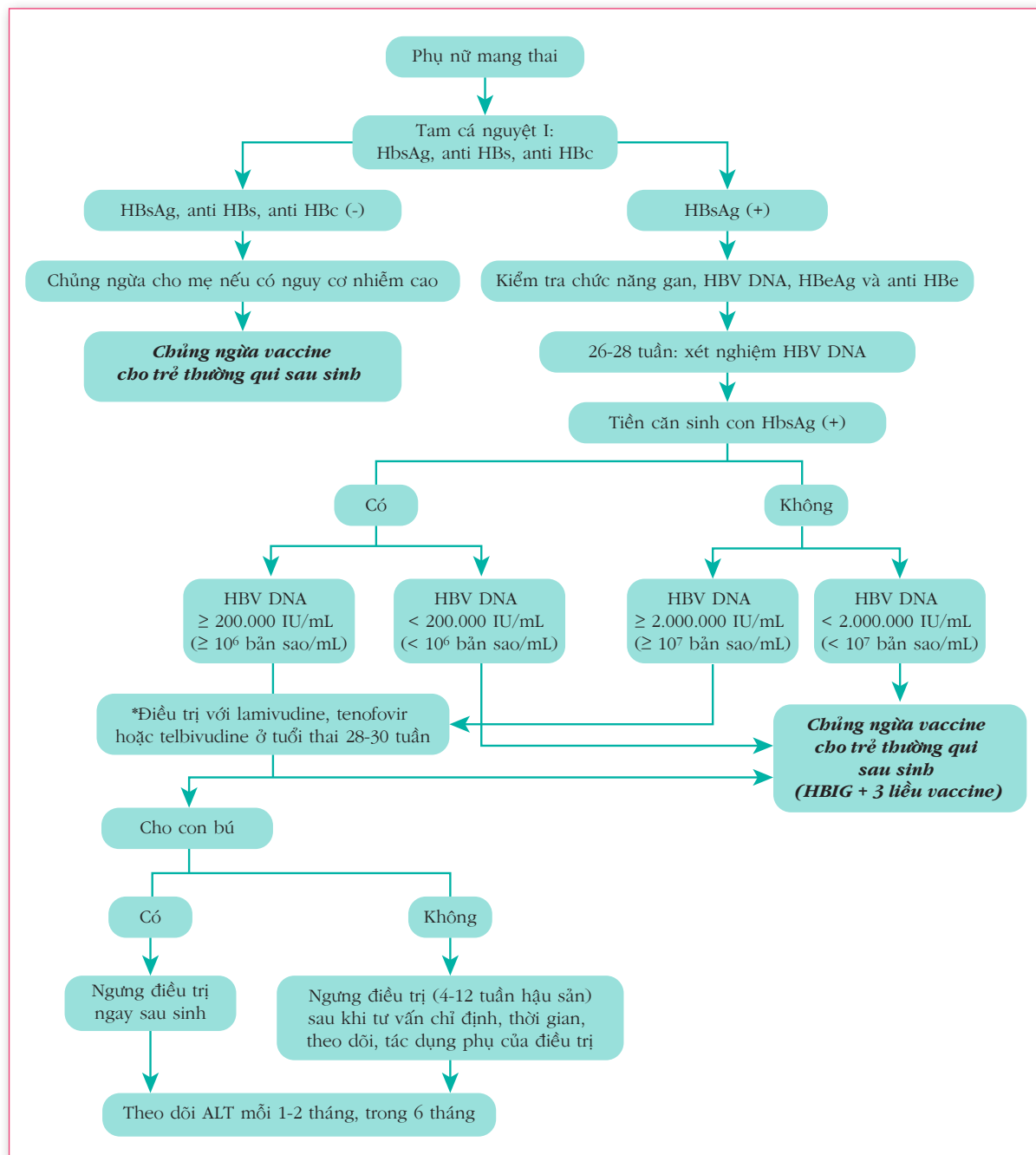
TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brown RS, Jr, Verna EC, Pereira MR, Tilson HH, Aguilar C, Leu CS et al. (2012). Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *Journal of hepatology*; 57(5):953-959.
2. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ et al. (2012). Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology*;

142(4):773-81.e2.

3. Connell LE, Salihi HM, Salemi JL, August EM, Weldeselasie H, Mbah AK (2011). Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. Liver international: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver; 31(8):1163-1170.
4. Jonas MM (2009). Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver international: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver; 29 Suppl 1:133-139.
5. Soldan K RM, Collins M (1999). Acute hepatitis B infection associated with blood transfusion in England and Wales, 1991-7: review of database. BMJ: British Medical Journal.
6. Sookoian S (2006). Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. Annals of hepatology; 5(3):231-236.

7. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC (1975). Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. The New England journal of medicine; 292(15):771-774.
8. Trotter JF, Zygmont AJ (2001). Conception and pregnancy during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. Journal Of Clinical Gastroenterology; 32(1):76-78.
9. Uptodate (2016). Hepatitis B and pregnancy. <http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-and-pregnancy>.
10. WHO (2016). Hepatitis B. 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
11. Wong S, Chan LY, Yu V, Ho L (1999). Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy. American Journal Of Perinatology; 16(9):485-488.



Lưu đồ 1. Xử trí viêm gan B trong thai kỳ (Uptodate, 2016)