

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN

NÔNG THỊ TUYẾN

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG NHIỄM HBV
Ở NGƯỜI MẸ MANG THAI LÂY NHIỄM SANG CON
VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH Ở TRẺ EM SAU TIÊM
VẮC XIN VIÊM GAN B TẠI HUYỆN ĐỊNH HÓA
THÁI NGUYÊN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÁI NGUYÊN - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN

NÔNG THỊ TUYẾN

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG NHIỄM HBV
Ở NGƯỜI MẸ MANG THAI LÂY NHIỄM SANG CON
VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH Ở TRẺ EM SAU TIÊM
VẮC XIN VIÊM GAN B TẠI HUYỆN ĐỊNH HÓA
THÁI NGUYÊN**

Chuyên ngành: Nội tiêu hóa

Mã số: 62.72.01.43

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- 1. PGS.TS DƯƠNG HỒNG THÁI**
- 2. PGS.TS TRẦN VIỆT TÚ**

THÁI NGUYÊN - 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Thái Nguyên, tháng 2 năm 2020

Tác giả luận án

Nông Thị Tuyền

LỜI CẢM ƠN

Để có được kết quả như ngày hôm nay, tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo, các Phòng, Khoa, Bộ môn và đặc biệt là các thầy giáo, cô giáo trong Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược - Đại học Thái Nguyên, đã trang bị cho tôi kiến thức, tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành Luận án.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới PGS.TS Dương Hồng Thái và PGS.TS Trần Việt Tú, những người thầy đã dành nhiều thời gian hướng dẫn, tận tình chỉ bảo và định hướng cho tôi trong suốt quá trình nghiên cứu để hoàn thành Luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu, các Phòng ban Bộ môn và cán bộ giảng viên Trường Cao đẳng Y tế Thái Nguyên đã tạo điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu Luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo Bệnh viện Đa khoa Định Hóa, Ban lãnh đạo Trung tâm Y tế huyện Định Hóa và 24 Trạm Y tế xã, thị trấn của huyện Định Hóa đã tạo điều kiện thuận lợi, giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu tại địa phương để có được kết quả nghiên cứu trong Luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn gia đình, đồng nghiệp, những người bạn thân thiết đã luôn giúp đỡ, động viên, khích lệ, chia sẻ khó khăn trong thời gian tôi học tập để hoàn thành khóa học.

Xin trân trọng cảm ơn!

Thái Nguyên, tháng 2 năm 2020

Tác giả luận án

Nông Thị Tuyền

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

| | |
|----------|--|
| ALT | : Alanine aminotransferase |
| Anti-HBe | : Antibody against HBeAg (<i>Kháng thể kháng kháng nguyên e virus viêm gan B</i>). |
| Anti-HBs | : Antibody against HBsAg (<i>Kháng thể kháng kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B</i>) |
| ARN | : Ribonucleic acid |
| AST | : Aspartate aminotransferase |
| CAH | : Chronic active hepatitis: viêm gan mạn tính hoạt động |
| cccDNA | : Covalently closed circular DNA |
| CHB | : Chronic hepatitis B: viêm gan virus B mạn |
| CPH | : Chronic persistent hepatitis: viêm gan tồn tại mạn tính |
| CTTCMR | : Chương trình tiêm chủng mở rộng |
| DNA | : Deoxyribonucleic acid |
| DPT | : Diphtheria – Pertussis – Tetanus (<i>Vắc xin Bạch hầu – Ho gà – Uốn ván</i>) |
| ĐUMD | : Đáp ứng miễn dịch |
| ĐH | : Đại học |
| ECLISA | : Electro Chemi Luminescence Immuno Assay (<i>Kỹ thuật điện hóa phát quang</i>) |
| ELISA | : Enzyme Linked Immunosorbent Assay (<i>Kỹ thuật miễn dịch gắn men</i>) |
| EPI | : Expanded Program on Immunization (<i>Chương trình tiêm chủng mở rộng</i>) |
| GAVI | : Global Alliance for vaccines and Immunization (<i>Hiệp hội tiêm chủng toàn cầu</i>) |
| HAV | : Hepatitis A virus: (<i>Virus viêm gan A</i>) |
| Hb | : Hemoglobin |

| | |
|--------------|--|
| HBcAb | : Hepatitis B core antibody (<i>Kháng thể kháng nhân của virus viêm gan B</i>) |
| HBeAb | : Hepatitis B e antibody: kháng thể kháng e của virus viêm gan B |
| HBeAg | : Hepatitis B e antigen: kháng nguyên e của virus viêm gan B |
| HBIG | : Globulin miễn dịch kháng virus viêm gan B |
| HBsAb | : Hepatitis B surface antibody (<i>Kháng thể kháng bề mặt của virus viêm gan B</i>) |
| HBsAg | : Hepatitis B surface antigen (<i>Kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B</i>) |
| HBV | : Hepatitis B virus (<i>Virus viêm gan B</i>) |
| HCC | : Ung thư biểu mô tế bào gan |
| HCV | : Hepatitis C virus (<i>Virus viêm gan C</i>) |
| HIV | : Human Immunodeficiency virus (<i>Vi rút HIV</i>) |
| KN | : Kháng nguyên |
| KT | : Kháng thể |
| LMV | : Lamivudine (<i>Là một loại thuốc kháng vi rút</i>) |
| LDT | : Telbivudine (<i>Là một loại thuốc kháng vi rút</i>) |
| OR | : Odds Ratio (<i>Tỷ suất chênh</i>) |
| PCR | : Polymerase Chain Reaction (<i>Phản ứng chuỗi polymerase, phản ứng khuếch đại gen</i>). |
| PNCT | : Phụ nữ có thai |
| PVST | : Xét nghiệm huyết thanh sau tiêm chủng |
| RBC | : Hồng cầu |
| TCYTTG (WHO) | : Tổ chức Y tế thế giới |
| TDF | : Tenofovir disoproxil fumarate (<i>Là một loại thuốc kháng vi rút</i>) |
| THCS | : Trung học cơ sở |
| THPT | : Trung học phổ thông |
| TSM | : Tầng sinh môn |
| TTKSPNBT | : Trung tâm kiểm soát phòng ngừa bệnh tật |

ULN : Upper limit of normal (*Trên giới hạn bình thường*)
VGB : Viêm gan B
VGVR : Viêm gan vi rút
WBC : Bạch cầu

MỤC LỤC

| | |
|---|----|
| ĐẶT VẤN ĐỀ..... | 1 |
| Chương 1: TỔNG QUAN | 3 |
| 1.1. Đại cương về vi rút viêm gan B3 | 3 |
| 1.2. Lây truyền vi rút viêm gan B | 6 |
| 1.3. Triệu chứng của bệnh viêm gan B | 14 |
| 1.4. Viêm gan vi rút B, thai nghén và trẻ sơ sinh..... | 20 |
| 1.5. Vắc xin viêm gan B | 23 |
| 1.6. Đáp ứng miễn dịch của trẻ em dưới 1 tuổi sau tiêm vắc xin viêm gan B | 26 |
| 1.7. Hiệu quả của tiêm phòng vắc xin viêm gan B rộng rãi trong chương trình tiêm chủng mở rộng | 35 |
| 1.8. Chỉ định và chống chỉ định của vắc xin tiêm phòng viêm gan B tại Việt Nam | 37 |
| 1.9. Những nghiên cứu về nhiễm vi rút viêm gan B ở phụ nữ có thai trên thế giới và Việt Nam | 38 |
| Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU | 41 |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu..... | 41 |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu..... | 43 |
| 2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu..... | 44 |
| 2.4. Các biến số, chỉ số nghiên cứu và phương pháp thu thập số liệu | 47 |
| 2.5. Các kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu | 51 |
| 2.6. Định nghĩa và các biến số nghiên cứu | 61 |
| 2.7. Vật liệu nghiên cứu | 62 |
| 2.8. Đạo đức trong nghiên cứu..... | 63 |
| 2.9. Hạn chế của luận án | 64 |
| Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU | 65 |
| 3.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu..... | 65 |

| | |
|--|-----|
| 3.2. Tình trạng nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai tại huyện Định Hóa, Thái Nguyên | 69 |
| 3.3. Xác định tỷ lệ HBsAg(+) ở trẻ có mẹ mang HBsAg tại huyện Định Hóa - Thái Nguyên | 72 |
| 3.4. Đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin HBV ở những trẻ sinh ra từ những bà mẹ có HBsAg (+) | 75 |
| Chương 4: BÀN LUẬN | 85 |
| 4.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu | 85 |
| 4.2. Xác định tình trạng nhiễm HBV ở người mẹ mang thai tại huyện Định Hóa - Thái Nguyên..... | 91 |
| 4.3. Xác định tình trạng lây nhiễm HBV từ mẹ mang thai có HBsAg(+) sang con tại huyện Định Hóa - Thái Nguyên | 97 |
| 4.4. Đánh giá hiệu quả của vắc xin viêm gan B đối với trẻ dưới 1 tuổi có mẹ mang HBsAg(+) | 105 |
| KẾT LUẬN | 123 |
| KHUYẾN NGHỊ | 125 |
| DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU | 126 |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO..... | |
| Phụ lục 1 | |
| Phụ lục 2..... | |
| Phụ lục 3..... | |

DANH MỤC BẢNG

| | |
|---|----|
| Bảng 3.1. Phân bố tuổi của sản phụ tham gia nghiên cứu..... | 65 |
| Bảng 3.2. Đặc điểm mang thai lần này..... | 67 |
| Bảng 3.3. Phương pháp sinh của sản phụ..... | 67 |
| Bảng 3.4. Cân nặng của trẻ sơ sinh..... | 68 |
| Bảng 3.5. Tỷ lệ HBsAg(+) ở phụ nữ mang thai đến sinh tại bệnh viện Đa khoa Định Hóa..... | 69 |
| Bảng 3.6. Thời gian phát hiện nhiễm HBV của đối tượng nghiên cứu..... | 69 |
| Bảng 3.7. Kết quả xét nghiệm HBeAg ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV | 70 |
| Bảng 3.8. Kết quả đo tải lượng HBV DNA ở phụ nữ có thai nhiễm HBV | 70 |
| Bảng 3.9. Liên quan giữa tải lượng HBV DNA với HBeAg ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV (n=110) | 71 |
| Bảng 3.10. Liên quan giữa nhóm tuổi với tải lượng HBV DNA ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV (n=110)..... | 71 |
| Bảng 3.11. Liên quan giữa tải lượng HBV DNA với dân tộc ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV (n=110) | 72 |
| Bảng 3.12. Tỷ lệ trẻ sơ sinh có xét nghiệm HBsAg(+) trong máu cuống rốn..... | 72 |
| Bảng 3.13. Liên quan giữa HBsAg trong máu cuống rốn trẻ sơ sinh với HBeAg ở mẹ | 73 |
| Bảng 3.14. Liên quan giữa HBsAg trong máu cuống rốn trẻ sơ sinh với HBV ở mẹ | 73 |
| Bảng 3.15. Liên quan giữa HBsAg trong máu cuống rốn với HBV DNA \geq 3×10^2 copies/ml và HBeAg ở mẹ | 74 |
| Bảng 3.16. Liên quan giữa HBsAg trong máu cuống rốn với HBV DNA $<$ 3×10^2 copies/ml và HBeAg ở mẹ | 74 |
| Bảng 3.17. Liên quan giữa nhóm tuổi của mẹ lây nhiễm HBV cho trẻ sơ sinh qua máu cuống rốn (n=110)..... | 75 |