

NO RESPONSE TO HBV VACCINATION- SOME PRACTICAL ISSUES

Quach Thanh Lam^{1*}, Le Bao Tran¹, Nguyen Duy Tai², Huynh Giao^{1,2}

¹Ho Chi Minh University of Medicine and Pharmacy – 217 Hong Bang, District 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Le Van Thinh Hospital – 130 Le Văn Thịnh, Thu Duc City, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received: 21/06/2024

Revised: 11/07/2024; Accepted: 14/07/2024

ABSTRACT

Objective: The study aims to investigate the causes and management of cases where certain individuals do not develop protective responses after receiving the hepatitis B vaccine (HBV), which is commonly observed in clinical settings.

Method: The study was conducted by searching data from two databases: PubMed and domestic studies on immune responses after hepatitis B vaccination.

Results: Literature review shows that the hepatitis B vaccine is safe and effective. However, the immune response decreases after the age of 40 and in individuals with immuno-compromised conditions. Additionally, individuals with occult HBV infection also have very poor responses to the HBV vaccine.

Conclusion: It is recommended in practice, besides the HBsAg test, to also perform the anti-HBc test before vaccination to identify these cases for better counseling.

Keywords: HBV (Hepatitis B Virus); HBsAg (Hepatitis B surface Antigen); Anti-HBs (Hepatitis B surface Antibody); Anti-HBc (Antibody against the core of Hepatitis B virus); occult HBV infection; no respond to HBV vaccination.

*Corresponding author

Email address: drquachlam@yahoo.com

Phone number: (+84) 913608149

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD6.1370>

KHÔNG ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH SAU TIÊM VACCINE VIÊM GAN B - MỘT SỐ VẤN ĐỀ THỰC TIỄN

Quách Thanh Lâm^{1*}, Lê Bảo Trân¹, Nguyễn Duy Tài², Huỳnh Giao^{1,2}

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh - 217 Hồng Bàng, Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam
²Bệnh viện Lê Văn Thịnh, Thành phố Thủ Đức - 130 Lê Văn Thịnh, Thành phố Thủ Đức, Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 21/06/2024

Chỉnh sửa ngày: 11/07/2024; Ngày duyệt đăng: 14/07/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm tìm hiểu nguyên nhân và cách xử lý các trường hợp một số đối tượng tiêm ngừa không có đáp ứng bảo vệ sau tiêm vắc-xin phòng bệnh Viêm gan siêu vi B (HBV) thường gặp trên lâm sàng.

Phương pháp: Nghiên cứu được thực hiện bằng cách tìm kiếm dữ liệu từ 2 cơ sở dữ liệu là Pubmed và các nghiên cứu trong nước về đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin viêm gan B.

Kết quả: Nghiên cứu các y văn cho thấy, vắc-xin phòng bệnh viêm gan siêu vi B an toàn và hiệu quả. Tuy nhiên, đáp ứng miễn dịch sẽ giảm sau 40 tuổi và các trường hợp có cơ địa suy giảm miễn dịch, ngoài ra, các trường hợp nhiễm HBV thể ẩn cũng có đáp ứng sau tiêm vắc-xin HBV rất kém.

Kết luận: Khuyến nghị trên thực hành, ngoài xét nghiệm HbsAg, cần nên làm thêm xét nghiệm anti-HBc trước chủng ngừa để nhận ra các trường hợp này nhằm tư vấn tốt hơn.

Từ khóa: Virus viêm gan B, kháng nguyên bề mặt viêm gan B, kháng thể kháng kháng nguyên bề mặt, kháng thể kháng kháng nguyên lõi, Nhiễm virus viêm gan B thể ẩn, Không đáp ứng sau tiêm vaccin viêm gan B.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan B rất phổ biến ở Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HBV mạn tính vào khoảng từ 10 đến 20% dân số [1]. Viêm gan B cũng là nguyên nhân hàng đầu của viêm gan cấp, viêm gan mạn, xơ gan và ung thư gan ở Việt Nam, Viêm gan B vẫn còn là gánh nặng y tế của Việt Nam trong nhiều năm.

Vaccine phòng ngừa viêm gan B có tính an toàn và hiệu quả cao. Tại Việt Nam đã có mặt vaccine phòng ngừa viêm gan B trên thị trường từ 1996 và tiến hành tiêm chủng cho nhiều đối tượng. Hiện nay vaccine phòng ngừa viêm gan B đã được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng của quốc gia cho trẻ sơ sinh.

Trong thực hành lâm sàng đôi lúc chúng ta gặp một số

đối tượng không có đáp ứng (không tạo được kháng thể bảo vệ) sau tiêm vaccine HBV đủ liều theo khuyến cáo. Mục đích bài báo cáo này nhằm tìm hiểu nguyên nhân và cách xử lý các đối tượng này.

2. PHƯƠNG PHÁP TỔNG QUAN

2.1. Phương pháp tìm kiếm tài liệu

Nghiên cứu được thực hiện bằng cách tìm kiếm dữ liệu từ 2 cơ sở dữ liệu là Pubmed với các từ khóa “hepatitis B vaccine” hoặc “vaccine nonresponse” hoặc “immunogenicity” hoặc “immune response to the hepatitis B vaccine”. Hai là tìm kiếm thủ công các nghiên cứu trong nước như luận văn, luận án, bài báo nghiên cứu khoa

*Tác giả liên hệ
Email: drquachlam@yahoo.com
Điện thoại: (+84) 913608149
<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD6.1370>



học về đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin viêm gan B.

2.2. Nguồn tài liệu

- Các nghiên cứu là bài báo khoa học
- Các bài báo nghiên cứu không bị trùng lặp

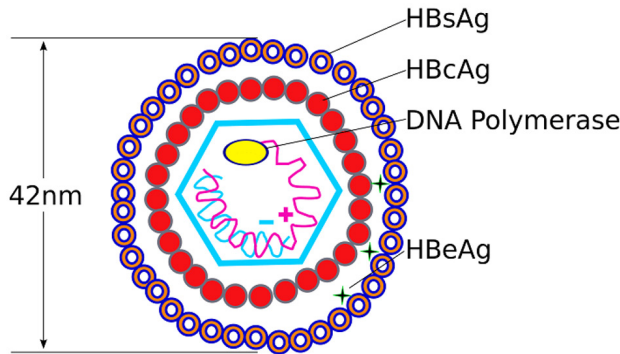
2.3. Tiêu chuẩn loại ra

Các bài báo không thể tiếp cận được toàn văn bằng tiếng Anh hoặc tiếng Việt.

3. KẾT QUẢ

Virus viêm gan B

Năm 1970, Dane mô tả tiểu thể virus HBV (sau này được gọi là tiểu thể Dane) hoàn chỉnh bao gồm bộ gen là một chuỗi DNA vòng xoắn kép và men sao chép ngược, bao ngoài là lớp vỏ nucleocapsid.



Hình 1. Cấu trúc HBV
(Nguồn: Hội Y học TP. HCM) [5]

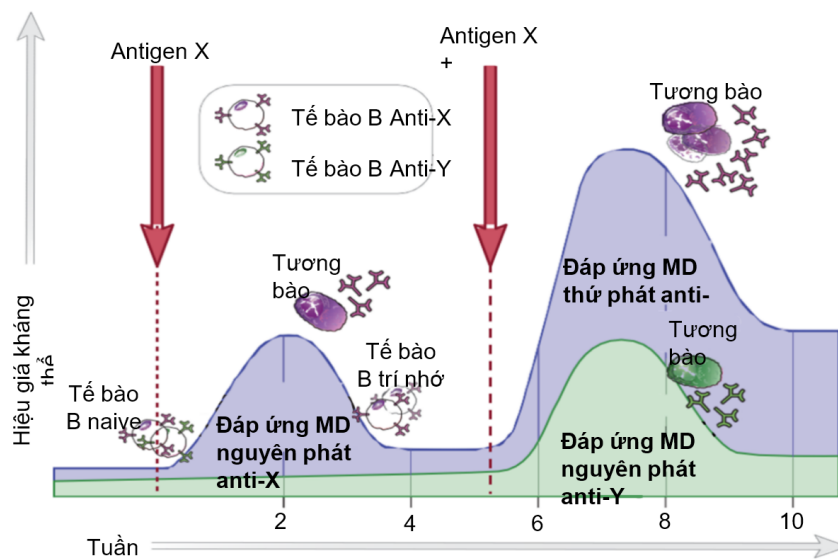
HBV thuộc họ Hepadnavirus, có cấu trúc hình cầu, đường kính là 42 nm. Các dấu ấn sinh học của HBV gồm HBsAg, anti-HBs, HBcAg, Anti HBc, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA. Ngoài ra gần đây HBcrAg còn là dấu ấn sinh học mới đang được nghiên cứu và ứng dụng dần trên lâm sàng. HBsAg là kháng nguyên bề mặt của HBV, ở lớp vỏ virus, kháng thể tương ứng là anti-HBs (kháng thể bảo vệ). HBcAg là kháng nguyên lõi, chỉ xuất hiện trong tế bào gan và phát hiện qua sinh thiết gan, kháng thể tương ứng là anti HBc, trong đó anti HBc IgM xuất hiện sớm, anti HBc IgG xuất hiện muộn hơn. HBeAg là kháng nguyên xuất hiện sớm trong giai đoạn tiền vàng da, đặc biệt khi virus đang nhân lên, kháng thể tương ứng là anti-HBe. HBV DNA nhằm xác

định số lượng hay nồng độ của virus trong máu của người bệnh có ý nghĩa trong điều trị.

Trong huyết thanh, HBV tồn tại dưới 02 dạng là dạng lây nhiễm (tiểu thể Dane – hạt virion) và dạng không lây nhiễm (chính là kháng nguyên bề mặt của HBV) tạo ra dư thừa trong bào tương tế bào gan.

Đáp ứng miễn dịch sau tiêm vaccine

Đáp ứng miễn dịch thích nghi sẽ nhanh hơn, mạnh hơn và hiệu quả hơn khi tiếp xúc nhiều lần với cùng một kháng nguyên. Điều này cho thấy các tế bào miễn dịch sẽ ghi nhớ mỗi lần gặp gỡ kháng nguyên và đặc điểm này được gọi là trí nhớ miễn dịch [2].



Hình 2. Động học của đáp ứng miễn dịch
(Nguồn: Giáo trình giảng dạy đại học. Nhà xuất bản Y học).

Đáp ứng miễn dịch nguyên phát:

Xảy ra khi tế bào lympho tiếp xúc lần đầu với kháng nguyên đặc hiệu. Các tế bào lympho chưa biệt hóa (naïve) gặp kháng nguyên sẽ tăng sinh biệt hóa thành tế bào hành sự và tế bào nhớ

Đáp ứng miễn dịch thứ phát:

Xảy ra khi tiếp xúc những lần sau với cùng kháng nguyên đặc hiệu. Đáp ứng miễn dịch thứ phát là kết quả của quá trình hoạt hóa các tế bào trí nhớ tồn tại sau lần tiếp xúc đầu tiên với kháng nguyên đặc hiệu. Trí nhớ miễn dịch sẽ tối ưu hóa khả năng đáp ứng của hệ thống miễn dịch để chống lại các tình trạng tái nhiễm. Trí nhớ miễn dịch là cơ chế giúp cho vaccine có thể bảo vệ cơ thể lâu dài chống lại các vi sinh vật và độc tố có hại.

Vaccine viêm gan B

Hoạt chất trong vaccine viêm gan B là protein bề mặt virus HBsAg. Kháng thể anti-HBs được sử dụng làm chỉ dấu đánh dấu khả năng miễn dịch với HBV. Hiệu quả bảo vệ của vaccine viêm gan B phụ thuộc vào sự hiện diện của kháng thể IgG kháng HBsAg (anti-HBs) sau khi hoàn thành tiêm chủng. Anti-HBs ≥ 10 mIU/mL đo được 1–2 tháng sau liều cuối cùng loạt tiêm chủng được coi là dấu hiệu bảo vệ lâu dài chống lại nhiễm HBV.

Chuỗi 3 liều cơ bản tạo ra nồng độ kháng thể bảo vệ ở > 95% trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người lớn khỏe mạnh [3].

4. BÀN LUẬN

Không đáp ứng miễn dịch sau tiêm vaccine viêm gan B

Trong thực hành lâm sàng đôi lúc chúng ta gặp một số đối tượng không có đáp ứng (không tạo được kháng thể bảo vệ anti-HBs) sau tiêm vaccine HBV đủ liều theo khuyến cáo, là một vấn đề dẫn đến các thắc mắc đối với phòng tiêm chủng. Với tính tạo miễn dịch rất hiệu quả của vaccine viêm gan B hiện nay thì số người không đáp ứng là không nhiều nên khi có thắc mắc của nhóm đối tượng này sự lý giải đôi khi chưa rõ ràng và thống nhất có thể gây hoang mang.

Ngoài những lý do chủ quan như quy trình tiêm chủng, bảo quản vaccine không đạt chuẩn dẫn đến hiệu quả và tính an toàn khi tiêm phòng bị ảnh hưởng thì chúng tôi bàn luận về những nguyên nhân liên quan đến đáp ứng miễn dịch của cá thể được tiêm vaccine làm giảm hiệu quả của liệu trình tiêm ngừa viêm gan B.

Cơ địa suy giảm miễn dịch

Suy giảm miễn dịch là trạng thái cơ thể không sinh được đáp ứng miễn dịch hoặc chỉ sinh được miễn dịch yếu, không chống lại được các vi sinh vật gây bệnh, hậu quả là cơ thể dễ bị nhiễm trùng.

Nguyên nhân gây suy giảm miễn dịch có thể do hệ thống miễn dịch bị khiếm khuyết, tổn thương nguyên phát (bất thường di truyền ở một hoặc nhiều thành phần của hệ miễn dịch, chủ yếu là về gen, đôi khi là những sai sót trong giai đoạn phát triển) hay thứ phát (các khiếm khuyết trong hệ miễn dịch do nhiễm trùng, bất thường về dinh dưỡng, phương pháp điều trị y học làm mất hoặc rối loạn chức năng các thành phần khác nhau của hệ miễn dịch)

Cơ địa suy giảm miễn dịch thường đáp ứng kém với các kích thích của kháng nguyên. Tiêm ngừa trên cơ địa suy giảm miễn dịch nhìn chung cho đáp ứng tạo kháng thể kém.

Các trường hợp nhiễm HBV thể ẩn

Nhiễm HBV thể ẩn là tình trạng trong đó DNA virus có khả năng sao chép hiện diện trong gan (DNA HBV có thể phát hiện hoặc không thể phát hiện được trong huyết thanh) của những người có kết quả xét nghiệm âm tính với kháng nguyên bề mặt HBV (HBsAg). Trong giai đoạn nhiễm HBV đặc biệt này, DNA vòng (cccDNA) ở trạng thái sao chép thấp. Nhiều tiến bộ đã làm rõ các cơ chế liên quan đến việc ức chế hoạt động của virus, dường như chủ yếu liên quan đến khả năng kiểm soát miễn dịch của vật chủ.

Nhiễm HBV thể ẩn phổ biến trên toàn thế giới, nhưng tỷ lệ lưu hành của nó rất khác nhau giữa các nhóm bệnh nhân. Điều này phụ thuộc vào các khu vực địa lý khác nhau và các xét nghiệm được sử dụng để phát hiện HBsAg và HBV DNA.

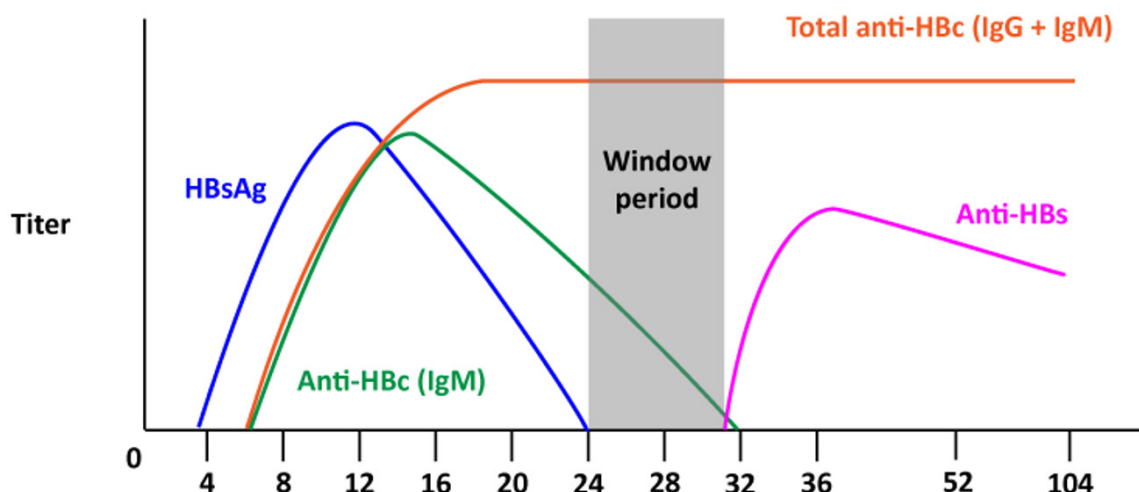
Nhiễm HBV thể ẩn có tác động trong một số bối cảnh lâm sàng như có thể lây truyền, gây ra một dạng viêm gan B mãn tính, thông qua truyền máu hoặc ghép gan; có thể tái hoạt động trong trường hợp ức chế miễn dịch, dẫn đến có thể phát triển viêm gan bùng phát; có thể đẩy nhanh sự tiến triển của bệnh gan mạn tính do các nguyên nhân khác nhau dẫn đến xơ gan; tạo điều kiện cho ung thư biểu mô tế bào gan phát triển [4].

Các dấu ấn giúp nhận ra một trường hợp nhiễm HBV thể ẩn trong thực hành là HBsAg (-), anti-HBs (-) và anti-HBc (+) (hay được gọi trên lâm sàng là anti-HBc dương tính đơn độc).

Dấu ấn antiHBc (+) đơn độc gặp 0,4-1,7% người hiến máu ở vùng có tỷ lệ nhiễm HBV thấp và có thể đến 14% dân số ở vùng có tỷ lệ nhiễm cao [1], có thể xảy ra trong các trường hợp sau [5]:



1. **Giai đoạn cửa sổ** của nhiễm HBV cấp: Anti HBc IgM (+)



Hình 3. Giai đoạn cửa sổ trong nhiễm HBV cấp
(Nguồn: Hội Y học TP. HCM) [5]

2. Anti HBc là **dấu ấn của nhiễm HBV mạn (nhiễm HBV thể ẩn)**. Trong trường hợp này, HBsAg đã giảm dưới ngưỡng phát hiện nhưng HBV DNA vẫn phát hiện được trong huyết thanh (ở ngưỡng rất thấp) và trong gan (ở ngưỡng cao hơn), men gan có thể tăng nhẹ kéo dài không giải thích được, anti-HBs không được tạo ra. Tình huống này thường gặp ở những vùng có tỷ lệ nhiễm HBV cao và ở những người đồng nhiễm HIV hay HCV.

3. Anti-HBc là **dấu ấn miễn nhiễm**. Trong trường hợp này, HBsAg đã biến mất, anti-HBs đã xuất hiện nhưng sau nhiều năm nồng độ anti-HBs đã giảm dưới ngưỡng phát hiện. Anti HBs sẽ xuất hiện trở lại sau một liều tiêm nhắc nhở trí nhớ miễn dịch.

Trong một nghiên cứu của Phạm Hoàng Phiệt, Quách Thanh Lâm năm 2006 trên nhóm đối tượng tiêm ngừa viêm gan B (HBsAg và anti-HBs âm tính trước tiêm, không làm anti-HBc) không đáp ứng tạo kháng thể sau 3 mũi tiêm cơ bản, các đối tượng sau đó được làm thêm xét nghiệm anti-HBc.

Nhóm anti-HBc (-) được tiêm ngừa tiếp bằng TheravacB (là loại vaccine được nghiên cứu để điều trị miễn dịch cho bệnh nhân viêm gan B mạn) đều tạo được kháng thể bảo vệ [6-10]. Nguyên nhân không đáp ứng với vaccine thông thường có thể do cơ địa (HLA) [7],[8] hay nguyên nhân khác mà tác giả không đủ điều kiện làm sáng tỏ.

Nhóm anti-HBc (+) tạo đáp ứng rất kém hoặc vẫn không tạo được kháng thể sau tiêm TheravacB. Nhóm này đã nhận trước đó 3 mũi vaccine viêm gan B cơ bản trong 6 tháng nên không phải giai đoạn cửa sổ (quá thời gian), cũng không phải dạng miễn nhiễm (sẽ tạo lại anti-HBs khi tiêm lại vaccine nhờ trí nhớ miễn dịch) nên đây là đối tượng nhiễm HBV thể ẩn.

Nếu được tầm soát cả dấu ấn anti-HBc trước chủng

ngừa thì chúng ta có thể loại được nhóm này. Tuy nhiên nếu xét nghiệm anti-HBc trước tiêm phòng sẽ gây tốn kém mà chưa có đánh giá về chi phí và hiệu quả trong điều kiện cụ thể của nước ta để có khuyến cáo chung.

5. KẾT LUẬN

Việc chủng ngừa viêm gan B với xét nghiệm sàng lọc trước tiêm chỉ có HBsAg và anti-HBs sẽ có một số đối tượng sau tiêm đủ và đúng liệu trình chuẩn vẫn không có đáp ứng tạo kháng thể bảo vệ. Ngoài nhóm có cơ địa suy giảm miễn dịch thì các trường hợp nhiễm HBV thể ẩn có đáp ứng sau tiêm vaccine HBV rất kém. Khuyến nghị trên thực hành nên làm thêm xét nghiệm anti-HBc trước chủng ngừa để nhận ra các trường hợp này nhằm tư vấn tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Phạm Hoàng Phiệt, Quách Thanh Lâm. Không đáp ứng miễn dịch sau tiêm vaccine viêm gan B. Tạp chí Y Học TP HCM số đặc biệt chuyên đề gan mật, 2006, 10(4), 27- 31.
- [2] Võ Ngọc Quốc Minh, Quách Thanh Lâm, Đại cương miễn dịch học, Giáo trình giảng dạy đại học. Nhà xuất bản Y học, 2023, Hồ Chí Minh, trang 1- 15.
- [3] World Health Organization, Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017, <https://www.who.int/publications/i/item/WER9227>. Accessed 13 June, 2024.
- [4] Carlo S, Teresa P, Giovanni R, Occult hepatitis B virus infection: An update. Viruses, 2022 Jul 8, 14(7):1504.
- [5] Hội Y học TPHCM. Phân tích các dấu ấn huyết thanh của virus B gây viêm gan (HBV), <http://>

- hoiyhoctphcm.org.vn/154/. Accessed 13 June, 2024.
- [6] Phạm Hoàng Phiệt, Trương Bá Trung, Đỗ Đại Hải, Vacxin trị liệu trong điều trị viêm gan virus B mạn tính hoạt động. *Tạp chí Y Học TP HCM*, 2004, 8(1): 48- 51.
- [7] Qian Y, Zang L, Liang X.M et al. Association of immune response to hepatitis B vaccine with HLA-DRB1*02, 07, 09 genes in the population of Han nationality in Quangdong province. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2002, 22(1): 67- 69.
- [8] Wang C, Tang J, Song W et al, HLA and cyto-
kine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology*, 2004, 39(4): 978- 980
- [9] Hipgrave D.B, Nguyễn Thanh Vân, Vũ Mai Hương et al. Hepatitis B infection in rural Vietnam and the implications for a national program of infant immunisation. *Am. J. Med. Hyg*, 69(3): 288- 294, 2003.
- [10] King J.W, Taylor E.M, Crow S.D. Comparision of the immunogenicity of hepatitis B vaccine administered intra-dermally and intra-muscularly. *Rev. Infect. Dis.*,1990, 12(6): 1035- 1043.

