

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU GEN VỚI MARKER Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN SIÊU VI B MẠN

Hoàng Tiến Tuyên; Nguyễn Văn Mùi*; Trịnh Thị Xuân Hoà**

TÓM TẮT

Nghiên cứu xác định kiểu gen, marker và mối liên quan giữa kiểu gen với nồng độ HBV-ADN và với marker HBeAg ở 91 bệnh nhân (BN) viêm gan (VG) siêu vi B mạn được chẩn đoán xác định bằng tiêu chuẩn mô bệnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy: tỷ lệ BN VG B mạn nhiễm kiểu gen B chiếm 46%, kiểu gen C chiếm 51,6%, kiểu gen pha trộn giữa B và C chiếm 2,4%. Trong 79 BN VG mạn được xét nghiệm marker, kết quả cho thấy: nhóm BN có HBeAg (+) là 40,5%, HBeAg (-) 59,5%, HBeAg (-)/antiHBe (+) 44,3%, anti HBe IgG/M (+): 10,8%. Không có mối liên quan giữa kiểu gen B và kiểu gen C với marker HBeAg ($p > 0,05$) và với nồng độ HBV-ADN huyết thanh ở nhóm BN VG B mạn có HBeAg (+) nói riêng ($p > 0,05$), trong khi đó ở nhóm BN VG mạn có HBeAg (-), mối liên quan giữa nồng độ HBV-ADN với kiểu gen B và kiểu gen C có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

* Từ khóa: Viêm gan siêu vi B mạn; Kiểu gen; Marker; Mối liên quan.

RESEARCH ON RELATION BETWEEN HBV GENOTYPE AND MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Hoang Tien Tuyen ; Nguyen Van Mui; Trinh Thi Xuan Hoa

SUMMARY

91 cases of histopathologically-confirmed chronic B viral hepatitis were analyzed with complete genomic sequencing. The results showed that:

- 46% of patients were infected with HBV genotype B, 51.6% of patients with HBV genotype C and 2 patients (2.4%) with mixed genotype B and C. Among 7 out of 91 patients undergoing hepatitis B marker testing, 32 (40.5%) patients had HBeAg (+) and 44.3% had HBeAg (-).

- No correlation between HBV genotype B and HBV genotype C with HBeAg ($p > 0.05$) was observed in patients with chronic hepatitis B. We can not find out the correlation of serum HBV-DNA level in patients with HBeAg (+), but there was correlation with patients HBeAg (-).

** Key words: Chronic hepatitis B; Genotype; Marker; Correlation.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan virut B mạn tính thường dẫn tới hậu quả nặng như: bệnh gan mất bù, xơ gan,

ung thư tế bào gan, nhưng cơ chế nào dẫn tới hậu quả trên thì vẫn chưa được sáng tỏ. Cơ chế gây bệnh của siêu vi B đã đề cập rất

* Bệnh viện 103

Phản biện khoa học: TS. Nguyễn Đặng Dũng

nhiều tới vai trò nồng độ HBV-ADN huyết thanh, marker HBeAg và mối liên quan giữa chúng, nhưng vai trò của kiểu gen còn ít được đề cập. Chính vì vậy, đề tài nghiên cứu này nhằm:

1. *Xác định phân bố kiểu gen của siêu vi B ở BN VG siêu vi B mạn.*

2. *Xác định mối liên quan giữa kiểu gen với nồng độ HBV-ADN, marker HBeAg.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

91 BN VG siêu vi B mạn, tuổi từ 16 - 60, điều trị tại Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện 103 từ tháng 11 - 2006 đến 5 - 2009.

* *Tiêu chuẩn chọn BN:* BN có HBsAg (+); Knodell score ≥ 4 .

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

+ Phụ nữ có thai.

+ BN có kết hợp các nguyên nhân khác như: viêm gan do thuốc, do hoá chất, do rượu, viêm gan tự miễn...

+ BN nhiễm kết hợp HDV, HCV, HIV.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Mô tả, cắt ngang.

- BN có xét nghiệm HBsAg (+), đủ tiêu chuẩn sinh thiết gan mù làm chẩn đoán mô bệnh. Đánh giá tổn thương theo thang điểm Knodell. Lựa chọn BN có Knodell score ≥ 4 .

- Xét nghiệm định lượng HBV-ADN bằng kỹ thuật RT-PCR, marker HBe bằng kỹ thuật Elecys, kiểu gen HBV bằng kỹ thuật giải trình tự chuỗi (sequencing).

Xử lý kết quả theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

* Phân bố genotyp HBV ở BN nghiên cứu: genotyp B: 42 BN (46,0%); genotyp C: 47 BN (51,6%); B/C kết hợp: 2 BN (2,4%).

* *Dấu ấn (markers) của HBV:* HBsAg (+): 32 BN (40,5%); HBeAg (+): 79 BN (100%); HBeAg (-): 47 BN (59,5%); HBeAg (+)/anti-HBe (-): 29 BN (36,7%); HBeAg (-)/anti-HBe (+): 35 BN (44,3%); HBeAg (+)/anti-HBe (+): 3 BN (3,8%); HBeAg (-)/anti-HBe (-): 12 BN (15,2%); anti-HBc IgG (+)/IgM (-): 75 BN (100%); anti-HBc IgG(+)/IgM(+): 8 BN (10,8%).

Bảng 1: Tần suất HBeAg theo genotyp.

	HBeAg (+)		HBeAg (-)		Tổng
	n	%	n	%	
Genotyp B	15	37,5	25	62,5	40
Genotyp C	17	43,6	22	56,4	39
	p > 0,05		p > 0,05		79

Ở BN VG mạn do HBV genotyp B, 37,5% BN có HBeAg (+) trong khi ở nhóm BN VG mạn do HBV genotyp C là 43,6%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tương tự, tần suất HBeAg (-) ở 2 nhóm viêm gan B mạn do HBV genotyp B và HBV genotyp C không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 2: Nồng độ HBV-ADN theo genotíp ở nhóm HBeAg (+).

	HBV-ADN > 10 ⁵ copies/ml		HBV-ADN < 10 ⁵ copies/ml		TỔNG
	n	%	n	%	
Genotíp B	12	80	3	20	15
Genotíp C	17	100	0	0	17
	p > 0,05		p > 0,05		32

80% BN do HBV genotíp B có nồng độ HBV-AND > 10⁵ copies/ml, còn BN do HBV genotíp C là 100%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3: Nồng độ HBV-ADN theo genotíp ở nhóm HBeAg (-).

	HBV-ADN > 10 ⁴ copies/ml		HBV-ADN < 10 ⁴ copies/ml		Tổng
	n	%	n	%	
Genotíp B	10	40	15	60	25
Genotíp C	17	77,3	5	22,7	22
	p < 0,05		p < 0,05		47

Trong 47 BN VG mạn có HBeAg (-), 40% BN HBV genotíp B có nồng độ HBV-ADN > 10⁴ copies/ml, nhóm BN HBV genotíp C là 77,3 %. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

BÀN LUẬN

Năm 1988, Okamoto và CS bằng kỹ thuật giải trình tự đã xác định được 4 genotíp của HBV và ký hiệu bằng các ký tự Latinh từ A-D. Năm 1992, Nooder. H và CS tìm ra 2 nhóm mới đó là E và F. Năm

2000, Stuyver và CS tìm ra nhóm G. Năm 2002, Arauz-Ruiz P và CS tìm ra nhóm H. Như vậy, đến nay đã xác định được 8 genotíp của HBV. Các genotíp phân bố theo vùng địa lý và chủng tộc, ở các nước châu Âu tập trung chủ yếu là genotíp A, D, ở châu Mỹ là genotíp A, D, G, H, E, ở các nước thuộc khu vực châu Á - Thái Bình Dương là genotíp B và C. Vai trò của genotíp trong cơ chế bệnh sinh của VG siêu vi B chưa được nghiên cứu một cách đầy đủ. Genotíp C thường liên quan tới xơ gan và ung thư gan và khó khăn trong điều trị hơn genotíp B, genotíp A và D đáp ứng điều trị tốt với INF nhưng kém ở genotíp B, đặc biệt là genotíp C... Nghiên cứu tỷ lệ phân bố genotíp của Xin Ding tại Trung Quốc cho thấy genotíp B: 17,2%, genotíp C 81,4%, genotíp A 1,4%; trong đó ở nhóm BN VG siêu vi B mạn: genotíp B 17%, genotíp C: 83%; nhóm xơ gan genotíp B 8,6%, genotíp C 91,4% [5]. Nghiên cứu của Hồ Tấn Đạt cho thấy genotíp B chiếm 62,3%, genotíp C là 37,7% [2], Trần Xuân Chương ở nhóm bệnh VG siêu vi B cấp: genotíp B là 70%, genotíp C: 27,5%, genotíp A: 1,25%; genotíp B/C: 1,25% [1], Phạm Hoàng Phiệt ở nhóm BN xơ gan và ung thư gan genotíp C là > 50%. Nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm BN VG siêu vi B mạn: genotíp B 46%, genotíp C: 51,6%. Kết quả nghiên cứu này có tỷ lệ genotíp C cao, hoàn toàn phù hợp với tính chất diễn biến tự nhiên của HBV genotíp C - thường gây VG mạn, xơ gan và ung thư gan. Với 79 BN làm xét nghiệm marker HBV 100% BN có anti-HBc IgG (+) và 10,8% BN có kết hợp cả anti HBcIgG (+) và IgM (+). HBeAg (+) chiếm 40,5%, HBeAg (-) chiếm 59,5%. HBeAg(-)/anti-HBe (+) chiếm 44,3%, HBeAg

(-)/anti-HBe (-): 15,2%. Theo Nguyễn Văn Mùi sự biến động marker của HBV ở BN VG virut B mạn hoạt động cho thấy 100% BN có anti-HBcIgG (+), 37,7% HbeAg (+), HBeAg (-)/anti-HBe (+): 56,6%; chỉ có 5,7% có HBe (-)/anti-HBe (-) [3]. Nghiên cứu mối liên quan giữa HBV genotíp và HBeAg cho thấy: 37,5% BN HBV genotype B có HBeAg (+), trong khi đó nhóm BN HBV genotíp C là 43,6% HBeAg (+). So sánh sự phân bố HBeAg (+) ở 2 nhóm BN VG mạn HBV genotíp B và C thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nghiên cứu mối liên quan giữa HBV genotíp với nồng độ HBV-ADN, kết quả: 32 BN nghiên cứu có HBeAg (+), 80% BN HBV genotíp B có nồng độ HBV-AND $> 10^5$ copies/ml, còn nhóm HBV genotíp C là 100%. Tìm hiểu mối liên quan, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngược lại, ở 47 BN nghiên cứu có HBeAg (-), 40% BN HBV genotíp B có nồng độ HBV-ADN $> 10^4$ copies/ml, nhóm BN HBV genotíp C là 77,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Điều này chứng tỏ genotíp C thường xuyên có số lượng HBV-ADN tăng cao so với nhóm genotíp B, đồng nghĩa là tổn thương và tiến triển nặng hơn genotíp B như Marcellin. P và CS đã nhận xét [4].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu xác định kiểu gen, marker và mối liên quan giữa kiểu gen và nồng độ HBV-ADN, marker HbeAg ở 91 BN VG B mạn được chẩn đoán xác định bằng tiêu chuẩn mô bệnh học, chúng tôi nhận thấy:

1. Tỷ lệ BN VG B mạn nhiễm genotíp C là 51,6%, genotíp B: 46%, 2,4% BN có pha trộn kiểu gen B/C.

2. Trong 79 BN được xét nghiệm marker, 40,5% BN viêm gan B mạn có HbeAg (+), HBeAg (-) là 59,5%. HBeAg (-)/anti-HBe (+) là 44,3%.

3. Không có mối liên quan giữa HBV genotíp B, HBV genotíp C với marker HBeAg ($p > 0,05$) cũng như giữa HBV genotíp B và HBV genotíp C với nồng độ HBV-ADN huyết thanh ở BN VG B mạn có HBeAg (+) ($p > 0,05$). Trong khi đó ở nhóm BN VG mạn có HBeAg (-), mối liên quan giữa nồng độ HBV-ADN với HBV genotíp B và C được xác định có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Xuân Chương. Kiểu gen B và C ở BN VG virut cấp. Tạp chí Y học thực hành. 2006, tập 329, tr.52-59.
2. Hồ Tấn Đạt và CS. Xác định kiểu gen và các đột biến kháng thuốc của viêm gan siêu vi B bằng kỹ thuật giải trình tự chuỗi. Tạp chí Y học thực hành. 2006, tập 329, tr.32-39.
3. Nguyễn Văn Mùi. Bệnh viêm gan virut B. NXB Y học. 2002.
4. Marcellin. P, Duseiko. G et al. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology. 2008, 50, pp.227- 242
5. Xin Ding. Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carrier in Shanghai, China. Intervirology. 2001, 44. pp.43-47.

