

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU GEN VỚI MỘT SỐ TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN DO VI RÚT VIÊM GAN B

HOÀNG TIẾN TUYÊN, ĐỖ MINH HIẾN

TÓM TẮT

Nghiên cứu 38 bệnh nhân xơ gan do vi rút viêm gan B gây ra. Về kiểu gen của vi rút viêm gan B, chúng tôi chỉ xác nhận được kiểu gen B và C trong đó kiểu gen C chiếm tỉ lệ 57,1%, kiểu gen B chiếm tỉ lệ 42,9%. Về mối liên quan giữa kiểu gen B và C với một số biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm, chúng tôi nhận thấy không có mối liên quan về lâm sàng, hàm lượng Bilirubin TP, AST, ALT, HBeAg, tải lượng vi rút giữa bệnh nhân kiểu gen B và C ($p>0,05$), có mối liên quan về tiên lượng bệnh theo Child –Pugh, bệnh nhân xơ gan kiểu B nặng hơn kiểu C ($p<0,05$)

Từ khoá: vi rút viêm gan B, xơ gan

SUMMARY

Study on the 38 patients of cirrhosis causer by Hepatitis B virus. Our data showed genotypes B and C only. The rate of genotype C higher than genotype B(57.1% so với 42.9%). There was no relationship between HBV genotype and feature clinic, Bilirubin total, AST, AL, viral load in cirrhosis patients genotype C and genotype B. The rate of cirrhosis patients Child C genotype B higher than genotype C ($p<0.05$).

Keyword: hepatitis B virus, cirrhosis

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan vi rút B là vấn đề y tế toàn cầu. Với khoảng 2 tỷ người nhiễm vi rút viêm gan B, trong số đó có khoảng 400 triệu người nhiễm mạn tính. Khoảng 1/4 số người nhiễm mạn tính sẽ tử vong do các biến chứng xơ gan, HCC [4].

Hiện nay, 8 kiểu gen của vi rút viêm gan B đã được xác định và được ký hiệu bằng các ký tự La tinh từ A-H. Kiểu gen B và C là 2 kiểu gen chủ yếu ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương. Vai trò của kiểu gen trong cơ chế sinh bệnh của HBV còn chưa được hiểu biết một cách đầy đủ [5].

Một vài nghiên cứu gần đây trên thế giới cho rằng tỉ lệ bệnh nhân xơ gan kiểu gen C cao hơn kiểu gen B. Ở nước ta, trong vài năm gần đây đã có một vài nghiên cứu xác định kiểu gen của HBV ở bệnh nhân xơ gan. Nghiên cứu mối liên quan giữa kiểu gen với biểu hiện lâm sàng thì chưa thấy thấy công bố.

Chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

- Xác định kiểu gen ở bệnh nhân xơ gan do vi rút viêm gan B

- Xác định mối liên quan giữa các kiểu gen trên một số triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu

Lựa chọn theo tiêu chuẩn của Bruce R.Bacon (Harrison's năm 2009)

- Hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa
- Cổ trướng tự do, dịch thẩm
- Lách to do ứ máu
- Giãn vòng nối cửa- chủ
- Hội chứng suy chức năng gan: Chán ăn, ăn không tiêu, đầy bụng, đại tiện phân táo lỏng thất thường, phù, xuất huyết, vàng da, hội chứng tăng, giảm đường máu, giảm ham muốn tình dục, sao mạch (spider nevi), bàn tay son (palmar erythema)... Xét nghiệm: Protein máu giảm, Albumin giảm, A/G<1, tỉ lệ Prothrombin giảm, AST, ALT tăng trong đợt tiến triển...

- Gan to, chắc hoặc gan teo
- hoặc Tiền sử: cổ trướng, xuất huyết tiêu hoá do vỡ tĩnh mạch thực quản

■ HBsAg (+) > 6 tháng hoặc HBsAg (+), Anti HBc IgG(+)

hoặc tổn thương mô học với HAI xơ = 4 điểm

2. Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ những bệnh nhân ra khỏi nghiên cứu khi có những đặc điểm sau:

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

- Bệnh nhân nhiễm kết hợp HCV, HIV...
- Bệnh nhân đang mắc bệnh kết hợp như: Sốt rét, tiểu đường, viêm đường mật...

3. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, cắt ngang
- Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu được khảo sát theo các thông số sau:

- Các triệu chứng lâm sàng
- Các xét nghiệm SGOT, SGPT, BilirubinTP, các

thông số huyết học

- Marker HBV

■ Định lượng HBV bằng kỹ thuật realtime PCR trên máy Realtime PCR LightCycler 2.0 của hãng Roche Thụy Sĩ

■ Xác định kiểu gen của HBV bằng kỹ thuật PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism)

Các kỹ thuật được thực hiện tại Labo Sinh học phân tử, trực thuộc Trung tâm nghiên cứu ứng dụng Sinh Y- Dược học, Học viện Quân y

4. Sử lý số liệu

Các kết quả được sử lý bằng phần mềm SPSS và EPI-INFO 6.0

KẾT QUẢ

Tỉ lệ bệnh nhân xơ gan kiểu gen C cao hơn kiểu gen B (57,9% so với 42,1%). Kiểu gen A,D,E,F,G,H không thấy xuất hiện trong nghiên cứu này

Bảng 1: So sánh một số triệu chứng lâm sàng giữa bệnh nhân xơ gan kiểu gen B và C

Triệu chứng	Kiểu gen B (n=16)	Kiểu gen C (n=22)	p
	n(%)	n(%)	
Sốt	6(37,5)	7(31,8)	>0,05
Mệt	16(100,0)	22(100,0)	>0,05
Rối loạn giấc ngủ	13(81,3)	19(84,6)	>0,05
Rối loạn tiêu hoá	11(68,8)	16(72,7)	>0,05
Đau hạ sườn phải	7(43,7)	14(45,0)	>0,05
Vàng da	16(100,0)	17(77,3)	>0,05
Nước tiểu vàng	16(100,0)	20(90,9)	>0,05
Gan to	15(93,8)	18(82,8)	>0,05
Lách to	6(37,5)	12(54,5)	>0,05
Phù	8(50,0)	11(50,0)	>0,05
Xuất huyết	11(68,8)	10(45,5)	>0,05
Sao mạch	8(50,0)	11(50,0)	>0,05
Tuần hoàn bàng hệ	5(31,3)	10(45,5)	>0,05
Trĩ	2(12,5)	2(6,2)	>0,05

Phù, xuất huyết, tuần hoàn bàng hệ, lách to gặp với tỉ lệ khá cao ở bệnh nhân xơ gan. Tần suất xuất hiện triệu chứng giữa bệnh nhân kiểu gen B và C không có sự khác biệt thống kê (p>0,05)

Bảng 2: So sánh hoạt độ enzyme AST, ALT và hàm lượng Bilirubin TP giữa bệnh nhân xơ gan kiểu gen B và C

Chỉ tiêu	Kiểu gen B (n=16)	Kiểu gen C (n=22)	P
	n(%)	n(%)	
BilirubinTP (X±SD μmol/l)	166,2 ± 139	95,1 ± 142,1	>0,05
AST (X±SD U/l)	211,8±119,1	196,4±115,9	>0,05
ALT (X±SD U/l)	238,4±235,5	173,8±175,3	>0,05

Hoạt độ enzyme AST, ALT và hàm lượng Bilirubin TP ở bệnh nhân xơ gan kiểu gen B cao hơn bệnh nhân kiểu gen C nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,05)

Bệnh nhân xơ gan kiểu gen C có tỉ lệ HC giảm cao hơn bệnh nhân xơ gan kiểu gen B (81,8% so với 50,0%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05

Bảng 3: Tải lượng vi rút và HBsAg giữa bệnh nhân xơ gan kiểu gen B và C

Chỉ tiêu	Kiểu gen	Kiểu gen B n=16	Kiểu gen C n=22	P
	HBV-DNA (copies/ml)		2,05x10 ⁶ ± 4,22x10 ⁶	
HBeAg(+)		3(18,8)	6(27,7)	>0,05
HBeAg(-)		13(81,2)	16(72,3)	>0,05

Tải lượng vi rút, tỉ lệ HBeAg(+) ở bệnh nhân xơ gan kiểu gen C cao hơn kiểu gen B nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05)

Bảng 4: Phân bố mức độ bệnh theo Child score giữa bệnh nhân xơ gan kiểu B và C

Child-Pugh score	Kiểu gen	Kiểu gen B (n=16) n(%)	Kiểu gen C (n=22) n(%)	p
	5-6 (Child A)		1 (6,3)	
7-9 (Child B)		5 (31,3)	8(36,4)	>0,05
10-15 (Child C)		10(62,4)	6 (27,2)	<0,05

Số lượng bệnh nhân xơ gan Child C ở kiểu gen B cao hơn kiểu gen C có ý nghĩa thống kê với p<0,05

BÀN LUẬN

Khu vực Châu Á - Thái Bình Dương là khu vực mà hầu hết người nhiễm vi rút viêm gan B kiểu gen B và kiểu gen C. Nghiên cứu về phân bố kiểu gen ở bệnh nhân xơ gan đều cho thấy tỉ lệ bệnh nhân có kiểu gen C cao hơn kiểu gen B, nhưng tỉ lệ khác nhau ở từng nước [6]. Ở Trung Quốc, nghiên cứu của Ding X cho thấy 91,4% bệnh nhân xơ gan có kiểu gen C trong khi đó chỉ có 8,6% bệnh nhân có kiểu gen B [3], ở Hồng Kông, kết quả nghiên cứu của Lai W là 72,73% và 27,27% [5], ở Nhật Bản, kết quả nghiên cứu của Orito E là 50% và 50% [7]. Ở nước ta, nghiên cứu của Nguyễn Trường Sơn tại Hà Nội cho thấy bệnh nhân kiểu gen C là 56,8%, bệnh nhân kiểu gen B là 43,2%[2]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong số 38 bệnh nhân xơ gan xác định được kiểu gen, kiểu gen B là 42,1%, kiểu gen C là 57,9%.

Xơ gan là đích cuối cùng của quá trình viêm mạn tính. Do vậy, bệnh cảnh lâm sàng của xơ gan thực chất cũng không có gì khác biệt với bệnh cảnh lâm sàng của viêm gan mạn. Mai Hồng Bằng và cộng sự nghiên cứu trên 170 bệnh nhân cho thấy: sốt nhẹ có ở 41,7%, mệt mỏi: 94,7%, ngủ kém: 91,2%, chán ăn: 89,4%, đại tiện phân lỏng: 37,6%, phù: 17,6%, sao mạch: 4,1%, vàng da: 94,7%, tuần hoàn bàng hệ: 37%, gan to: 82%, lách to: 14,1% [1]. Nghiên cứu của chúng tôi trên 38 bệnh nhân xơ gan trong đó 8 bệnh nhân được chẩn đoán qua hình ảnh mô bệnh, 30 bệnh nhân được chẩn đoán theo lâm sàng đã cho kết quả tương tự. Tim hiểu sự khác biệt về tần suất xuất hiện của các triệu chứng trên ở hai nhóm bệnh nhân xơ gan có kiểu gen B và kiểu gen C, kết quả cho thấy tần suất xuất hiện của các triệu chứng lâm sàng trên ở cả 2 nhóm bệnh nhân hoàn toàn tương đương. Nghiên cứu hàm lượng trung bình Bilirubin TP, hoạt độ trung bình AST, ALT chúng tôi nhận thấy ở bệnh nhân kiểu gen B cao hơn kiểu gen C nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05 (166,2 ± 139 μmol/l; 211,8 ± 119,1 U/l U/l; 238,4 ± 235,5 so với 95,1 ± 142,1 μmol/l; 196,4 ± 175,9 U/l; 173,9 ± 175,3 U/l). Nghiên cứu của Tangkijvanich P tại

Thái Lan trên 54 bệnh nhân trong đó 10 bệnh nhân kiểu gen B, 44 bệnh nhân kiểu gen C cho thấy hàm lượng trung bình Bilirubin TP, hoạt độ trung bình ALT ở nhóm bệnh nhân kiểu gen C cao hơn kiểu gen B nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [8]. Tim hiểu mối liên quan giữa kiểu gen B, C với marker HBeAg(+) và tải lượng vi rút ở bệnh nhân xơ gan, Ding X nhận thấy có 12/35 bệnh nhân nghiên cứu có HBeAg(+) và 100% số bệnh nhân có HBeAg(+) này thuộc nhóm bệnh nhân có kiểu gen C [3]. Kết quả nghiên cứu của Tangkijvanich P là 1/9 bệnh nhân kiểu gen B, 25/44 bệnh nhân kiểu gen C, tải lượng trung bình vi rút ở kiểu gen B thấp hơn kiểu gen C (6,59 log₁₀ so với 7,05 log₁₀). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ có 9/38 bệnh nhân có HBeAg(+) và tỉ lệ bệnh nhân có HBeAg(+) và tải lượng vi rút trung bình ở bệnh nhân xơ gan kiểu gen B thấp hơn nhóm bệnh nhân kiểu gen C (18,8% so với 27,3%; 2,05x 10⁶ ± 4,22 x 10⁶ copies/ml so với 2,51x 10⁶ ± 5,85x10⁶ copies/ml). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05 [8]. Hệ thống điểm Child-Pugh đánh giá tiên lượng xơ gan bằng cách cho điểm: Child A (5 – 6 điểm), Child B (7-9 điểm), Child C (10-15 điểm). Trong 38 bệnh nhân chúng tôi xác định được 9 bệnh nhân Child A, 13 bệnh nhân Child B, 16 bệnh nhân Child C. Tim hiểu sự phân bố bệnh nhân theo mức độ nặng giữa hai nhóm bệnh nhân kiểu gen B và kiểu gen C, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt ở nhóm bệnh nhân mức độ nhẹ (Child A) và mức độ nặng (Child C). Ở nhóm bệnh nhân kiểu gen B, Child C chiếm tỉ lệ cao so với Child A (62,5% [10/16] so với 6,3% [1/16]), thì ngược lại nhóm bệnh nhân kiểu gen C là Child A cao hơn Child C (36,3% [8/22] so với 27,2% [6/22]). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Nghiên cứu của Tangkijvanich tại Thái Lan hoàn toàn cho kết quả khác biệt với chúng tôi, ở nhóm bệnh nhân kiểu gen B, Child A là 70% (7/10), Child C là 10% (1/10), ở nhóm bệnh nhân kiểu gen C tương tự lần lượt là 54,5% (24/44), 11,3% (5/44) [8].

K T L U N

Từ kết quả nghiên cứu 38 bệnh nhân xơ gan do vi rút viêm gan B gây ra, chúng tôi rút ra một số kết luận:

- Kiểu gen B và C là 2 kiểu gen duy nhất được xác định trong nghiên cứu này với tỉ lệ kiểu gen C chiếm tỉ lệ 57,1%, kiểu gen B chiếm tỉ lệ 42,9%
- Không có mối liên quan giữa các triệu chứng lâm sàng, hàm lượng Bilirubin TP, AST, ALT, HBeAg, tải lượng vi rút giữa bệnh nhân kiểu gen B và C (p>0,05)
- Bệnh nhân xơ gan kiểu gen B tiên lượng bệnh theo Child Pugh nặng hơn kiểu gen C (p<0,05)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Hồng Bằng, Vũ Thành Trung (2006), □Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh viêm màng bụng nhiễm khuẩn tự phát ở bệnh nhân xơ gan□, *Tạp chí Y học*, chuyên đề gan mật, tập 329, tr.122-128
2. Nguyễn Trường Sơn, Bùi Xuân Trường và cộng sự (2008), □Nghiên cứu tỉ lệ các kiểu gen của vi rút viêm gan B tại miền Bắc Việt Nam□, *Tạp chí khoa học tiêu hoá*, số đặc biệt, tr.862

3. Ding X., Mizokami M. et al. (2001), "Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carrier in Shanghai, China", *J of Intervirology*, 44, pp.43-47
4. Lavanchy D. (2005), "Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention", *J of clinical virology*, 34 supp.1 1, pp.1-3
5. Lai W. (2009), "HBeAg negative hepatitis B and relationship to genotyping"
<http://www7.nationalacademies.org/GDEST-China>
6. Mizokami M. (2007), "Global distribution of HBV genotypes- implication on clinical manifestations and disease burden", <http://www.ddw.org/>
7. Orito E., Ichida T., Sakugawa H. et al. (2001), "Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patient with chronic HBV infection in Japan", *Hepatology* 34(3), pp.590-594
8. Tangkijivanich P. et al. (2005), "Hepatitis B virus genotype and hepatocellular carcinoma in Thailand", *World J Gastroenterol*, 11(15), pp2238-2243