

# SỰ THAY ĐỔI VỀ DỊCH TỄ- Ý NGHĨA- KHUYẾN CÁO ĐỐI VỚI PHỤ NỮ VIÊM GAN VIRUS C TRONG ĐỘ TUỔI SINH ĐẼ VÀ TRONG THỜI KỲ MANG THAI

## **Tóm tắt**

*Bất chấp những tiến bộ vượt bậc trong điều trị HCV do sự ra đời của thuốc chống virus tác động trực tiếp, HCV vẫn là mối quan tâm sức khỏe cộng đồng toàn cầu. Một mối quan tâm đặc biệt liên quan đến sự gia tăng tỷ lệ nhiễm HCV ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ. HCV hoạt động trong thời kỳ mang thai có liên quan đến tình trạng úm mật trong thai kỳ cũng như nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con. Các hướng dẫn ngày càng khuyến cáo tầm soát phổ quát trong thai kỳ, trong khi việc điều trị HCV trong thai kỳ là một lĩnh vực đang được nghiên cứu.*

## **I. Giới thiệu**

HCV vẫn là một vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng với ước tính có khoảng 71 triệu người bị ảnh hưởng trên toàn thế giới tính đến năm 2015, bao gồm 5,6 triệu người ở khu vực Châu Âu theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và hơn 2 triệu người ở Hoa Kỳ.<sup>1-2</sup> Ở Châu Phi, tỷ lệ HCV khác nhau giữa các quốc gia với tỷ lệ cao nhất ở Ai Cập, tiếp theo là Nigeria, và Ethiopia.<sup>3</sup> HCV lây lan khi tiếp xúc với máu bị nhiễm bệnh. Nguồn lây truyền chính là do tiêm chích không an toàn. Ước tính có khoảng 15,6 triệu người tiêm chích ma túy (PWID) trên toàn thế giới, với hơn 25% PWID từ 25 tuổi trở xuống.<sup>4</sup> làm cho việc sử dụng ma túy qua đường tiêm chích (IDU) trở thành một yếu tố nguy cơ chính của HCV trên toàn thế giới. HCV cũng có thể mắc phải trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe, ví dụ từ các sản phẩm máu không được sàng lọc hoặc thông qua các phoi nhiễm liên quan đến chăm sóc sức khỏe khác, với các yếu tố nguy cơ chủ yếu thay đổi theo khu vực. Ví dụ, ở các nước như Ai Cập và Pakistan, sự lây truyền ở Bệnh viện tiếp tục góp phần vào tỷ lệ HCV cao. May mắn thay, sự ra đời của các thuốc kháng vi-rút tác dụng trực tiếp (DAA) đã thay đổi đáng kể cục diện của HCV, cho phép điều trị và chữa khỏi cho hơn 95% người được điều trị. Tuy nhiên, có sự bất bình đẳng toàn cầu đáng kể trong việc tiếp cận chẩn đoán và phương pháp điều trị viêm gan C. Với khoảng 90% những người có HCV sống ở các nước có thu nhập thấp và trung bình, tỷ lệ bao phủ điều trị là dưới 10% ở hầu hết các quốc gia.<sup>5</sup>

Đã có sự gia tăng HCV liên quan đến IDU ở người trẻ tuổi bao gồm cả phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ và phụ nữ được chẩn đoán trong thời kỳ mang thai. Sự gia tăng này đã được mô tả rõ ràng, đặc biệt là ở Hoa Kỳ, nơi nó đã xảy ra song song với đại dịch opioid. Với sự thay đổi dịch

tế học này, ngày càng có nhiều tập trung vào việc giải quyết các lộ trình chăm sóc (bao gồm cả sàng lọc HCV trong thai kỳ), nghiên cứu các nguy cơ lây truyền HCV từ mẹ sang con (MTCT), và điều tra vai trò của liệu pháp kháng vi-rút trong bối cảnh mang thai. Giải quyết HCV ở phụ nữ, và đặc biệt là trong thời kỳ mang thai, sẽ là cấp thiết nếu chúng ta đạt được mục tiêu loại trừ HCV của WHO vào năm 2030.<sup>6</sup> Ví dụ, trong phản ứng của quốc gia đối với mục tiêu của WHO, Kế hoạch hành động 2017-2020 Viện vi rút quốc gia của Cơ quan Y tế và Dịch vụ đặc biệt coi phụ nữ mang thai là đối tượng ưu tiên loại trừ HCV do nguy cơ lây truyền HCV chu sinh.<sup>7</sup> Dưới đây, chúng tôi thảo luận về sự thay đổi dịch tế học và tác động của HCV ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ và trong thời kỳ mang thai, cũng như cách nhìn theo khuyến nghị hiện tại.

## **II. Dịch tế học viêm gan C ở phụ nữ và trong thời kỳ mang thai**

Mặc dù ngày càng có nhiều nghiên cứu dành riêng cho việc tìm hiểu gánh nặng HCV ở phụ nữ và trong thời kỳ mang thai, nhiều nghiên cứu này được thực hiện ở Hoa Kỳ. Do đó, cần nhiều dữ liệu hơn trên các cơ sở chăm sóc sức khỏe khác nhau trên toàn thế giới. Kết quả của đại dịch opioid, đã làm gia tăng tình trạng nhiễm HCV ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ ở Hoa Kỳ. Ở Mỹ, dữ liệu phòng thí nghiệm thương mại quốc gia từ năm 2011 đến năm 2016 cho thấy sự gia tăng đáng kể xét nghiệm HCV ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ (tăng 39%), cũng như tăng tỷ lệ dương tính với kháng thể HCV (Ab) (+ 36% - từ 4,4 % lên 6,0%), với sự gia tăng lớn nhất xảy ra từ năm 2015 đến năm 2016.<sup>8</sup> Tỷ lệ phát hiện HCV cũng được báo cáo ở phụ nữ trong độ tuổi 15-41 ở cấp quốc gia sử dụng dữ liệu phòng thí nghiệm Quest quốc gia từ năm 2011-2014.<sup>9</sup> Tương tự, sử dụng giám sát bệnh tật quốc gia hệ thống (NNDSS), tăng gấp đôi số chẩn đoán HCV ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ đã được ghi nhận từ năm 2006 đến năm 2014 với các ca nhiễm mới được chẩn đoán ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, cao hơn so với những ca nhiễm mới ở phụ nữ trong độ tuổi lớn hơn.<sup>10</sup> Kết quả là ở Hoa Kỳ đã có sự thay đổi về HCV từ một căn bệnh chủ yếu là nam giới sang một căn bệnh phần lớn bình đẳng giữa nam và nữ. Bên ngoài Hoa Kỳ, các quốc gia có tỷ lệ nhiễm HCV được chẩn đoán ở nam giới cao hơn phụ nữ<sup>11</sup> và trong nhiều cuộc đánh giá, chẳng hạn như ở Africa, phụ nữ thường không được đại diện trong các ước tính về tỷ lệ hiện mắc.<sup>3</sup> Các rào cản đáng kể đối với việc ngăn ngừa HCV tồn tại ở các bối cảnh địa lý, bao gồm mức độ bao phủ của các can thiệp để ngăn chặn sự lây lan của HCV, các chính sách không đầy đủ để giảm nguy cơ lây truyền và các rào cản trong tiếp cận điều trị, khiến việc loại bỏ HCV trở nên khó khăn.<sup>4,12</sup>

Có thể lường trước được sự gia tăng lây truyền HCV ở những phụ nữ có nguy cơ dựa trên sự gia tăng IDU và đại dịch COVID-19 đang diễn ra,

13,14  
khiến các chương trình loại trừ viêm gan trên toàn thế giới bị gián đoạn.

Tỷ lệ mắc bệnh viêm gan C ở phụ nữ trong thời kỳ mang thai cũng đã được đánh giá thông qua dữ liệu giấy khai sinh, các hệ thống báo cáo quốc gia và đánh giá tại bệnh viện. Một đánh giá có hệ thống được thực hiện trên dữ liệu từ EU từ năm 2005-2015 ước tính tỷ lệ nhiễm HCV ở phụ nữ mang thai là 0,1% đến 0,9% .<sup>15</sup> Một phân tích tổng hợp được thực hiện ở Châu Phi ước tính tỷ lệ nhiễm HCV ở phụ nữ mang thai là 3,4% (95% CI 2,6-4,2, 58 nghiên cứu) từ năm 2003 đến năm 2015. <sup>16</sup>

Trong một đánh giá gần đây về tất cả các ca sinh sống ở Hoa Kỳ dựa trên hồ sơ sinh của Trung tâm Thống kê Y tế Quốc gia, tỷ lệ nhiễm HCV đã tăng từ 1,8 ca lên 4,7 ca trên 1.000 ca sinh sống.<sup>17</sup> Sử dụng Dự án Sử dụng và Chi phí Chăm sóc Sức khỏe từ 2000-2015 CDC phát hiện ra rằng tỷ lệ nhiễm HCV quốc gia ở phụ nữ sinh con đã tăng hơn 400% từ 0,8 lên 4,1 trên 1000 ca đẻ. Mặc dù tỷ lệ này cao hơn đáng kể ở những phụ nữ có tiền sử rối loạn sử dụng chất dạng thuốc phiện, nhưng sự gia tăng cũng được thấy ở những phụ nữ không có tiền sử sử dụng chất dạng thuốc phiện. <sup>18</sup> Bên ngoài Hoa Kỳ, các nghiên cứu được thực hiện ở các nước như Ba Lan (từ 1998 đến 2012), cũng cho thấy tỷ lệ hiện nhiễm viêm gan C trong thai kỳ tăng lên theo thời gian .<sup>19</sup> Giống như ở Mỹ, sự gia tăng này phần lớn là do sự gia tăng lây truyền HCV do IDU, với tỷ lệ IDU tăng dần theo thời gian ở những phụ nữ có kết quả xét nghiệm dương tính với HCV.<sup>20</sup>

Cũng có thể lập luận rằng sự gia tăng tỷ lệ hiện mắc trong dân số này chỉ đơn giản là liên quan đến việc tăng khả năng nhận biết nguy cơ và do đó cần phải kiểm tra nhiều hơn. Tuy nhiên, xét nghiệm HCV trong thời kỳ mang thai không đồng nhất giữa các cơ sở thực hành, có khả năng dẫn đến chẩn đoán không đúng về HCV. <sup>21</sup>

Những thay đổi trong dịch tễ học khu vực của HCV có thể được sử dụng để hướng dẫn các chiến lược giảm thiểu nguy cơ. Ở những khu vực có mức độ nhiễm HCV cao từ mẹ, các chương trình trao đổi kim tiêm (NEPs) đã cho thấy nhiều hứa hẹn trong việc giảm tỷ lệ nhiễm HCV ở mẹ. Ví dụ, vào năm 2011 tại một thị trấn ở Ohio với tỷ lệ nhiễm HCV tăng nhanh, các quan chức thành phố đã tuyên bố tình trạng khẩn cấp về sức khỏe cộng đồng và khởi xướng một NEP do các tổ chức phi chính phủ đóng góp. Sau khi thực hiện, sự gia tăng của HCV qua mẹ giảm đáng kể.<sup>22</sup>

### **III. Phát triển các khuyến nghị tầm soát HCV trong thai kỳ**

Mặc dù sàng lọc viêm gan siêu vi trong thời kỳ mang thai theo truyền thống là dựa trên nguy cơ, tỷ lệ HCV gia tăng và sự gia tăng nhận biết về tác động của nó đối với thai kỳ đã dẫn đến việc tăng cường xem xét sàng

lọc HCV toàn cầu, tăng cơ hội chẩn đoán và liên kết với điều trị. Hiện tại, chỉ có một số quốc gia khuyến nghị tầm soát phổ quát khi mang thai, bao gồm cả Ý, Pháp, Ba Lan, Đài Loan và Pakistan.<sup>23-25</sup>

Chi phí xét nghiệm cũng như việc không được tiếp cận điều trị có thể giải thích cho việc tầm soát HCV trong thai kỳ được tiếp nhận thấp, đặc biệt là ở các nước có thu nhập thấp và trung bình. Ở Mỹ, một sự thay đổi gần đây từ việc sàng lọc HCV dựa trên nguy cơ sang sàng lọc phổ quát được khuyến nghị ban đầu bởi Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) và Hiệp hội Các bệnh Truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) vào năm 2018.<sup>26</sup> với lý do sự gia tăng tỷ lệ nhiễm HCV ở phụ nữ và tính không hiệu quả của sàng lọc dựa trên rủi ro. Sau đó, Lực lượng Đặc nhiệm Dịch vụ Phòng ngừa Hoa Kỳ và CDC đều tán thành việc sàng lọc phổ quát khi mang thai, với CDC khuyến cáo thêm việc sàng lọc lặp lại ở mỗi lần mang thai.<sup>27,28</sup> Những thay đổi này trong các khuyến nghị quốc gia cũng được đưa ra để đáp ứng với các nghiên cứu về hiệu quả chi phí chứng minh hiệu quả về chi phí của sàng lọc phổ cập (so với sàng lọc dựa trên nguy cơ) ở Hoa Kỳ<sup>29,30</sup>. Tuy nhiên, ít nhất là ở Hoa Kỳ, các Hội sản khoa chưa chấp nhận sàng lọc toàn dân<sup>31</sup> Trước khi tăng cường thu nhận ở các cơ sở y tế ở Hoa Kỳ, tầm soát phổ quát phải được xác nhận bởi Trường Cao đẳng Sản phụ khoa Hoa Kỳ và Hiệp hội Y học Thai nhi.<sup>32</sup>

Ngoài ra, câu hỏi về thời điểm sàng lọc lại sau khi sàng lọc ban đầu trong thai kỳ là một vấn đề quan trọng, và đánh giá gần đây đã chứng minh hiệu quả chi phí của việc sàng lọc lại trong mỗi lần mang thai tiếp theo.<sup>33</sup> Trên phạm vi quốc tế, Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Châu Âu.<sup>34</sup> và Hiệp hội Nghiên cứu về Gan của Châu Á Thái Bình Dương.<sup>35</sup> đều khuyến nghị sàng lọc dựa trên nguy cơ mà không có khuyến nghị cập nhật về sàng lọc toàn dân, và tỷ lệ hiện nhiễm HCV và hiệu quả chi phí theo quốc gia có thể hướng dẫn các quyết định trong tương lai về các khuyến nghị sàng lọc toàn dân.

#### *Điểm quan trọng*

*\*Tỷ lệ và tỷ lệ nhiễm HCV ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ và trong thời kỳ mang thai đã tăng lên và có liên quan đến việc sử dụng ma túy qua đường tiêm chích*

*\*Tỷ lệ lây truyền HCV từ mẹ sang con có thể không được mô tả đầy đủ với các nghiên cứu hồi cứu do không theo dõi đầy đủ trẻ sơ sinh để xét nghiệm lúc 18 tháng và do đó thiếu dữ liệu về tỷ lệ lây truyền*

#### **IV. Lây truyền HCV từ mẹ sang con (MTCT)**

Ý nghĩa chính của việc chẩn đoán HCV trong thai kỳ là hiểu được nguy cơ của MTCT. Một phân tích tổng hợp năm 2014 gồm 109 nghiên cứu về phụ nữ dương tính với HCV từ năm 1997 đến năm 2012 ước tính tỷ lệ MTCT là 5,8% (95% CI 4,2-7,8%), với tỷ lệ lây truyền cao hơn đáng kể ở những phụ nữ đồng nhiễm HIV (10,8%; 95% CI 7,6-15,2%).<sup>36</sup> Hơn nữa, tỷ lệ MTCT thấp hơn nhiều trong các nghiên cứu quan sát về phụ nữ đồng nhiễm HIV khi điều trị đã chứng minh rằng liệu pháp điều trị HIV ức chế là một can thiệp có khả năng thành công để giảm nguy cơ lây truyền HCV.<sup>37-39</sup> Gần đây hơn, một nghiên cứu quốc gia từ Hoa Kỳ báo cáo tỷ lệ MTCT là 3,6%.<sup>40</sup> Trong khi một nghiên cứu gần đây từ Tây Ban Nha ước tính rằng nguy cơ lây truyền là 7% ở các bà mẹ đồng nhiễm HIV.<sup>41</sup> Tuy nhiên, do tỷ lệ xét nghiệm MTCT ở trẻ sơ sinh thấp và do đó, dữ liệu hạn chế về tỷ lệ nhiễm HCV thực sự ở trẻ sinh ra từ mẹ có HCV, một ước tính chính xác về nguy cơ MTCT là một thách thức.

Ví dụ, trong một nghiên cứu của sở y tế Philadelphia về 8.119 phụ nữ có HCV được xác định trong sổ đăng ký viêm gan, chỉ 84 (16%) trẻ sơ sinh của họ từng được xét nghiệm HCV.<sup>42</sup> Tương tự, trong một nhóm thuần tập phụ nữ hồi cứu dựa trên dân số ở Pittsburgh, chỉ 30% trẻ sơ sinh có nguy cơ được xét nghiệm HCV.<sup>41</sup> Trong một nghiên cứu tiền cứu ở Ai Cập trên 3.000 phụ nữ mang thai, tỷ lệ lây truyền vi rút cao hơn nhiều so với tỷ lệ trong phân tích hồi cứu. Trong số 3.000 phụ nữ, 46 phụ nữ được phát hiện dương tính với HCV có lây truyền dọc được xác định ở 8 trẻ sơ sinh (17,39%). Tải lượng vi rút ở người mẹ cao được xác định là yếu tố nguy cơ lây truyền bệnh duy nhất.<sup>44</sup>

Mặc dù người ta cho rằng phần lớn MTCT xảy ra ở chu sinh, có khả năng có một ít nguy cơ lây truyền sớm hơn trong tử cung.<sup>45</sup> Tuy nhiên, một phần thách thức của việc hiểu biết về MTCT là sự chậm trễ đáng kể giữa sinh và xét nghiệm trẻ sơ sinh nhiễm trùng (và sau đó xác nhận nhiễm virus).

Quy định rằng trẻ em được xét nghiệm HCV Ab khi  $\geq 18$  tháng tuổi, trước đó nhiều trẻ có thể bị mất khi theo dõi. Việc xác nhận vi-rút máu mãn tính có thể được hoãn lại cho đến sau 3 tuổi khi việc điều trị có thể có sẵn. Điều này có thể dẫn đến một mất mát đáng kể trong việc theo dõi ở những trẻ có kết quả xét nghiệm dương tính. Điều tra các chiến lược xét nghiệm trước đó đã chứng minh rằng xét nghiệm PCR HCV-RNA ở trẻ sơ sinh từ 2-6 tháng tuổi có độ nhạy và độ đặc hiệu cao đối với MTCT, được xác định bằng xét nghiệm HCV-RNA dương tính hoặc anti-HCV ở tuổi  $\geq 24$  tháng, với âm tính. Kết quả được xác định là anti-HCV âm tính ở tuổi  $\geq 18$  tháng.<sup>40</sup> Vì vậy, nên xem xét các tiêu chí sửa đổi để đánh giá MTCT ở lứa tuổi trẻ sơ sinh sớm hơn, vì điều này chắc chắn sẽ làm tăng số lượng trẻ được xét nghiệm và chẩn đoán thích hợp.

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến thai nghén đối với MTCT cũng đã được đánh giá. Trong một đánh giá có hệ thống về 18 nghiên cứu quan sát đề cập đến MTCT, không có mối liên hệ chặt chẽ giữa phương thức sinh (âm đạo và sinh mổ) và nguy cơ lây truyền, cũng như không có mối liên quan giữa việc cho con bú và nguy cơ lây truyền.<sup>47</sup> Mặc dù các nghiên cứu bao gồm tổng quan hệ thống đã báo cáo mối liên quan giữa thời gian kéo dài của vỡ ối và nguy cơ lây truyền.<sup>47</sup> Những phát hiện này cho thấy rằng các can thiệp quản lý thai nghén có ảnh hưởng hạn chế đến nguy cơ lây truyền. Mặc dù tránh một số thủ thuật sản khoa, chẳng hạn như chọc dò ối và theo dõi thai nhi bằng thủ thuật xâm lấn, có thể làm giảm sự lây truyền HCV chu sinh, nhưng vẫn chưa có bằng chứng.<sup>48</sup> Hơn nữa, mặc dù người ta đã đề xuất rằng tải lượng vi rút HCV cao hơn có thể liên quan đến tăng nguy cơ MTCT, ngưỡng tải lượng vi rút đối với sự gia tăng lây truyền vẫn chưa được xác định và các can thiệp để giảm nguy cơ không thể khuyến cáo dựa trên tải lượng vi rút.<sup>49</sup>

## V. Ảnh hưởng của HCV đối với kết quả mang thai

Nhiễm HCV trong thai kỳ có liên quan đến các kết cục sản khoa bất lợi, chủ yếu được thấy trong các nghiên cứu hồi cứu lớn. Trong một phân tích tổng hợp lớn trên 4 triệu phụ nữ với hơn 5.000 phụ nữ nhiễm HCV, có mối liên hệ đáng kể giữa sinh non và HCV (tỷ số chênh lệch (OR) 1,62; 95% CI 1,48-1,76), sau khi phân loại cho các yếu tố chính khác gây hậu quả sản khoa bất lợi bao gồm hút thuốc / lạm dụng rượu, lạm dụng ma túy ở người mẹ hoặc đồng nhiễm HBV hoặc HIV.<sup>50</sup> Tương tự, một cơ quan đăng ký Thụy Điển với hơn 2.000 ca sinh HCV đã báo cáo mối liên quan giữa HCV và sinh non (nguy cơ tương đối điều chỉnh 1,32; 95% CI 1,08-1,60) và tử vong sơ sinh muộn (nguy cơ tương đối đã điều chỉnh 3,79; 95% CI 1,07-13,79) khi điều chỉnh theo tuổi mẹ, hút thuốc, BMI, tiểu đường và sử dụng rượu.<sup>51</sup> Ứ mật trong gan của thai kỳ (ICP) có thể là biểu hiện rõ nhất của kết quả sản khoa liên quan đến HCV. Rủi ro khi phát triển ICP là cao hơn đáng kể (OR 5,76; KTC 95% 1,30-25,44) ở phụ nữ bị viêm gan C trước khi mang thai, với OR tổng hợp là 20,40 (KTC 95% 9,29-44,33) đối với ICP ở phụ nữ mang thai nhiễm HCV so với không nhiễm HCV.<sup>52,53</sup> Do nguy cơ gia tăng đáng kể này và mối liên hệ đã biết của ICP với các kết cục bất lợi của thai nhi.<sup>54</sup> phụ nữ có HCV nên được tư vấn về nguy cơ tiềm ẩn này trong quá trình tư vấn trước khi sinh. Điều đó nói rằng, hiện tại vẫn chưa biết liệu điều trị hoặc thanh thải HCV trong thai kỳ có làm giảm nguy cơ ICP, hoặc các kết quả thai kỳ bất lợi khác hay không.

*\*Điểm quan trọng*

*HCV trong thai kỳ có liên quan đến sinh non và ứ mật trong gan ở giai đoạn sơ sinh.*

## **VI. Cân nhắc đối với liệu pháp DAA trong bối cảnh chăm sóc thai kỳ**

Do nguy cơ gia tăng các kết cục sản khoa bất lợi liên quan đến HCV trong thai kỳ, lây truyền chu sinh, cũng như tăng tỷ lệ chẩn đoán HCV trong thai kỳ,<sup>17</sup> câu hỏi về thời gian điều trị HCV tối ưu liên quan đến thai kỳ đang được đánh giá. Mặc dù các hướng dẫn trước đây của AASLD / IDSA khuyến cáo tránh điều trị nghiêm ngặt trong thời kỳ mang thai, các khuyến nghị hiện tại là "việc điều trị có thể được cân nhắc trong thời kỳ mang thai trên cơ sở cá nhân sau khi thảo luận giữa bệnh nhân và bác sĩ về những rủi ro và lợi ích tiềm ẩn", mặc dù lý tưởng nhất là phụ nữ nên được điều trị trước khi mang thai, nếu được chẩn đoán có HCV trong khi mang thai, việc tư vấn nên nhằm xác định thời điểm có thể điều trị HCV. Hơn nữa, khi những phụ nữ có tiền sử tìm kiếm HCV ở một trung tâm cấp ba ở Hoa Kỳ (nghiên cứu được thực hiện tại phòng khám bệnh gan của Đại học California San Francisco) được khảo sát về sở thích và quan điểm của họ đối với việc điều trị khi mang thai, hơn một nửa cho biết rằng họ sẽ xem xét liệu pháp DAA trong khi mang thai nếu nó để ngăn ngừa MTCT.<sup>55</sup>

An toàn trong quần thể này là điều tối quan trọng. Mặc dù dữ liệu phơi nhiễm trong thế giới thực còn hạn chế, các nghiên cứu về sinh sản trên động vật đã chứng minh tính an toàn của DAA trong môi trường này, không có bằng chứng về các kết quả phát triển bất lợi được quan sát thấy với các liệu pháp dựa trên sofosbuvir hoặc glecaprevir / pibrentasvir (G / P). Trong các nghiên cứu dựa trên động vật, việc tiếp xúc với chất chuyển hóa lưu hành chủ yếu của sofosbuvir (G-331007) là khoảng 4 lần (chuột) và 10 lần (thỏ) ở người so với liều khuyến cáo cho người.<sup>56</sup> Tương tự, trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, không có tác dụng phụ phát triển nào được quan sát thấy khi các thành phần của G / P được sử dụng riêng biệt trong quá trình phát sinh cơ quan ở mức phơi nhiễm lên đến 53 lần (chuột; glecaprevir) hoặc 51x và 1,5 lần (chuột và thỏ tương ứng; pibrentasvir) người phơi nhiễm ở liều khuyến cáo.<sup>57</sup> Hơn nữa, các đánh giá an toàn trước đây trên người cho thấy DAA an toàn, nhưng liệu pháp để ngăn ngừa MTCT hiệu quả vẫn chưa được thiết lập.<sup>58</sup>

Với dữ liệu an toàn cho trên động vật đáng tin cậy, việc sử dụng DAAs trong thời kỳ mang thai hoặc ngay sau khi sinh đang được điều tra. Gần đây nhất, thử nghiệm điều trị HCV đầu tiên khi mang thai đã được tiến hành tại Pittsburgh. Chín bệnh nhân đã được ghi danh trong quý thứ hai và quý thứ ba của thai kỳ và được điều trị với liệu trình 12 tuần của sofosbuvir / ledipasvir, được chứng minh là an toàn, hiệu quả và dung nạp tốt.<sup>59</sup>

Việc tuyên dụng vào thử nghiệm bị hạn chế bởi sự tham gia, duy trì nghiên cứu (1 bệnh nhân không hoàn thành tất cả các đánh giá cần thiết), cũng như loại trừ những phụ nữ bị nhiễm kiểu gen 3. Các nghiên cứu đang thực hiện bao gồm đánh giá điều trị sau sinh với sofosbuvir / velpatasvir ở những phụ nữ tham gia vào một nghiên cứu quan sát ở Ohio, những người được điều trị sau khi ngừng cho con bú, cũng như thử nghiệm được động học giai đoạn I đơn lẻ điều tra việc sử dụng sofosbuvir / velpatasvir trong thời kỳ mang thai.<sup>60-61</sup>

Nhiều nhà cung cấp do dự xem xét điều trị DAA mà không có đủ dữ liệu an toàn, và các nghiên cứu quy mô lớn hơn có thể cần thiết để thiết lập tính an toàn và hiệu quả của DAA trong thai kỳ. Mặc dù chúng ta biết rằng tỷ lệ cao nhất về khả năng gây dị ứng do tiếp xúc với thuốc xảy ra trong tam cá nguyệt đầu tiên, việc thiết lập an toàn điều trị trong tam cá nguyệt thứ ba (và có khả năng cho con bú) sẽ là cần thiết. Hơn nữa, cần cải thiện mối liên hệ với việc chăm sóc trước khi thụ thai và sau khi sinh / cho con bú. Các hướng dẫn hiện nay đề xuất rằng điều trị trong thời kỳ mang thai là một cuộc trò chuyện rủi ro / lợi ích giữa phụ nữ và người cung cấp dịch vụ, nhưng cơ hội chữa khỏi bệnh (và giảm lây truyền dọc / ngang) sẽ mất đi cho đến khi phụ nữ chấp nhận điều trị. Chứng minh sự an toàn chỉ là một thành phần. Đảm bảo với phụ nữ rằng liệu pháp DAA trong thời kỳ mang thai là quan trọng đối với sức khỏe của họ và sức khỏe của thai nhi của họ sẽ không chỉ yêu cầu bệnh nhân mua mà còn cả nhà cung cấp dịch vụ mua.

Do các hướng dẫn sản khoa chưa ủng hộ việc sàng lọc phổ cập trong thai kỳ, việc thuyết phục nhóm nhà cung cấp dịch vụ này điều hướng một nhóm chăm sóc đầy đủ là một thách thức quan trọng.

## **VII.Kết luận**

Dịch tễ học của HCV đã thay đổi trong thập kỷ qua do hậu quả của dịch opioid ở Hoa Kỳ, cũng như IDU và phơi nhiễm liên quan đến chăm sóc sức khỏe ở các khu vực khác trên Thế giới, dẫn đến việc ghi nhận HCV ngày càng tăng ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ và trong thời kỳ mang thai. Mặc dù đã có sự thay đổi hướng tới việc khuyến nghị tầm soát HCV phổ quát trong thai kỳ ở một số vùng, nhưng vẫn chưa rõ liệu những khuyến nghị này có được thực hiện rộng rãi hơn ở cấp độ Quốc tế hay không. Cũng không rõ liệu việc sàng lọc toàn dân có dẫn đến sự gia tăng đáng kể hay không trong các chẩn đoán HCV trong thai kỳ. Bất kể điều quan trọng là chúng ta phải nâng cao hiểu biết về tác động của HCV trong thai kỳ và xác định vai trò tiềm năng của việc điều trị HCV. Các hướng đi trong tương lai cũng phải liên quan đến việc đánh giá hiệu quả chi phí,



tính khả thi và hiệu quả của điều trị DAA trong thai kỳ, cũng như phát triển các mô hình chăm sóc để giảm thiểu nguy cơ MTCT một cách tối ưu.