

Tình trạng phơi nhiễm virus viêm gan E ở sản phụ quý III thai kỳ nhiễm virus viêm gan B

The exposure to hepatitis E virus in pregnant women during the third trimester of pregnancy infected with hepatitis B virus

Lê Thị Hồng Vân^{1,2}, Nguyễn Viết Trung²,
Hoàng Văn Tổng¹ và Bùi Tiến Sỹ^{3*}

¹Học viện Quân y,
²Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y,
³Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ nhiễm virus viêm gan E (Hepatitis E virus - HEV) ở phụ nữ có thai bị viêm gan B mạn tính và đánh giá mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 sản phụ quý III thai kỳ nhập viện vì lý do chuyển dạ đẻ, kết hợp với nghiên cứu trong phòng thí nghiệm. **Kết quả:** Trong 100 sản phụ có 67 trường hợp (67%) có kết quả HBsAg dương tính, nồng độ HBsAg là 4019,8 (1480-6131,2) S/CO, 25 sản phụ (25%) dương tính với kháng thể IgG kháng HEV, 2 sản phụ (2%) dương tính với kháng thể IgM kháng HEV. Tỷ lệ sản phụ nhiễm HBV mang kháng thể IgG kháng HEV là 17/67 trường hợp (25,4%) và các sản phụ nhiễm HBV mang kháng thể kháng HEV có nồng độ HBsAg trung bình là 2955,7 (2176,4 - 5002,3) S/CO, mức độ enzyme gan ALT cao hơn và thời gian đông máu ngắn hơn so với nhóm còn lại. **Kết luận:** Tình trạng phơi nhiễm HEV làm thay đổi thời gian APTT và ALT ở phụ nữ có thai quý III thai kỳ nhiễm HBV và chưa phát hiện sự liên quan nồng độ HBsAg với tình trạng đông nhiễm HEV-HBV.

Từ khóa: Virus viêm gan E, virus viêm gan B, phụ nữ có thai, đồng nhiễm HBV-HEV, kết cục thai kỳ.

Summary

Objective: This study aimed to determine the prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in pregnant women with chronic hepatitis B virus (HBV) and evaluate its association with some laboratory and clinical parameters. **Subject and method:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 100 pregnant women in the third trimester who were admitted for delivery. **Result:** Among the 100 pregnant women, 67 (67%) tested positive for HBsAg with an HBsAg concentration of 4019.8 (1480 - 6131.2) S/CO. Of these, 25 cases (25%) tested positive for anti-HEV IgG antibodies, and 2 cases (2%) tested positive for anti-HEV IgM antibodies. The prevalence of anti-HEV IgG antibodies in HBV-infected group was 17/67 cases (25.4%). This group had an HBsAg concentration of 2955.7 (2176.4 - 5002.3) S/CO, higher ALT levels, and shorter clotting times compared to the other groups. **Conclusion:** The exposure to HEV alters the APTT and ALT levels in pregnant women during the third trimester of pregnancy infected with HBV, and no correlation has been found between HBsAg levels and HEV-HBV co-infection in pregnant women.

Keywords: Hepatitis E virus infection, hepatitis B virus infection, pregnant women, HBV-HEV co-infection, pregnancy outcomes.

Ngày nhận bài: 04/4/2025, ngày chấp nhận đăng: 10/5/2025

* Tác giả liên hệ: sybt.bv108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm virus viêm gan E (Hepatitis E virus - HEV) là một vấn đề sức khỏe toàn cầu, ảnh hưởng đến khoảng 20 triệu người trên toàn thế giới và là nguyên nhân của 44.000 trường hợp tử vong hàng năm¹. Những nghiên cứu gần đây chỉ ra có 19 - 25% sản phụ bị tử vong và có 7-13% tử vong chu sinh có liên quan đến vàng da². Các nghiên cứu ở một số nước châu Á đã chỉ ra có sự xuất hiện đồng nhiễm virus viêm gan B (Hepatitis B virus - HBV) và HEV. Khác với tình trạng đơn nhiễm HEV, đồng nhiễm 2 loại virus viêm gan này là nguy cơ dẫn đến tình trạng viêm gan tiến triển, xơ gan và tăng nguy cơ tử vong³. Việt Nam thuộc nhóm các nước đang phát triển và được xếp vào một trong số các nước có tỷ lệ nhiễm HEV thuộc loại cao⁴.

Nhiễm HBV là bệnh truyền nhiễm thường gặp ở khu vực châu Á, trong đó Việt Nam là nước có tỷ lệ lưu hành kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (Hepatitis B surface antigen - HBsAg) khoảng 10%⁵. Ở sản phụ có HBsAg, đặc biệt là nhóm sản phụ thuộc quý III thai kỳ đã được chỉ ra có thể tăng nguy cơ phơi nhiễm HEV và ảnh hưởng đến một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng cũng như kết cục thai kỳ. Do vậy, nghiên cứu này thực hiện nhằm mục tiêu xác định tình trạng đồng nhiễm HEV và HBV, phân tích mối liên quan giữa tình trạng đồng nhiễm 2 loại virus này với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và kết cục thai kỳ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu tiến hành trên 100 sản phụ quý III thai kỳ chuyển dạ đẻ, bao gồm nhóm sản phụ nhiễm virus viêm gan B (n = 67) và nhóm sản phụ không nhiễm HBV (n = 33). Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm sản phụ nhiễm virus viêm gan B là các sản phụ được xác định nhiễm HBV bằng kết quả nồng độ HBsAg (>1 S/CO: Dương tính). Nhóm sản phụ không nhiễm HBV được xác định là các sản phụ có kết quả nồng độ HBsAg < 1 S/CO. Các sản phụ đồng ý tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm: Các sản

phụ có kết quả nghi ngờ hoặc dương tính với xét nghiệm HIV và hồ sơ bệnh án không đầy đủ các thông tin cần thu thập cho nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng, kết hợp phân tích kết quả trong phòng thí nghiệm. Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 2 năm 2022 đến tháng 9 năm 2023, tại các Bệnh viện Quân y 103, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Quân y 354, Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y. Mẫu được lựa chọn ngẫu nhiên và thuận tiện, toàn bộ những bệnh án và sản phụ thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu. Sản phụ chuyển dạ được thu thập máu tĩnh mạch ngoại vi và máu cuống rốn sau khi đã sổ thai an toàn. Mẫu máu sau khi thu thập được tách huyết thanh và lưu trữ trong tủ lạnh -80°C. Huyết thanh được sàng lọc kháng thể IgM kháng HEV và kháng thể IgG kháng HEV bằng cách sử dụng xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzyme (enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA). RNA được tách chiết từ huyết thanh và được tổng hợp thành cDNA để thực hiện phản ứng Nested PCR ORF1 và ORF2 để phát hiện HEV-RNA. Thông tin về lâm sàng, cận lâm sàng được thu thập từ bệnh án lâm sàng vào bệnh án nghiên cứu.

2.3. Kỹ thuật ELISA phát hiện kháng thể IgG và IgM kháng HEV

Sinh phẩm hóa chất: Bộ kit HEV-IgG ELISA (WE-7296), HEV-IgM ELISA (WE-7196) - Beijing WANTAI Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd (Bắc Kinh, Trung Quốc). Kỹ thuật ELISA được thực hiện trong phòng thí nghiệm theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Đĩa ELISA được đo mật độ quang ở bước sóng đơn 450nm. Kết quả được coi là dương tính khi kết quả mật độ quang (A: đã trừ giếng blank)/ giá trị Cut-off: (A/C.O) $\geq$ 1; âm tính khi A/C.O $\leq$ 1. Các giếng có kết quả A/C.O = 0,9 - 1,1 cần được làm lại lần 2 để xác định kết quả lần 1.

2.4. Tách RNA và kỹ thuật Nested PCR ORF1 và ORF2 phát hiện HEV-RNA

RNA được chiết xuất từ 140µl mẫu huyết thanh bằng bộ QIAmp Viral RNA Mini Kit (Qiagen GmbH,

Hilden, Đức) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Số lượng và chất lượng của RNA được đánh giá bằng máy quang phổ NanoDrop™. RNA được tổng hợp thành cDNA bằng LunaScript RT SuperMix Kit (New England BioLabs, Ipswich, MA, USA) và được bảo quản ở -80°C. Tất cả các mẫu được thực hiện HEV-RNA bằng phương pháp Nested PCR mục tiêu vào các vùng ORF1 và ORF2 của virus đã được mô tả bởi tác giả Nghiêm Xuân Hoàn và cộng sự⁶.

2.5. Phân tích và xử lý số liệu

Tỷ lệ lưu hành và các biến định lượng được trình bày dưới dạng phần trăm, trung vị và khoảng tứ phân vị. Các biến phân loại được kiểm tra bằng kiểm định Chi-square hoặc Fisher, trong khi các biến định lượng được so sánh bằng kiểm định T-Test, kiểm định Mann-Whitney và kiểm định Kruskal hoặc Anova. Các phân tích đa biến (mô hình hồi quy tuyến tính và logistic) được thực hiện để đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn và kết quả thai kỳ bất lợi. Tỷ lệ chênh lệch (OR) và khoảng tin cậy 95% (CI) được tính toán. Tất cả các phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS 25

(Chicago, IL, Hoa Kỳ), với mức ý nghĩa được đặt ở giá trị $p < 0,05$.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y, Hà Nội, Việt Nam phê duyệt (Số quyết định phê duyệt đạo đức: 32/CNChT-HĐĐĐ). Tất cả các thủ tục lựa chọn, lấy mẫu và thử nghiệm đều được tiến hành theo hướng dẫn và quy định của ICH-GCP/GCLP. Đã có sự đồng ý của tất cả phụ nữ mang thai trong thời gian nhập viện để sinh đường âm đạo hoặc được mổ lấy thai.

III. KẾT QUẢ

3.1. Tỷ lệ kháng thể IgM và IgG kháng HEV và HEV-RNA ở sản phụ nhiễm HBV

Tiến hành kỹ thuật ELISA với 100 mẫu huyết thanh của máu tĩnh mạch ngoại vi của sản phụ (Bảng 1) và 94/100 mẫu huyết thanh tách từ máu cuống rốn (Bảng 2).

Bảng 1. Tỷ lệ kháng thể IgG và IgM kháng HEV

Kháng thể kháng HEV		HBsAg		p
		Dương tính (67; 67)	Âm tính (33; 33)	
Kháng thể IgG (n, %)	Dương tính (25; 25)	16 (23,9)	9 (27,3)	0,7*
	Âm tính (75; 75)	51 (76,1)	24 (72,7)	
Kháng thể IgM (n, %)	Dương tính (2; 2)	1 (1,5)	1 (3)	1**
	Âm tính (98; 98)	66 (98,5)	32 (97)	

*: Chi-square test; **: Fisher's Exact test

Phát hiện 25/100 (25%) trường hợp có kháng thể IgG và chỉ phát hiện 2/100 (2%) có kháng thể IgM. Tỷ lệ nhiễm dương tính với kháng thể IgM và IgG kháng HEV ở nhóm sản phụ nhiễm HBV và nhóm sản phụ không nhiễm HBV chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong

nghiên cứu có tổng số 27/100 (27%) sản phụ có kháng thể kháng HEV. Trong đó, các sản phụ nhiễm HBV có 16/67 trường hợp (23,9%) dương tính với kháng thể IgG và 1/67 trường hợp (1,5%) có kháng thể IgM kháng HEV; nhóm không nhiễm HBV có 10/33 trường hợp (30,3%) xuất hiện kháng thể kháng HEV trong máu sản phụ.

Bảng 2. Tỷ lệ kháng thể IgG kháng HEV của máu cuống rốn ở các nhóm nghiên cứu

Nhóm IgG (n; %)	Mang kháng thể kháng HEV	Nhiễm HBV	Nhiễm HBV mang kháng thể kháng HEV	Âm tính với HBsAg và kháng thể kháng HEV	p**
Dương tính	7 (70)	0	16 (94,1)	2 (8,7)	<0,001
Âm tính	3 (30)	44 (100)	1 (5,9)	21 (91,3)	
Tổng	10	44	17	23	

***: Fisher exact test*

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) khi phát hiện kháng thể IgG kháng HEV ở máu cuống rốn 16/17 (94,1%) trường hợp trong nhóm sản phụ nhiễm HBV có mang kháng thể kháng HEV. Có 23/25 trường hợp xuất hiện kháng thể IgG kháng HEV đồng thời cả ở máu mẹ và máu cuống rốn.

Trong nghiên cứu đã thực hiện kỹ thuật nested PCR để phát hiện HEV-RNA ở máu tĩnh mạch sản phụ, kết quả chưa ghi nhận trường hợp dương tính trong tổng số 100 mẫu nghiên cứu.

3.2. Mối liên quan giữa tình trạng dương tính với kháng thể IgG và IgM kháng HEV với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Tiến hành phân tích mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HEV ở sản phụ nhiễm HBV ở quý III thai kỳ với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết cục thai kỳ, thu được các kết quả như sau:

Bảng 3. Đặc điểm của sản phụ trong nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Mang kháng thể kháng HEV (n = 10)	Nhiễm HBV (n = 50)	Nhiễm HBV có mang kháng thể kháng HEV (n = 17)	Âm tính với HBsAg và kháng thể kháng HEV (n = 23)	p
Tuổi mẹ	30,7 ± 3,4	30,7 ± 4,2	30,7 ± 5,9	28,35 ± 4,5	0,2*
Mẹ lớn tuổi (>35 tuổi)	1 (10%)	8 (16%)	3 (17,6%)	0	0,2 [†]
Số lần mang thai	2,5 (1,75-3,25)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,5**
Số lần sinh	1,5 (0,75-2)	1 (1-2)	1 (0-1,5)	1 (0-2)	0,3**
Tiền sử sảy thai-thai lưu	0 (0-0,25)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,8**

Giá trị p được so sánh bằng kiểm định Anova* và Kruskal-Wallis **; [†]: Chi-square test.

Tuổi trung bình của nhóm sản phụ đơn nhiễm HBV và nhóm nhiễm HBV có kháng thể kháng HEV có giá trị trung bình là 30,7 tuổi. Các sản phụ lớn hơn hoặc bằng 35 tuổi chủ yếu tập trung ở nhóm sản phụ nhiễm HBV và ghi nhận các sản phụ có kháng thể kháng HEV có số lần mang thai và số lần sinh cao hơn các nhóm còn lại. Số lần sảy thai - thai lưu của nhóm nhiễm HBV có kháng thể kháng HEV cao hơn 3 nhóm còn lại; tuy nhiên chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,005$) (Bảng 3).

Bảng 4. Đặc điểm cận lâm sàng của các sản phụ

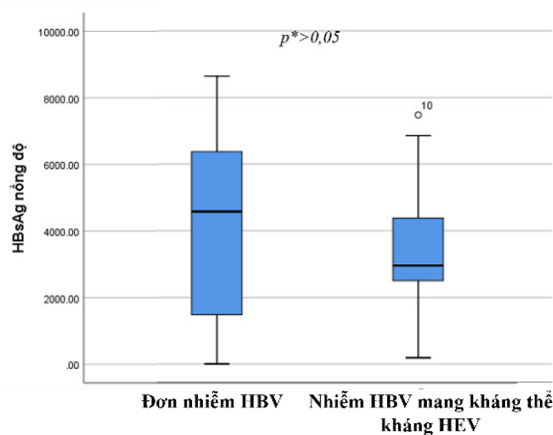
Đặc điểm cận lâm sàng	Mang kháng thể kháng HEV (n = 10)	Nhiễm HBV (n = 50)	Nhiễm HBV có mang kháng thể kháng HEV (n = 17)	Âm tính với HBsAg và kháng thể kháng HEV (n = 23)	p
Ure	2,65 (2,3-3,2)	2,9 (2,4-3,6)	2,5 (2,3-3,7)	2,6 (2,3-3,5)	0,8**
Creatinine	52,35 ± 4,9	53,3 ± 9,2	55,4 ± 8,1	56,5 ± 7,5	0,4*
AST (IU/l)	18,5 (15,95-21,1)	19 (16,6-23,4)	18 (16,5-24)	17,75 (16,5-20,4)	0,5**
ALT (IU/l)	13,6 (9,5-18,25)	14,9 (12-20)	16 (11,5-25,15)	11,8 (8-14,7)	0,03**
PT (giây)	10,3 (10,15-11)	11 (10,6-13,3)	10,95 (10,1-13)	10,9 (10,6-11,3)	0,3**
INR (giây)		1 ± 0,1	0,95 ± 0,1		0,6*
APTT (giây)	26,7 (26,15-28)	28,65 (26,5-30,55)	26,55 (24,05-29,15)	26,7 (25,2-28,8)	0,04**
Fibrinogen		4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,6		0,35*
Hồng cầu (T/l)	3,7 (3,5-4,2)	4 (3,8-4,3)	4,1 (3,9-4,4)	3,9 (3,5-4,1)	0,1**
Huyết sắc tố (g/l)	115,9 ± 12	118,7 ± 9,3	124,6 ± 10,4	119,2 ± 9,6	0,1*
Bạch cầu (G/l)	8,9 ± 1,71	9,7 ± 2,05	10,2 ± 2,2	9,5 ± 1,7	0,4*
Lympho (G/l)	1,7 (1,4-2,2)	2 (1,5-2,2)	1,9 (1,6-2,2)	1,8 (1,5-2,3)	0,4**
Tiểu cầu (G/l)	200,1 ± 49,75	225,5 ± 49,3	212,2 ± 66,8	248 ± 57,9	0,08*

ALT: Alanine transaminase; AST: Aspartate transferase; PT: Prothrombin time (giây); APTT: Activated partial thromboplastin time (giây); INR: International Normalized Ratio.

Giá trị p được so sánh bằng kiểm định Anova* và Kruskal-Wallis**.

Thời gian kích hoạt cục máu đông ngắn hơn ở nhóm sản phụ nhiễm HBV mang kháng thể kháng HEV; liên quan đến biến chứng chảy máu, tiểu cầu của nhóm trên và nhóm phơi nhiễm HEV thấp hơn các nhóm còn lại, nhưng chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhóm đơn nhiễm HBV và nhóm nhiễm HBV mang kháng thể kháng HEV có sự tăng cao enzym ALT ($p < 0,05$). Các chỉ số khác chưa thấy có sự khác biệt giữa các nhóm (Bảng 4).

So sánh giá trị trung bình nồng độ HBsAg của nhóm đơn nhiễm HBV và nhóm sản phụ nhiễm HBV có kháng thể kháng HEV để đánh giá mối liên quan giữa nồng độ HBsAg với tình trạng phơi nhiễm HEV.

**Hình 1.** So sánh nồng độ HBsAg (S/CO) của các nhóm

*: Mann-whitney test; CR: Cuống rốn; (+): dương tính; (-): âm tính.

Nồng độ trung bình của nhóm đơn nhiễm HBV cao hơn so với nhóm sản phụ nhiễm HBV mang kháng thể kháng HEV, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3. Tình trạng dương tính với kháng thể IgG và IgM kháng HEV và kết cục thai kỳ

Các kết cục thai kỳ được quan sát ở trong nghiên cứu này bao gồm: Thời điểm kết thúc thai kỳ, tình trạng ối, cách thức sinh; tình trạng suy thai, trọng lượng thai và tình trạng suy hô hấp sơ sinh, nhiễm khuẩn sơ sinh và vàng da sơ sinh (Bảng 5).

Bảng 5. Kết cục thai kỳ ở các sản phụ liên quan đến tình trạng nhiễm HBV-HEV

Kết cục thai kỳ		Mang kháng thể kháng HEV (n = 10)	Nhiễm HBV (n = 50)	Nhiễm HBV có mang kháng thể kháng HEV (n = 17)	Âm tính với HBsAg và kháng thể kháng HEV (n = 23)	p
Tuổi thai (tuần)		39 (38,75-40)	39 (39-40)	40 (39-40)	39 (38-39)	0,1**
Cách thức sinh (n, %)	Đẻ đường âm đạo	8 (80)	33 (66)	11 (64,7)	20 (87)	0,2 [‡]
	Mổ lấy thai	2 (20)	17 (34)	6 (35,3)	3 (13)	
Trọng lượng thai (g)		3210 (2983,5-3447,5)	3300 (3085-3400)	3290 (3100-3450)	3120 (3040-3420)	0,7**
Thai ≥3500g (n, %)		2 (20)	10 (20)	4 (23,5)	3 (13)	0,7 [‡]
Thai nhẹ cân		2 (20)	3 (6)	0	1 (4,3)	
Ối vỡ sớm (n, %)		2 (20)	7 (14)	1 (5,9)	3 (13)	0,7 [‡]
Kết cục xấu thai kỳ (n, %)	Suy thai	0	1 (2)	0	0	0,8 [‡]
	SHHSS	0	0	1 (5,9)	0	0,2 [‡]
	VDSS	1 (10)	0	0	0	0,03 [‡]
	NKSS	0	0	1 (5,9)	0	0,2 [‡]

**[‡]: Kruskal-Willis; [‡] Chi-square test; SHHSS: Suy hô hấp sơ sinh; VDSS: Vàng da sơ sinh; NKSS: Nhiễm khuẩn sơ sinh.

Tuổi thai và cân nặng sơ sinh của nhóm sản phụ nhiễm HBV mang kháng thể kháng HEV cao hơn so với các nhóm còn lại, tuy nhiên sự khác nhau này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ghi nhận một trường hợp sơ sinh vàng da thuộc về sản phụ có kháng thể kháng HEV.

Nhận xét các nguy cơ liên quan đến tình trạng nhiễm virus viêm gan của sản phụ và tiền sử sản khoa, các chỉ số cận lâm sàng cũng như kết cục thai kỳ bằng phân tích hồi quy đa biến.

Bảng 6. Phân tích hồi quy đa biến các nguy cơ về phía sản phụ và sơ sinh khi đồng nhiễm HBV-HEV

Các yếu tố	IgG kháng HEV dương tính		IgM kháng HEV dương tính		APTT		AST	
	OR (CI 95%)	p	OR (CI 95%)	p	Beta	p	Beta	p
Tuổi mẹ	1,1 (0,95-1,25)	0,2	1,1 (0,6-2)	0,7				
Số lần mang thai	1,2 (0,6-2,5)	0,6	-	1				

Các yếu tố	IgG kháng HEV dương tính		IgM kháng HEV dương tính		APTT		AST	
	OR (CI 95%)	p	OR (CI 95%)	p	Beta	p	Beta	p
Số lần sinh	0,5 (0,2-1,4)	0,2	-	1				
Nhiễm HBV	0,9 (0,2-3,2)	0,8	10,7 (0,2-1)	0,4	-1	0,3	0,2	0,2
Nồng độ HBsAg	1 (1-1)	0,08	-	1	0,3	0,02	0,1	0,5
Kháng thể IgG máu mẹ					-0,3	0,4	0,05	0,8
Kháng thể IgG cuống rốn					-0,04	0,9	0,02	0,9
Kháng thể IgM máu mẹ					0,01	0,9	0,01	0,9

Phân tích hồi quy đa biến

Kết quả cho thấy tình trạng giảm thời gian APTT có liên quan đến nồng độ HBsAg ($p=0,02$) và chưa thấy sự liên quan giữa sản phụ lớn tuổi, mang thai nhiều lần đến nguy cơ phơi nhiễm HEV.

IV. BÀN LUẬN

Phụ nữ nhiễm HEV ở quý III của thai kỳ có nguy cơ xuất hiện các biến chứng trong thai kỳ và kết cục thai kỳ xấu như nguy cơ ối vỡ sớm, suy thai, nhiễm khuẩn sơ sinh và thai nhẹ cân,...⁷. Ở Việt Nam đã có những công bố về tình trạng nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai, tuy nhiên còn khoảng trống số liệu về sản phụ nhiễm HEV, đồng nhiễm HEV-HBV mặc dù nước ta thuộc vùng có tỷ lệ lưu hành cao cả hai loại virus này. Bên cạnh đó, tình trạng suy giảm miễn dịch trong quá trình mang thai, kết hợp với nhiễm HBV mạn tính làm tăng nguy cơ nhiễm HEV và xuất hiện các kết cục lâm sàng bất lợi^{3,8}. Mặc dù một số nghiên cứu trước đây chỉ ra tình trạng nhiễm HEV xảy ra cao hơn ở những bệnh nhân bị bệnh gan từ trước, nhưng trong nghiên cứu này quan sát thấy tỷ lệ phơi nhiễm HEV không có sự khác biệt ở cả nhóm sản phụ có HBsAg dương tính và âm tính. Cho thấy tình trạng phơi nhiễm HEV lan rộng ở bất kể tình trạng nhiễm HBV mạn tính, củng cố tỷ lệ lưu hành HEV phổ biến ở Việt Nam. Tỷ lệ kháng thể IgG kháng HEV (25%) và IgM kháng HEV (2%) phù hợp với các nghiên cứu khác^{9,10}. Nghiên cứu này không phát hiện sự có mặt của HEV-RNA, điều này có thể giải thích có thể do tải lượng virus HEV trong máu của

sản phụ thấp, có thể dẫn đến kết quả âm tính với HEV-RNA, hoặc virus đã được thải loại khỏi cơ thể. Chính vì vậy chúng tôi chưa có thể cung cấp được thông tin về kiểu gen của HEV lưu hành tại Việt Nam, mặc dù đã được biết đến kiểu gen HEV1 đến HEV4 đang lưu hành tại nước ta¹¹. Đáng chú ý là sự có mặt của kháng thể IgG kháng HEV trong máu cuống rốn ở nhóm mang kháng thể IgG kháng HEV chiếm 92% cho thấy khả năng truyền kháng thể kháng HEV qua nhau thai, gợi ý sự sao chép HEV ở bánh rau và sự lây truyền dọc từ mẹ sang thai là các yếu tố nguy cơ gây tổn thương mô bệnh học nghiêm trọng trong thai kỳ¹². Trong nghiên cứu có trường hợp dương tính kháng thể IgG ở máu cuống rốn nhưng máu mẹ lại âm tính có thể do kháng thể IgG từ sản phụ được truyền cho thai nhi trong thời gian mang thai nhưng thời điểm thu thập máu sản phụ không còn kháng thể hoặc nồng độ kháng thể giảm xuống mức thấp không đủ để phát hiện bằng kỹ thuật định tính, hoặc trường hợp thai nhi tiếp xúc với HEV từ mẹ và tạo ra kháng thể mà sản phụ lại chưa mang kháng thể này.

Hầu hết sản phụ trong nghiên cứu dưới 35 tuổi và chưa quan sát thấy nguy cơ nhiễm HEV cao hơn ở nhóm sản phụ lớn tuổi; ở các nghiên cứu cũng chưa có sự thống nhất về liên quan độ tuổi đến nguy cơ nhiễm HEV³. Khác với các nghiên cứu thống kê về nguy cơ kết cục bất lợi trong thai kỳ như tiền sản giật - thai lưu, tiền sản giật non chưa được ghi nhận có sự khác biệt ở sản phụ phơi nhiễm HEV hay nhóm sản phụ nhiễm HBV có kháng thể kháng HEV⁹. Ở các

phân nhóm, các sản phụ chủ yếu mang thai lần hai trở lên, mối liên quan này chưa thể hiện nguy cơ nhiễm HEV hoặc đồng nhiễm cả 2 loại virus cao hơn so với các nhóm còn lại, nhưng có thể làm gia tăng nguy cơ đồng nhiễm virus do mang thai nhiều lần và cần nghiên cứu thêm.

Trong các nghiên cứu về đơn nhiễm HBV hoặc đơn nhiễm HEV ở sản phụ, đã có sự ghi nhận tăng nồng độ enzym AST và ALT của các sản phụ¹⁴ và đồng thuận với các nghiên cứu này, trong nghiên cứu của chúng tôi có ghi nhận tình trạng tăng enzym ALT khác biệt ở các sản phụ nhiễm HBV có kháng thể kháng HEV, gợi ý khả năng tổn thương gan nghiêm trọng hơn ở sản phụ nhiễm đồng thời hai loại virus viêm gan này. Bên cạnh đó, ghi nhận thời gian đông máu ngắn hơn ở nhóm nhiễm HBV mang kháng thể kháng HEV, tương tự kết quả của Chen và cộng sự¹⁴. Khi phân tích gộp các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến chỉ số APTT, có thể thấy nồng độ HBsAg là yếu tố ảnh hưởng đến chỉ số này, gợi ý sự liên quan giữa tình trạng nhiễm HBV và các yếu tố đông máu, tuy nhiên cần nghiên cứu thêm những tương tác tiềm ẩn khi nhiễm HEV-HBV gây ảnh hưởng đến các sản phụ quý III thai kỳ.

Nghiên cứu về tình trạng đồng nhiễm HEV-HBV, chúng tôi so sánh mức độ HBsAg như một yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ đồng nhiễm HEV và HBV, nhưng nhóm sản phụ nhiễm HBV có kháng thể IgG và/hoặc kháng thể IgM kháng HEV có nồng độ HBsAg thấp hơn so với các sản phụ chỉ nhiễm HBV. Tuy nhiên do số lượng mẫu còn ít nên chưa có thể kết luận có sự liên quan giữa nồng độ HBsAg và nguy cơ phơi nhiễm HEV.

Những kết cục của thai kỳ đều đã được cung cấp số liệu trong các nghiên cứu trước đây như ối vỡ sớm, thai to, thai nhẹ cân, suy thai, suy hô hấp sơ sinh, vàng da sơ sinh... ở cả sản phụ đơn nhiễm HBV và hoặc có mang kháng thể kháng HEV, tuy nhiên thì chưa có sự đồng thuận giữa các nghiên cứu^{11, 14}. Trong số 100 sản phụ có ghi nhận các kết cục thai kỳ ở các nhóm nhưng do số lượng sản phụ của các nhóm còn giới hạn nên cần tăng cơ mẫu nghiên cứu để có thể đánh giá chính xác những rủi ro có thể gặp ở sản phụ nhiễm HBV có kháng thể kháng HEV.

V. KẾT LUẬN

Phơi nhiễm HEV ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV tại Việt Nam nằm trong bối cảnh chung của tỷ lệ lưu hành phổ biến hai loại virus này tại Việt Nam. Sự hiện diện của kháng thể kháng HEV ở nhóm sản phụ nhiễm HBV làm thay đổi thời gian APTT và ALT. Chưa nhận thấy sự liên quan của nồng độ HBsAg với tình trạng đồng nhiễm HEV-HBV ở sản phụ quý III thai kỳ nhiễm HBV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO (2020) *Hepatitis E: fact sheet 2020*.
2. Shalimar, Acharya SK (2013) *Hepatitis E and acute liver failure in pregnancy*. J Clin Exp Hepatol 3(3): 213-224.
3. Hoan NX, Tong HV, Hecht N et al (2015) *Hepatitis E Virus Superinfection and Clinical Progression in Hepatitis B Patients*. EBioMedicine 2(12): 2080-2086.
4. Lhomme S, Marion O, Abravanel F et al (2020) *Clinical manifestations, pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infections*. J Clin Med, 9(2).
5. Mohamed R, Desmond P, Suh DJ et al (2004) *Practical difficulties in the management of hepatitis B in the Asia-Pacific region*. Journal of gastroenterology and hepatology 19(9): 958-969.
6. Hoan NX, Huy PX, Sy BT et al (2019) *High Hepatitis E virus (HEV) Positivity Among Domestic Pigs and Risk of HEV Infection of Individuals Occupationally Exposed to Pigs and Pork Meat in Hanoi, Vietnam*. Open Forum Infect Dis, 6(9): ofz306.
7. Chilaka VN, Konje JC (2021) *Viral Hepatitis in pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 256: 287-296.
8. Mor G, Cardenas I (2010) *The immune system in pregnancy: a unique complexity*. Am J Reprod Immunol 63(6): 425-433.
9. Bigna JJ, Modiyinji AF, Nansseu JR et al (2020) *Burden of hepatitis E virus infection in pregnancy and maternofetal outcomes: A systematic review and meta-analysis*. BMC pregnancy and childbirth, 20(1): 1-11.
10. Cao LC, Martin V, Linh LTK et al (2023) *High Hepatitis E Virus (HEV) Seroprevalence and No*

- Evidence of HEV Viraemia in Vietnamese Blood Donors.* Viruses 15(10): 2075.
11. Velavan TP, Pallerla SR, John R et al (2021) *Hepatitis E: An update on One Health and clinical medicine.* Liver Int, 41(7): 1462-1473.
 12. Qian Z, Li T, Xia Y et al (2023) *Genotype 4 Hepatitis E virus replicates in the placenta, causes severe histopathological damage, and vertically transmits to fetuses.* Journal of Infection 87(1): 34-45.
 13. Ma XX, Ji Y, Jin L et al (2021) *Prevalence and clinical features of hepatitis E virus infection in pregnant women: A large cohort study in Inner Mongolia, China.* Clin Res Hepatol Gastroenterol 45(4): 101536.
 14. Chen C, Wang ML, Li WX et al (2024) *Hepatitis E virus infection increases the risk of obstetric complications and perinatal adverse outcomes in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection.* Eur Rev Med Pharmacol Sci 28(5): 1904-1912.
 15. Dachlan EG, Nugraheni C, Rahniayu A, Aldika Akbar MI (2020) *Quantitative HBsAg and qualitative HBeAg predicts intrauterine placental infection and umbilical blood cord in pregnant women.* Journal of Family & Reproductive Health 14(2): 106-115.