

NGHIÊN CỨU KIỂU GEN CỦA HBV Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VI-RÚT B MẠN TÍNH TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

*Trần Xuân Chương, Ngô Việt Quỳnh Trâm,
Huỳnh Thị Hải Đường, Lê Văn An
Trường Đại học Y Dược Huế*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu tỷ lệ các kiểu gen của HBV ở bệnh nhân viêm gan vi-rút B mạn tính và mối liên quan với HBeAg, nồng độ HBV DNA. **Phương pháp:** Nghiên cứu 81 bệnh nhân VGVRB mạn từ 01.2009 đến 12.2010. Các dữ kiện lâm sàng và cận lâm sàng được thu thập trong thời gian nhập viện. Huyết thanh của các bệnh nhân được tiến hành xét nghiệm HBeAg, nồng độ HBV DNA. Kiểu gen của HBV được xác định bằng phương pháp Real-time PCR. **Kết quả:** Trong số 81 bệnh nhân, 60,5% có kiểu gen B, 30,9% có kiểu gen C, 8,6% có kiểu gen đồng nhiễm B-C. Các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, mất ngủ... chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm kiểu gen C so với nhóm kiểu gen B. Khoảng 50% bệnh nhân kiểu gen C, nhưng chỉ 31% bệnh nhân kiểu gen B có mức ALT cao hơn 5 lần giá trị bình thường. Kiểu gen C có tỷ lệ HBeAg (+) cao hơn so với nhóm kiểu gen B (56% so với 38,8%, $p < 0.05$). Nồng độ HBV DNA $> 10^7$ copies/mL ở nhóm bệnh nhân kiểu gen C cao hơn nhóm kiểu gen B (36% so với 28,6%, $p > 0.05$). **Kết luận:** Hầu hết bệnh nhân có kiểu gen B hoặc C. Kiểu gen C có tỷ lệ HBeAg (+) cao hơn và có thể liên quan với tăng nồng độ HBV DNA huyết thanh so với nhóm kiểu gen B.

Abstract

A STUDY OF HEPATITIS B VIRUS GENOTYPES IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

*Tran Xuan Chuong, Ngo Viet Quynh Tram,
Huynh Thi Hai Duong, Le Van An*

Aims: To measure the prevalence of HBV genotypes in chronic hepatitis B patients and their relation to HBeAg and HBV DNA level. **Methods:** 81 patients were enrolled in this study from January 2009 to December 2010. Clinical, laboratory data were collected during the patient's hospitalization. Sera were quantitatively tested for HBeAg and HBV DNA. HBV genotyping was made by real-time PCR. **Results:** Among the 81 patients, 60.5% had genotype B, 26.7% had genotype C and 8.6% had mixed genotype B-C. Prevalence of symptoms (fatigue, anorexia, insomnia...) was higher in genotype C than in genotype B. Genotype C patients had positivity higher HBeAg than genotype B patients (56% vs. 38,8%, $p < 0.05$). The rate of HBV DNA $> 10^7$ copies/mL was higher in genotype C group than in genotype B group (36% vs. 28,6%, $p > 0.05$). **Conclusions:** Most of the patients had genotypes B or C. Patients with genotype C had positive HBeAg and may be related to higher serological HBV DNA level than in genotype B.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiên cứu về sinh học phân tử của HBV, bao gồm các kiểu gen, dưới kiểu gen và các đột biến của HBV đang thu hút sự chú ý của y học hiện nay. Trong những năm gần đây đã có một số nghiên cứu trên thế giới và ở trong nước được công bố về tỷ lệ các kiểu gen và ý nghĩa lâm sàng của các kiểu gen của HBV. Trong đó vai trò của các kiểu gen trong nhóm bệnh nhân VGVRB mạn được đặc biệt quan tâm. Chúng có liên quan đến diễn tiến và tiên lượng của bệnh VGVRB. Các kiểu gen của VRVGB cũng là yếu tố dự báo khả năng đáp ứng với điều trị bằng các thuốc kháng vi-rút của bệnh VGVRB mạn [2], [7].

Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm 2 mục tiêu:

1. Nghiên cứu tỷ lệ các kiểu gen của HBV ở bệnh nhân viêm gan vi-rút B mạn tính
2. Tìm hiểu sự liên quan của các kiểu gen với một số đặc điểm lâm sàng, hoạt độ transaminase và các chỉ điểm nhân lên của HBV.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế với chẩn đoán VGVRB mạn tính trong khoảng thời gian từ 01.2009 – 12.2010. Lứa tuổi: từ 15 tuổi trở lên.

Tiêu chuẩn chẩn đoán VGVRB mạn:

- Tiền sử phát hiện mắc viêm gan B > 6 tháng.
- Xét nghiệm huyết thanh: HBsAg(+) > 6 tháng hoặc HBsAg(+) và anti-HBc IgG(+).
- Xét nghiệm có transaminase tăng từ 2 lần giá trị bình thường trở lên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu

- Chọn bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn chẩn đoán.

- Lập phiếu theo dõi: các dữ kiện về tiền sử, bệnh sử, lâm sàng và cận lâm sàng.

- Xác định các kiểu gen của HBV bằng kỹ thuật Real-time PCR. Thực hiện trên máy Real-time PCR Stratagene Mx 3000 tại Phòng XN Khoa Vi sinh, Bệnh viện Trường ĐH Y Dược Huế.

3. KẾT QUẢ

Số bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu là 81 bệnh nhân. Trong đó có 57 nam và 24 nữ. Tuổi trung bình là $32,43 \pm 14,39$.

3.1. Các kiểu gen của HBV ở bệnh nhân viêm gan mạn

Chúng tôi sử dụng kỹ thuật Real-time PCR để xác định các kiểu gen của HBV. Các kiểu gen được tìm thấy phân bố như sau:

Bảng 3.1: Tỷ lệ các kiểu gen của HBV

Kiểu gen	n	%	p
B	49	60,5% ⁽¹⁾	$p^{(1)(2)} = 0.035$
C	25	30,9% ⁽²⁾	
B-C	7	8,6%	

Nhận xét: Kiểu gen B chiếm ưu thế với 60,5%; kiểu gen C chiếm 30,9%; kiểu gen hỗn hợp B-C chỉ chiếm 8,6%. Sự khác biệt giữa hai kiểu gen B và C có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$).

Bảng 3.2: Liên quan giữa kiểu gen với giới

Giới \ Kiểu gen	Nam		Nữ		p
	n	%	n	%	
B	34	69,4	15	30,6	$p = 0.00012$
C	18	72	7	28	$p = 0.0018$
B-C	5	71,4	2	28,6	

Nhận xét: Nam giới chiếm ưu thế ở cả 3 nhóm kiểu gen. Sự khác nhau về tỷ lệ nam-nữ ở 3 nhóm kiểu gen có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$).

3.2. Liên quan giữa kiểu gen với triệu chứng lâm sàng, transaminase, HBeAg và HBV DNA

Bảng 3.3: Liên quan với triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Kiểu gen B		Kiểu gen C		p
	n	%	n	%	
Mất ngủ	24	48,9	14	56	> 0.05
Chán ăn	32	65,3	21	84	
Mệt mỏi	28	57,1	18	72	
Tiểu vàng đậm	16	32,7	9	36	
Vàng mắt, vàng da	15	30,6	6	24	
Gan lớn	9	18,5	4	16	
Đau hạ sườn phải	8	16,3	5	20	
Bụng báng	2	4,2	1	4	

Nhận xét: Các triệu chứng thường gặp là: mệt mỏi, chán ăn, mất ngủ ... chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm kiểu gen C so với nhóm kiểu gen B. Tuy nhiên sự khác nhau ở 2 nhóm kiểu gen không có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$).

Bảng 3.4: Liên quan giữa kiểu gen với ALT

Kiểu gen	GTBT		> 1 - 5 lần GTBT		> 5 lần GTBT		Không XN	
	n	%	n	%	n	%	n	%
B	7	14,1	19	38,8	15	30,6	8	16,3
C	5	20	6	24	10	40*	4	16

Nhận xét: Tỷ lệ các nồng độ ALT ở hai nhóm kiểu gen B và C tương đương nhau. 40% nhóm kiểu gen C có nồng độ ALT cao hơn 5 lần GTBT so với 30,6% ở nhóm kiểu gen B.

Bảng 3.5: Liên quan giữa kiểu gen với HBeAg

Kiểu gen	HBeAg (+)		HBeAg (-)		p
	n	%	n	%	
B	19	38,8 ⁽¹⁾	30	61,2	$p^{(1)(2)} = 0.1585$
C	14	56 ⁽²⁾	11	44	
B-C	4	57,1	3	42,9	

Nhận xét: Kiểu gen C có tỷ lệ HBeAg (+) cao hơn so với nhóm kiểu gen B (56% so với 38,8%, $p < 0.05$).

Bảng 3.6: Liên quan giữa kiểu gen với nồng độ HBV DNA

Có 70 bệnh nhân được xác định nồng độ HBV DNA, trong đó có 44 bệnh nhân kiểu gen B, 20 bệnh nhân kiểu gen C và 6 kiểu gen B-C.

Kiểu gen	< 10 ⁵ copies/mL		< 10 ⁵ - 10 ⁷ copies/mL		> 10 ⁷ copies/mL		p
	n	%	n	%	n	%	
B	16	32,7	19	38,8	14	28,6 ⁽¹⁾	$p^{(1)(2)} > 0.05$
C	5	20	11	44	9	36 ⁽²⁾	
B-C	2	28,5	3	42,9	2	28,5	

Nhận xét: 67,4% bệnh nhân kiểu gen B và 80% bệnh nhân kiểu gen C có HBV DNA tăng cao hơn 10⁵ copies/ml ($p > 0.05$). Nồng độ HBV DNA > 10⁷ copies/mL ở nhóm bệnh nhân kiểu gen C cao hơn nhóm kiểu gen B (36% so với 28,6%, $p > 0.05$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Các kiểu gen của HBV ở bệnh nhân viêm gan mạn

Theo kết quả ở bảng 3.1, kiểu gen B chiếm ưu thế với 60,5%; kiểu gen C chỉ có 30,9%; nhóm kiểu gen hỗn hợp B-C chiếm tỷ lệ ít (8,6%). Sự khác biệt giữa các kiểu gen có ý nghĩa thống kê.

Theo Đông T. H. An ở Thành phố Hồ Chí Minh thì phần lớn bệnh nhân mang kiểu gen B (77,8%); kiểu gen C chiếm tỷ lệ 21,3%; kiểu gen A chiếm tỷ lệ rất thấp (0,9%). Theo Nguyễn C. Long và cộng sự ở Hà Nội kiểu gen B chiếm đa số với 70,7%, kiểu gen C chiếm tỷ lệ thấp hơn với 29,3%. [1], [3].

Nghiên cứu gần đây của Hoàng T. Tuyên cho thấy tỷ lệ các kiểu gen ở bệnh nhân VGB mạn lần lượt là B: 46,5%, C: 50,7% và B-C: 2,8% [4]. Nghiên cứu của Nguyễn H. Long và cs ở những người Mỹ gốc Việt tại Hoa Kỳ cho thấy hai kiểu gen B và C vẫn là chủ yếu. Kiểu gen B chiếm 74% và kiểu gen C chiếm 24% [7].

Như vậy theo tất cả các tác giả thì các kiểu gen chủ yếu ở bệnh nhân VGVRB mạn người Việt Nam là B và C.

Nghiên cứu của Yuen ở Hồng Kông cho thấy có 32,5% có kiểu gen B trong khi 62,5% có kiểu gen C. Sugauchi công bố kết quả nghiên cứu ở Thái Lan cho thấy kiểu gen B có 25,2%, kiểu gen C có 72% và đặc biệt 2,8% có kiểu gen D. [8]

Nam giới chiếm ưu thế ở cả 3 nhóm kiểu gen. Sự khác nhau về tỷ lệ nam-nữ ở 3 nhóm kiểu gen không có ý nghĩa thống kê. Theo Đông T. H. An tỷ lệ nam giới mang kiểu gen B chiếm tỷ lệ cao với 70,2% so với 29,8% ở nữ giới, trong nhóm kiểu gen C nam chiếm 69,6%, nữ chiếm 30,4%. [1]

4.2. Liên quan giữa kiểu gen với triệu chứng lâm sàng, transaminase, HBeAg và HBV DNA

4.2.1. Liên quan với triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng mệt mỏi là thường gặp nhất, chủ yếu ở bệnh nhân mang kiểu gen C (40%). Tuy nhiên do đối tượng nghiên cứu ở đây là những bệnh nhân đến khám và điều trị ngoại trú nên triệu chứng lâm sàng khá nghèo nàn.

Nhóm bệnh nhân kiểu gen C có tỷ lệ bệnh nhân có chán ăn tương đối cao hơn nhóm kiểu

gen C (84% so với 65,3%; $p > 0.05$). Số bệnh nhân có mệt mỏi kéo dài ở nhóm kiểu gen C cũng tương đối cao hơn nhóm kiểu gen B (72% so với 57,1%; $p > 0.05$).

Những bệnh nhân nhiễm VRVGB thuộc kiểu gen C dường như có phản ứng miễn dịch mạnh mẽ hơn so với những bệnh nhân nhiễm VRVGB thuộc kiểu gen C. Tuy nhiên, để đánh giá sự khác biệt về lâm sàng ở các nhóm kiểu gen thì cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn.

4.2.2. Liên quan với transaminase

Theo kết quả ở bảng 3.4, nồng độ ALT ở hai nhóm bệnh nhân kiểu gen B và kiểu gen C tương đương nhau. 40% nhóm kiểu gen C có nồng độ ALT cao hơn 5 lần GTBT so với 30,6% ở nhóm kiểu gen B.

Theo nghiên cứu của Sugauchi, nồng độ ALT, HBV DNA và tỷ lệ HBeAg (+) ở bệnh nhân kiểu gen C cao hơn rõ rệt so với kiểu gen B ($p < 0.05$). Nghiên cứu của Yuen và cs, Furusyo và cs cho thấy ALT tăng cao hơn ở kiểu gen C so với kiểu gen B, đặc biệt là ở nhóm HBeAg (-) [52(8-1251) so với 40 (7-1153) và 84% so với 22,4% ($p < 0.05$)]

Như vậy theo đa số các tác giả, nhóm bệnh nhân kiểu gen C dường như có tình trạng viêm hoại tử tế bào gan nặng hơn so với nhóm bệnh nhân kiểu gen B. Điều này có thể liên quan đến sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg xảy ra chậm và sự nhân lên tiếp tục của VRVGB sau khi chuyển đổi ở nhóm kiểu gen C.

4.2.3. Liên quan với HBeAg và nồng độ HBV DNA

Theo kết quả ở bảng 3.5, kiểu gen C có tỷ lệ HBeAg (+) cao hơn so với nhóm kiểu gen B (56% so với 38,8%, $p > 0.05$). Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn C. Long và cs. Theo đó, tỷ lệ HBeAg (+) ở nhóm kiểu gen C và B lần lượt là 39,1% và 26,1%, $p = 0.003$). [3]

Theo nghiên cứu của MF Yuen thì nhóm kiểu gen C có tỷ lệ HBeAg (+) cao hơn so với

nhóm kiểu gen B ở tất cả các nhóm tuổi. Riêng ở nhóm 31-40 tuổi thì các tỷ lệ này là 61,5% so với 48,1% ($p=0.046$). Cũng theo nghiên cứu này, kiểu gen B có tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg cao hơn và sớm hơn so với kiểu gen C. Ở nhóm 41-50 tuổi tỷ lệ này ở kiểu gen B là 79,6%, so với chỉ có 57,4% ở nhóm kiểu gen C. [8]

Về sự liên quan với nồng độ HBV DNA, chúng tôi nhận thấy 73,9% bệnh nhân kiểu gen B và 100% bệnh nhân kiểu gen C có HBV DNA tăng cao hơn 10^4 copies/ml. Trong đó 62,5% bệnh nhân kiểu gen C có HBV DNA tăng cao hơn 10^7 copies/ml. Bệnh nhân có kiểu gen hỗn hợp B-C có nồng độ HBV DNA thấp.

Theo Nguyễn C. Long và cs, Bùi X. Trường và cs, nồng độ HBV DNA trung bình ở nhóm kiểu gen C cao hơn rõ rệt so với nhóm kiểu gen B ($6,6 \pm 2,2$ so với $4,9 \pm 2,0$ log copies/mL, $p<0.0001$). [3]

5. KẾT LUẬN

Kiểu gen B chiếm ưu thế với 60,5%; kiểu gen C chiếm 30,9%; kiểu gen hỗn hợp B-C chỉ chiếm 8,6%. Sự khác biệt giữa hai kiểu gen B và C có ý nghĩa thống kê. Nam giới chiếm ưu thế ở cả 3 nhóm kiểu gen (khoảng 70%).

Kiểu gen C có tỷ lệ HBeAg (+) cao hơn và có thể liên quan với tăng nồng độ HBV DNA huyết thanh so với nhóm kiểu gen B.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đông Thị Hoài An, Phạm Thị Thu Hà, Phạm Hoàng Phiệt và cs (2009), “Sự liên quan của kiểu gen virus viêm gan B với các dạng lâm sàng của viêm gan B”, *Tạp chí Gan Mật Việt Nam*, số 9, tr.5-15.
2. Trần Xuân Chương (2009), Kiểu gen của virus viêm gan B và ý nghĩa lâm sàng, NXB Đại học Huế.
3. Nguyễn Công Long, Bùi Xuân Trường, Nguyễn Khánh Trạch, Trần Minh Phương, Nguyễn Trường Sơn (2008), “Nồng độ HBV-DNA cao liên quan đến kiểu gen C và bệnh gan nặng ở bệnh nhân Việt Nam nhiễm vi-rút viêm gan B mạn tính”, *Tạp chí Khoa học tiêu hóa Việt Nam*, tập 3, số 11, tr. 669-673.
4. Hoàng Tiến Tuyên (2011), “Nghiên cứu mối liên quan giữa kiểu gen, tải lượng vi rút với các biểu hiện lâm sàng nhiễm vi rút viêm gan B”, *Tóm tắt Luận án Tiến sĩ Y học*, Học viện Quân Y.
5. Chu C, Anna SF Lok (2002), “Clinical significance of hepatitis B virus genotypes”, *Hepatology*, 35, p. 1274-1276.
6. McMahon B.J. (2009), “The influence of hepatitis B virus genotypes and subgenotypes on the natural history of chronic hepatitis B”, *Hepatology*, 3: 334-342.
7. Nguyen LH, Ha NB, M H Nguyen et al (2009), “Prevalence of hepatitis B virus genotype B in vietnamese patients with chronic hepatitis B”, *Hepatology*, 3: 461-467.
8. Yuen MF et al (2004), “Epidemiological study of hepatitis B virus genotypes, core promoter and precore mutations of chronic hepatitis B infection in Hong Kong”, *Journal of Hepatology*, 41, p.119-125.

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA MICROALBUMIN NIỆU VÀ MỘT SỐ BIẾN CHỨNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

Nguyễn Ngọc Thanh⁽¹⁾, Nguyễn Thị Lệ⁽²⁾, Vũ Đình Hùng⁽³⁾

⁽¹⁾Bệnh viện đa khoa Thống Nhất tỉnh Đồng Nai

⁽²⁾Bộ môn Sinh Lý Học, Đại Học Y Dược TP.HCM.

⁽³⁾Học viện Quân Y TP.HCM

Tóm tắt

Tổng quan: Microalbumin niệu là triệu chứng bệnh thận đái tháo đường giai đoạn khởi phát đồng thời là dấu ấn tổn thương mạch máu, báo hiệu tăng nguy cơ mạch vành, võng mạc. **Mục tiêu:** Mục tiêu của việc nghiên cứu là xác định mối liên quan microalbumin niệu với bệnh võng mạc và tổn thương động mạch cảnh trên siêu âm. **Phương pháp nghiên cứu:** Tiền cứu cắt ngang mô tả ở 97 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 được khám lâm sàng, siêu âm động mạch cảnh, soi đáy mắt, các xét nghiệm sinh hóa (đường huyết, creatinine, HbA_{1c}), tổng phân tích nước tiểu và microalbumin niệu. **Kết quả:** Tỷ lệ microalbumin niệu dương tính ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 là 42%. Microalbumin niệu có liên quan với bệnh lý võng mạc đái tháo đường và tổn thương động mạch cảnh trên siêu âm.

Từ khóa: Đái tháo đường, vi đạm niệu, vi đạm niệu 24 giờ, bệnh lý võng mạc đái tháo đường, tổn thương động mạch cảnh.

Abstract

STUDY OF THE CORRELATION BETWEEN MICROALBUMINURIA WITH COMPLICATIONS IN DIABETIC TYPE 2

Nguyen Ngoc Thanh, Nguyen Thi Le, Vu Dinh Hung

Background: In diabetes, microalbuminuria is an early sign of diabetic kidney disease and also is a sign of vessel lesions, high risk of coronary disease and retinal disease. **Aim:** The aim of the research survey is to define the correlation between microalbuminuria and retinal and carotid disease. **Method:** In a prospective cross-sectional descriptive study, 97 type 2 diabetes patients were clinically examined and underwent carotid ultrasound, ophthalmoscopy, biochemical tests (glycemia, creatinine, HbA_{1c}), urine analysis and microalbuminuria test. **Results:** The prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes patients is 42%. There are correlations of microalbuminuria with retinal and carotid disease.

Key words: diabetes, microalbuminuria, 24 hour microalbuminuria, retinal disease, carotid disease.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Microalbumin niệu là sự thải trừ albumin qua nước tiểu vượt quá giới hạn cho phép nhưng không phát hiện được bằng xét nghiệm phân tích nước tiểu thông thường. Microalbumin niệu là triệu chứng bệnh thận

đái tháo đường giai đoạn khởi phát đồng thời là dấu ấn tổn thương mạch máu, báo hiệu tăng nguy cơ mạch vành, võng mạc.

Trong nghiên cứu này nhằm xác định mối liên quan giữa microalbumin niệu và bệnh võng mạc, tổn thương động mạch