

TÌM HIỂU MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU GEN VỚI MỘT SỐ TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VIRUT B CẤP

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

TÓM TẮT

Nghiên cứu 32 bệnh nhân (BN) viêm gan virus B (VGVRB) cấp chỉ xác nhận được kiểu gen B và C với tỷ lệ kiểu gen B cao hơn kiểu gen C (72% so với 28%; $p < 0,05$). Không có sự khác biệt về tần suất phân bố các triệu chứng lâm sàng giữa BN kiểu gen B và C ($p > 0,05$). Hàm lượng bilirubin toàn phần, hoạt độ enzym AST, tải lượng virus ở BN kiểu gen C cao hơn kiểu gen B. Ngược lại, hoạt độ enzym ALT ở BN kiểu gen B cao hơn kiểu C. Sự khác biệt về hàm lượng bilirubin toàn phần, hoạt độ enzym AST, ALT, tải lượng virus giữa BN kiểu gen B và kiểu gen C không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

* Từ khoá: Viêm gan virus B cấp; Kiểu gen virus viêm gan B.

STUDY OF RELATIONS BETWEEN GENOTYPES AND SOME CLINICAL, PARACLINICAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B VIRUS

SUMMARY

Study of 32 patients with acute hepatitis B virus, the result showed that: there were genotypes B and C only. The rate of genotype B was higher than genotype C (72% vs 28%; $p < 0.05$). There were no differences of distribution frequency of clinical symptoms between genotype B and C. Bilirubin total, AST, viral load in acute hepatitis B virus patients with genotype C higher than genotype B. With ALT is inverse. There were no significant differences in bilirubin total, AST, ALT, load viral between the two groups ($p > 0.05$).

* Key word: Acute hepatitis B virus; HBV genotypes.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, 8 kiểu gen của virus viêm gan B được xác định và được ký hiệu bằng các ký tự La Tinh từ A - H. Vai trò của kiểu gen trong cơ chế sinh bệnh của HBV chưa được hiểu biết một cách đầy đủ. Một số nghiên cứu gần

đây trên thế giới cho rằng kiểu gen có liên quan đến bệnh, đặc biệt ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Ở nước ta, vài năm gần đây đã có một số nghiên cứu xác định kiểu gen của HBV và ảnh hưởng của kiểu gen đến lâm sàng, nhưng hầu hết ở BN VGVRB mạn.

* Bệnh viện 103

Phân biện khoa học: TS. Trần Văn Khoa

Nghiên cứu xác định kiểu gen và mối liên quan giữa kiểu gen ở BN VGVRB cấp ít được đề cập. Chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

- Xác định kiểu gen ở BN VGVRB cấp.
- Xác định mối liên quan giữa kiểu gen với một số triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Lựa chọn theo tiêu chuẩn của Dienstag - JL (Harrison's, 2009).

- Lâm sàng: BN có biểu hiện nhiễm trùng, nhiễm độc (sốt nhẹ, mệt mỏi, mất ngủ...), vàng da, vàng mắt, tiểu vàng, ăn kém, gan to, mềm...

- Tiền sử: chưa có vàng da, vàng mắt hoặc HBsAg (+) trước 6 tháng kể từ khi phát hiện bệnh.

- Xét nghiệm: HBsAg (+), anti-HBc IgM (+); AST, ALT \geq 5 lần ULN (Upper Limit of Normal).

- Mô bệnh học: tổn thương gan lan toả với các hình ảnh:

+ Tổn thương thoái hoá, hoại tử tế bào gan dạng axit, xuất hiện thể Councilman, hoại tử ổ, hoại tử tiểu thùy gan, có thể gặp hoại tử cầu nối ở BN viêm gan nặng.

+ Viêm khoảng cửa, viêm trong tiểu thùy gan: khoảng cửa và nhu mô xâm nhiễm các tế bào viêm, chủ yếu là tế bào lympho và đại thực bào.

- Tổn thương đường mật: phá huỷ đường mật nhỏ và ứ mật tế bào.

+ Hiện tượng tái tạo tế bào gan thường xuất hiện sớm trong 48 giờ với các hình ảnh bè gan hai hàng, tế bào gan 2 nhân, đường mật tăng sinh.

+ Tế bào gương (*ground glass cell*).

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN trẻ em < 15 tuổi và người lớn > 60 tuổi, phụ nữ có thai.

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

- BN nhiễm kết hợp HCV, HIV...

- BN đang mắc bệnh kết hợp như: sốt rét, tiểu đường, viêm đường mật...

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, cắt ngang.

- Tất cả BN nghiên cứu được khảo sát theo các thông số sau:

+ Triệu chứng lâm sàng.

+ Xét nghiệm AST, ALT, bilirubin toàn phần, các thông số huyết học.

+ Marker HBV.

+ Định lượng HBV bằng kỹ thuật RT-PCR trên máy RT-PCR LightCycler 2.0 của hãng Roche (Thụy Sĩ).

+ Xác định kiểu gen của HBV bằng kỹ thuật PCR-RFLP.

Các kỹ thuật được thực hiện tại Labo Sinh học phân tử, Trung tâm Nghiên cứu Sinh - Y - Dược học, Học viện Quân y.

* *Xử lý số liệu:* bằng phần mềm SPSS và Epi.info 6.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kiểu gen của HBV ở BN VGVRB cấp.

Chỉ kiểu gen B và C được xác định trong số 32 BN trong đó, kiểu gen B có tỷ lệ cao hơn kiểu gen C (71,9% so với 28,1%).

2. Liên quan giữa kiểu gen B và C với một số triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm.

Bảng 1: Phân bố kiểu gen B, C theo giới.

GIỚI \ KIỂU GEN	HBV-B n (%)	HBV-C n (%)	p
	Nam	19 (82,6%)	
Nữ	4 (17,4%)	2 (22,2%)	> 0,05
Tổng	23	9	

Tần suất phân bố BN nam hoặc nữ mang kiểu gen B và C khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 2: Liên quan giữa kiểu gen B và C với một số triệu chứng lâm sàng ở BN VGVRB cấp.

KIỂU GEN \ TRIỆU CHỨNG	HBV-B (n = 23)	HBV-C (n = 9)	p
	n (%)	n (%)	
Sốt	15 (62,5)	5 (55,6)	> 0,05
Mệt	21 (91,3)	9 (100,0)	> 0,05
Rối loạn giấc ngủ	11 (47,8)	7 (77,8)	> 0,05
Rối loạn tiêu hoá	19 (82,6)	9 (100,0)	> 0,05
Đau hạ sườn phải	5 (21,7)	3 (33,3)	> 0,05
Suy giảm hoạt động tình dục	16 (69,6)	6 (66,6)	> 0,05
Vàng da	20 (87,0)	9 (100,0)	> 0,05
Tiểu vàng	23 (100,0)	9 (100,0)	> 0,05
Gan to	22 (95,7)	9 (100,0)	> 0,05
Phù	2 (8,7)	0	> 0,05
Xuất huyết	4 (17,4)	2 (22,2)	> 0,05

Ở hai nhóm BN mang kiểu gen B và C, các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, rối loạn tiêu hoá, tiểu vàng, da vàng, gan to mềm... hay gặp, nhưng tần suất xuất hiện giữa 2 nhóm tương đương ($p > 0,05$).

Bảng 3: So sánh hàm lượng bilirubin toàn phần và hoạt độ AST, ALT giữa BN VGVRB cấp kiểu gen B và C.

CHỈ TIÊU \ KIỂU GEN	HBV-B (n = 23)	HBV-C (n = 9)	p
Bilirubin toàn phần (X ± SD) µmol/l	138,4 ± 141,0	183,69 ± 163,6	> 0,05
AST (X ± SD) UI/l	827,1 ± 403,5	1064,4 ± 721,3	> 0,05
ALT (X ± SD) UI/l	1562,4 ± 999,5	1455,1 ± 481,7	> 0,05

Hàm lượng trung bình bilirubin toàn phần, hoạt độ AST ở BN kiểu gen C cao hơn kiểu gen B, ngược lại, hoạt độ ALT kiểu gen B cao hơn kiểu gen C. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4: So sánh một số chỉ tiêu huyết học giữa BN VGVRB cấp kiểu gen B và C.

CHỈ TIÊU \ KIỂU GEN	HBV-B (n = 23)	HBV-C (n = 9)	p
Tỷ lệ prothrombin < 70%	4	2	> 0,05
HC < 3,5 (T/l)	0	1	> 0,05
BC < 4 G/l	3	3	> 0,05
L > 30%	10	1	> 0,05

Hầu hết BN VGVRB cấp kiểu gen B và C đều không giảm tỷ lệ prothrombin, giảm số lượng hồng cầu và bạch cầu.

Bảng 5: So sánh tỷ lệ BN có HBeAg (+) và tải lượng virus trung bình giữa kiểu gen B và C.

CHỈ TIÊU \ KIỂU GEN	HBV-B (n = 23)	HBV-C (n = 9)	p
HBeAg (+)	11 (47,8)	3 (33,3)	> 0,05
HBeAg (-)	12 (52,2)	6 (66,7)	> 0,05
HBV ADN (X ± SD)	0,7 x 10 ⁶ ± 1,0 x 10 ⁶	1,1 x 10 ⁶ ± 2,0 x 10 ⁶	> 0,05

Tỷ lệ BN VGVRB cấp kiểu gen B có HBeAg (+) cao hơn BN kiểu gen C (47,8% so với 33,3%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

BN VGVRB cấp kiểu gen C có tải lượng virus trung bình cao hơn BN kiểu gen B, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

BÀN LUẬN

Đến nay, 8 kiểu gen của virus viêm gan B được Tổ chức Y tế Thế giới công nhận và được ký hiệu bằng ký tự La tinh từ A - H [5]. Kiểu gen có sự phân bố khác nhau theo địa dư và theo thể lâm sàng nhiễm HBV. Hơn nữa, kiểu gen còn có mối liên quan chặt chẽ với cơ chế sinh bệnh và hiệu quả điều trị.

Khu vực châu Á - Thái Bình Dương có sự phân bố của cả 8 kiểu gen, nhưng chủ yếu là kiểu gen B và C. Nghiên cứu xác định kiểu gen ở BN VGVRB cấp, Zhang HW (Thượng Hải, Trung Quốc) nhận thấy: tỷ lệ kiểu gen B là 48,5% (33/68), kiểu gen C là 51,5% (35/68) [6]. Lin CL (Đài Loan): kiểu gen B là 63%, kiểu gen C: 23% [4].

Ở Việt Nam, nghiên cứu kiểu gen và tỷ lệ phân bố kiểu gen ở BN VGVRB cấp, Trần Xuân Chương (Bệnh viện TW Huế) thấy: BN kiểu gen B chiếm 70,9% (61/86), kiểu gen C là 25,6% (22/86), kiểu gen A: 1/86 BN, kiểu gen B/C: 2/86 BN [2]; Đông Thị Hoài An (TP.Hồ Chí Minh) thấy: kiểu gen B: 67,1% (51/76), kiểu gen C: 31,6% (24/76), kiểu gen A là 1/76 BN [1].

Trong 32 BN VGVRB cấp, chúng tôi thấy kiểu gen B là 71,9% (23/32), kiểu gen C: 28,1% (9/32), không có mặt kiểu gen A, D, E, F, G, H hoặc kiểu gen B/C. Như vậy, kiểu gen B và C là 2 loại gen chủ yếu gặp ở BN VGVRB cấp.

Nghiên cứu tỷ lệ phân bố kiểu gen B và C theo giới tính, Trần Xuân Chương gặp 70% BN nam có kiểu gen B, kiểu gen C là 30%; BN nữ mang kiểu gen B chiếm 82,6%, kiểu gen C là 17,4% [2]. Đông Thị Hoài An cho kết quả lần lượt là 72,9%, 27,1% và 59,3%, 40,7%. Kết quả của chúng tôi lần lượt là: 82,6%, 17,4% và 77,8%, 22,2% [1]. Với các tác giả trong nước, BN VGVRB cấp ở nghiên cứu này có tỷ lệ mắc bệnh nam cao hơn nữ. Tỷ lệ phân bố kiểu gen B và kiểu gen C cùng giới không khác biệt, nhưng tỷ lệ phân bố theo giới nam/nữ trên cùng một kiểu gen lại khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu các biểu hiện lâm sàng ở BN VGVRB cấp, Hoàng Vũ Hùng, Trần Xuân Chương đều có chung nhận định: triệu chứng lâm sàng không có gì thay đổi so với triệu chứng kinh điển như: sốt nhẹ trước vàng da, mệt mỏi kéo dài, chán ăn, rối loạn đại tiện, rối loạn giấc ngủ, giảm ham muốn tình dục, tiểu vàng, da vàng, đau tức vùng gan, gan to, mềm... [2, 3]. Kết quả nghiên cứu này cũng không khác biệt. Tần suất xuất hiện các triệu chứng giữa 2 nhóm BN có kiểu gen B và C khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Trần Xuân Chương [4].

So sánh hàm lượng bilirubin toàn phần, AST, ALT giữa BN kiểu gen B và C thấy, hàm lượng trung bình bilirubin toàn phần, hoạt độ AST ở BN kiểu gen C cao hơn kiểu gen B, ngược lại, hoạt độ ALT kiểu B cao hơn kiểu C. Sự khác biệt về hàm lượng bilirubin toàn phần, hoạt độ enzym AST, ALT giữa BN kiểu gen B và C không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Còn Đông Thị Hoài An gặp 68,8% BN kiểu gen B cho kết quả enzym ALT > 500 IU/ml, trong khi đó ở BN kiểu gen C là 45,8% [1].

11/23 BN (47,8%) mang kiểu gen B có HBeAg (+), 3/9 BN (33,3%) mang kiểu gen C có HBeAg (+). So sánh tỷ lệ HBeAg (+) ở 2 nhóm BN cho thấy, không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Với tải lượng virus huyết thanh, tải lượng trung bình BN kiểu gen B thấp hơn BN kiểu gen C, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nghiên cứu của Trần Xuân Chương tại thời điểm BN vào viện, tỷ lệ HBeAg (+) trong nhóm BN có kiểu gen B là 54,2%, còn BN kiểu gen C là 42,9%. So sánh tỷ lệ HBeAg (+) giữa 2

nhóm BN không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [2]. Nghiên cứu của Zhang H.W. (2008) trên 68 BN thấy: 39,39% BN HBeAg (+) mang kiểu gen B, trong khi đó BN có kiểu gen C là 34,29% ($p > 0,05$) [6]. Nghiên cứu của Sauguchi tại Thái Lan lại cho kết quả tải lượng trung bình virus huyết thanh ở BN kiểu gen C cao hơn kiểu gen B ($5,6 \pm 2,0$ so với $4,4 \pm 1,5$ log mEq/ml).

KẾT LUẬN

- Trong số 32 BN VGVRB cấp chỉ có kiểu gen B và C được xác định, trong đó kiểu gen B chiếm tỷ lệ cao hơn kiểu gen C (71,9% so với 28,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Không có sự khác biệt về tần suất phân bố triệu chứng lâm sàng giữa BN kiểu gen B và C.

- Hàm lượng bilirubin toàn phần, hoạt độ enzym AST, tải lượng virus ở BN kiểu gen C cao hơn kiểu gen B; nhưng với enzym ALT thì ngược lại, hoạt độ enzym ALT ở BN kiểu gen B cao hơn kiểu C. Sự khác biệt về hàm lượng bilirubin toàn phần, hoạt độ enzym AST, ALT, tải lượng virus giữa BN kiểu gen B và C không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đông Thị Hoài An, Phạm Thị Thu Hà, Trần Hoàng Nguyên và CS. Sự liên quan kiểu gen virus viêm gan B với các dạng lâm sàng của viêm gan B. Tạp chí Gan mật Việt Nam. 2009, số 9, tr.5-15.

2. Trần Xuân Chương. Nghiên cứu sự liên quan của virus viêm gan B cấp với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh viêm gan virus B cấp. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Dược Huế. 2008.

3. Hoàng Vũ Hùng. Diễn biến lâm sàng, sinh hoá, dấu ấn HBV, tế bào TCD3, TCD4, TCD8 và ảnh hưởng của plasma giàu anti-HBs trên BN VGVRB cấp. Luận án Tiến sĩ Y học. Học viện Quân y. Hà Nội. 2001.

4. Lin CL, Kao JH. HBV genotypes and chronicification of acute hepatitis B: more questions than answers. GUT. 2009, 58, pp.1027-1028.

5. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequences: Comparison of surface antigen subtypes. J Gen Virol. 1988, 69, pp.2575-2583.

6. Zhang HW, Yin JH, Li YT et al. Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China. GUT. 2008, 57, pp.1713-1720.