

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Huỳnh Minh Tuấn

**CÁC NHÓM, THỨ TÝP VÀ HIỆN TRẠNG
KHÁNG THUỐC CỦA HIV-1 ĐANG LƯU HÀNH
TẠI CÁC TỈNH PHÍA NAM**

Chuyên ngành: Vi sinh y học

Mã số: 62720115

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH - NĂM 2016

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS. TS. Nguyễn Thanh Bảo**
- 2. TS. BS. Phạm Hùng Vân**

Phản biện 1: **GS.TS. Phùng Đức Cam**

Trường ĐH Thành Đô Hà Nội

Phản biện 2: **PGS.TS. Trần Việt Tiến**

BV. Quân Y 103 Hà Nội

Phản biện 3: **TS. Cao Hữu Nghĩa**

Viện Pasteur TP. HCM

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường

Tại Đại học Y Dược TPHCM

vào hồi: giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc Gia.
2. Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM.
3. Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

HIV-1 (Virus gây suy giảm miễn dịch ở người- gọi tắt sau đây là HIV) kháng thuốc là những chủng virus kháng với thuốc ARV (thuốc kháng HIV). Xét ở mức độ gen, nguyên nhân là do HIV có tính đa biến di truyền cao, enzyme phiên mã ngược của HIV không có khả năng sửa lỗi trong quá trình sao chép. Trong những đột biến này của HIV, có những đột biến kháng ARV và được lưu giữ, di truyền tiếp cho các thế hệ sau tạo thành các chủng HIV kháng thuốc. Ngoài ra còn có những nguyên nhân gián tiếp dẫn đến đột biến gen như: bệnh nhân không tuân thủ quy định khi sử dụng thuốc ARV, phác đồ điều trị không phù hợp với cơ địa của người bệnh.

Việc tìm hiểu về các thứ tự và hiện trạng kháng thuốc của HIV sẽ giúp các nhà điều trị có cái nhìn tổng quan về mức độ kháng thuốc trong quần thể người bệnh nhiễm HIV hiện nay, nhằm lựa chọn chính xác nhất phác đồ điều trị HIV trong điều kiện quốc gia chưa thể thực hiện xét nghiệm kháng thuốc trước điều trị cho từng trường hợp bệnh nhân. Ngoài ra, việc theo dõi điều trị HIV sẽ giúp các nhà lâm sàng có hướng điều trị nhằm hạn chế xuất hiện đột biến kháng thuốc.

Do đó, mục tiêu nghiên cứu luận án gồm:

- 1) Xác định nhóm, thứ tự di truyền của các chủng HIV-1 ở nhóm bệnh nhân đến điều trị tại BV Bệnh Nhiệt Đới TPHCM
- 2) Xác định tỷ lệ và kiểu gen đột biến kháng thuốc trước khi sử dụng thuốc ARV trong nhóm bệnh nhân trên
- 3) Xác định tỷ lệ và kiểu gen đột biến kháng thuốc sau 6 tháng sử dụng thuốc ARV ở nhóm bệnh nhân trên
⇒ Khảo sát mối liên quan (nếu có) giữa các cá thể mang đột biến kháng thuốc trước điều trị và hiệu quả điều trị ARV

2. Tính cấp thiết của đề tài

Nếu HIV kháng thuốc không được phát hiện và điều trị kịp thời sẽ dẫn đến làm giảm hiệu quả điều trị, giảm chất lượng sống của người bệnh, gây lãng phí cho quốc gia. Kết quả nghiên cứu của đề tài cung cấp dữ liệu về các chủng HIV xuất hiện tại các tỉnh phía Nam, góp phần định hướng chiến lược phòng, chống và nâng cao hiệu quả sử dụng thuốc ARV trong điều trị, dự phòng nhiễm HIV/AIDS.

3. Những đóng góp mới của luận án

Đã có nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước thực hiện đề tài phát hiện chủng HIV mang đột biến kháng thuốc ở giai đoạn khởi trị và theo dõi điều trị sau 6 tháng trên các bệnh nhân ở nhiều khu vực khác nhau trong nước. Tuy nhiên, vào thời điểm thực hiện luận án, chưa có nhiều số liệu nghiên cứu thực hiện trên các khu vực khác nhau ở các tỉnh phía Nam. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi bổ sung thông tin về thứ tự, mức độ kháng thuốc của HIV trước khi điều trị ARV trên các bệnh nhân ở các tỉnh phía Nam Việt Nam, và theo dõi điều trị (kiểu gen) sau 6 tháng.

4. Bố cục của luận án

Luận án gồm 103 trang, đặt vấn đề 02 trang, tổng quan tài liệu 35 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 25 trang, kết quả 25 trang, bàn luận 14 trang, kết luận 01 trang và kiến nghị 01 trang. Có 26 bảng, 12 biểu đồ, 02 sơ đồ, 34 hình và 81 tài liệu tham khảo.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Phương thức xác định nhóm, thứ tự và thể tái tổ hợp virus HIV

HIV-1 bao gồm 4 nhóm hoàn toàn riêng biệt. Đó là các nhóm M, O, N, P. Bốn nhóm này được xác định từ 4 lần phát hiện độc lập sự lây truyền của vi rút gây suy giảm miễn dịch từ khi (SIV) sang người. Virus đầu tiên được phát hiện thuộc nhóm M – nhóm chính gây ra đại dịch HIV trên toàn cầu. Đã có hàng triệu người trên thế giới và hầu như quốc gia nào cũng có người nhiễm virus của nhóm M này. Đến năm 1990, người ta phát hiện ra virus nhóm O với mức độ lây lan thấp hơn nhóm M rất nhiều. Năm 1998, virus nhóm N được phát hiện tại Cameroon với tỉ lệ lưu hành thấp hơn cả nhóm O. Cuối cùng, đến năm 2009, một người phụ nữ Cameroon sinh sống tại Pháp được phát hiện nhiễm virus HIV thuộc nhóm P.

Trong 4 nhóm M, O, N, P của HIV thì chỉ có nhóm M được phân loại ở các mức nhỏ hơn (thứ tự, phụ thứ tự và thể tái tổ hợp). Nhóm M được chia nhỏ thành khoảng 10 thứ tự, có tên là các chữ cái từ A, B, C, D, F, G, H, J, K và các thể tái tổ hợp CRF.

Thứ tít: trên cây phát sinh loài thì các thứ tít (nhánh) là các chủng có khoảng cách di truyền tương đối bằng nhau và cùng xuất phát từ một điểm. Nhiều nghiên cứu cho thấy trong các thứ tít của nhóm M thì mức độ biến động di truyền trung bình của gen *gag* là 15%, còn gen *env* là 25%.

Phụ thứ tít: là những virus có trình tự gen rất gần với thứ tít, nhưng khoảng cách di truyền trên cây phát sinh loài không đủ xa để tạo thành một thứ tít (nhánh) mới.

Thể tái tổ hợp (CRF): là kết quả của quá trình tái tổ hợp từ các thứ tít, phụ thứ tít, thể tái tổ hợp khác nhau của HIV-1. Do đó, chúng có chung đặc điểm cấu trúc khảm các đoạn gen khác nhau.

Nguyên tắc khi xác định chủng virus mới:

- (1) Trình tự bộ gen mới này được phát hiện trong ít 3 cá thể ở tối thiểu 3 vùng dịch tễ hoàn toàn khác nhau.
- (2) Phải có khoảng cách di truyền tương đối giống với những thứ tít khác khi so sánh với những chủng đã xác định trước đó.

1.2 Sự phân bố của HIV-1

Nhiều nghiên cứu dịch tễ học phân tử đã cho thấy rằng khu vực miền Nam sa mạc Sahara là nơi phát hiện hầu hết các thứ tít và các thể tái tổ hợp. Ngoài ra, người ta còn cho rằng có một mô hình đặc biệt về phân bố các thứ tít HIV, và dường như mô hình này là do virus du nhập qua con đường thông thương.

Theo nhiều nghiên cứu gần đây thì các chủng HIV-1 chiếm ưu thế trên toàn cầu là các thứ tít A, B, C. Thứ tít A thì chiếm ưu thế ở Trung Phi và Đông Phi, như: Kenya, Uganda, Tanzania, and Rwanda và các nước miền Đông Châu Âu hợp thành nước Liên Xô trước đây. Thứ tít B chiếm ưu thế ở khu vực miền Trung và miền Tây Châu Âu, Hoa Kỳ, Úc. Ngoài ra, nó cũng phổ biến ở nhiều nước Đông Nam Á, Bắc Phi, Trung Đông, Nam Phi, và những người nam đồng tính ở Nga. Còn thứ tít C, đây là thứ tít phổ biến ở nhiều nước, trong đó có Nam Phi và Ấn Độ. Người ta ghi nhận ngày càng nhiều sự xuất hiện của các thể tái tổ hợp trong đại dịch HIV trên toàn cầu, trong đó

chúng chiếm ưu thế ở Đông Nam Á là CRF01-AE, còn CRF02-AG thì chiếm ưu thế ở Tây Phi.

1.3 Cơ chế tác động của thuốc kháng HIV (ARV)

Bảng: Các loại thuốc kháng retrovirus		
Nhóm thuốc ARV	Thuốc	Cơ chế tác động của thuốc
Thuốc ức chế quá trình phiên mã ngược NRTI	Lamivudine 3TC	Cạnh tranh với các nucleotide tự nhiên gắn xen vào mạch DNA đang tổng hợp, ngăn cản enzyme RT kéo dài chuỗi
	Stavudine d4T	
	Zidovudine AZT	
	Emtricitabin FTC	
	Didanosin ddI	
	Abacavir ABC	
	Tenofovir TFV	
Thuốc ức chế enzyme phiên mã ngược NNRTI	Nevirapin NVP	Gắn trực tiếp vào enzyme RT và ức chế hoạt động của enzyme này
	Efavirenz EFV	
	Delavirdin DLV	
Thuốc ức chế enzyme protease PI	Ritonavir RTV	Ức chế enzyme protease phân cắt protein tiền chất thành protein cấu trúc, protein chức năng của vi rút
	Lopinavir LPV	
	Saquinavir SQV	
	Amprenavir APV	
	Indinavir IDV	
	Nelfinavir NFV	
	Atazanavir ATV	
	Fosamprenavir APV	
Thuốc ức chế enzyme	Raltegravir RAL	Ức chế enzyme integrase sáp nhập DNA tiền vi rút
	Elvitegravir EVG	

integrase II			vào bộ gen tế bào chủ
Thuốc ức chế sự hòa màng FI	Enfuvirtide	ENF (T-20)	Phong tỏa các đồng thụ thể CCR5 hoặc CXCR4, ức chế quá trình gắn và xâm nhập vào tế bào đích của vi-rút

1.4 Cơ chế kháng thuốc ARV của HIV

Đột biến chính (cấp I): chỉ cần một vị trí đột biến cũng đủ để gây ra tính kháng

Đột biến kết hợp (cấp II): cần ít nhất hai vị trí đột biến mới có khả năng gây kháng thuốc.

Đột biến gây tính kháng chéo: một vị trí đột biến có thể gây ra tính kháng đối với nhiều thuốc khác nhau.

1.4.1 Đối với nhóm NRTI:

Cơ chế thứ nhất - ngăn cản sự sáp nhập của phân tử thuốc: Một số đột biến trên vùng gen *rt* có thể giúp enzyme phiên mã ngược của virus nhận biết sự khác biệt cấu hình không gian của NRTI và dNTP. Khi đó, sự tích hợp của NRTI bị cản trở, mạch DNA tiếp tục được tổng hợp.

Cơ chế thứ hai – loại phân tử thuốc khỏi mạch DNA đang tổng hợp: do sự kích thích các phân tử ATP hay pyrophosphat sẵn có trong lympho bào vốn không tham gia vào quá trình kéo dài chuỗi DNA. Sau khi được kích thích, các phân tử này tiếp cận vị trí gắn các nucleotide, tác động lên cầu nối photphodiester, tách rời các phân tử thuốc khỏi chuỗi DNA đang tổng hợp.

1.4.2 Đối với nhóm NNRTI:

Các đột biến tại điểm gắn của NNRTI trong vùng túi kị nước làm giảm ái lực của thuốc với RT, dẫn đến mất hoạt tính kháng retrovirus và thất bại điều trị. Không giống như NRTI, các thuốc nhóm NNRTI có rào cản di truyền thấp, chỉ cần một đột biến cũng đủ để gây ra tính kháng cao.

1.4.3 Đối với nhóm PI:

Tính kháng với nhóm thuốc PI là kết quả của những đột biến xảy ra gần hoặc ngay tại vị trí gắn của thuốc. Đây là nhóm thuốc có rào cản di truyền cao, kiểu hình kháng thuốc thường xuất hiện chậm khi đã có sự tích lũy nhiều đột biến và thường được phân biệt thành hai loại đột biến

chính và đột biến phụ.

1.4.4 Đối với nhóm FI:

Đây là kết quả của sự đột biến ở các codon trong khoảng 36-45 của gp41 làm giảm khả năng kết dính của thuốc với phức hợp hòa màng. Đây là nhóm thuốc có rào cản di truyền thấp.

1.4.5 Đối với nhóm II:

Khi HIV mang các đột biến N155H hoặc Q148K/R/H và cùng các đột biến thứ cấp khác sẽ làm giảm ái lực giữa DNA mạch đôi của virus và integrase, gây nên tính kháng thuốc nhóm II.

1.5 Các loại đột biến kháng thuốc đã được phát hiện

Nhóm NRTI: nhóm đột biến TAM (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), M184V, Q151M, đột biến thứ cấp (A62V, V75I, F77L, F116Y), đột biến chèn acid amin tại T69 (69S-S-S hay 69S-S-A), K65R, Y115F, L74V...

Nhóm NNRTI: K103N, Y181C, Y188C, V108I, Y188L, L100I, V106A, G190A/S...

Nhóm PI: L90M, V82A/T/F, D30N, N88D/S, L101F, K20R/M, M36I, M46I/L, I54V/L, A71V/T, G73S, V77I, M93L, I84V, G48V, L24I, I47V, I50V, V32I, F53L

1.6 Tình hình nghiên cứu HIV kháng thuốc trên thế giới và Việt Nam

Đôi tượng chưa được điều trị với ARV

Năm 2012, WHO đã thực hiện nghiên cứu cho kết quả có 4,5% mang đột biến kháng NRTI hoặc NNRTI, có 0,6% mang đột biến kháng PI. Một nghiên cứu tại khu vực Châu Phi cho thấy tỉ lệ kháng NNRTI là 3,4% (2007) tăng lên 5,4% (2010). Các đột biến kháng thuốc phát hiện được là M184IV, T215D/F/I/S/Y, M41L, K219E/N, K70R, L210W, D67N (kháng NRTI); và K103N/S, Y181C, G190A/S, K101E, V106A/M, Y188C/H/L (kháng NNRTI).

7 nghiên cứu về HIV kháng thuốc trên những bệnh nhân mới nhiễm chưa điều trị tại Trung Quốc từ 2007-2010, cho thấy tỉ lệ mang đột biến kháng thuốc dưới 5%, với các loại đột biến được tìm thấy gồm: M41L, E44D, T69D/N, V75A/T, K101E/Q, K103N/R, V108I, V118I, V179D/E, Y181C, M184V, G190A, L210W, T215Y/S, M46L, K101E.

Tại Campuchia, một nghiên cứu (2006-2007) cho thấy tỉ lệ bệnh nhân nhiễm HIV chưa điều trị ARV có mang đột biến kháng thuốc là 1,49%

(1/67 cá thể), trong đó các đột biến phát hiện được là K103N và M184V trên cùng một bệnh nhân.

Tại Việt Nam, trong những năm 2001 – 2009, có nhiều nghiên cứu về HIV kháng thuốc trên người nhiễm HIV mạn tính chưa điều trị ARV được thực hiện và báo cáo. Kết quả cho thấy có 6,3% - 7,6% trường hợp nhiễm tại một số tỉnh phía Bắc và phía Nam có mang đột biến HIV kháng thuốc. Theo các nghiên cứu này, đột biến HIV kháng thuốc được phát hiện chủ yếu ở nhóm NRTI, với tỉ lệ dao động từ 1,1% đến 4,5% (2001 – 2007) và từ 4,8% đến 6,5% (2008 – 2009). Loại đột biến thường gặp nhất trong nhóm này là M184I/V và đột biến TAM (M41L, D67N, K70R, T215F, L210W và K219E/Q). Còn loại đột biến thường gặp nhất trong nhóm NNRTI là Y181C, K103N, và G190A. Đối với nhóm thuốc PI, tỉ lệ kháng thuốc trong nhóm này dưới 2% và M46I/I là đột biến thường gặp nhất.

Đối tượng thất bại điều trị với ARV

Năm 2012, WHO đã báo cáo trong những bệnh nhân bị thất bại điều trị sau 6 tháng về mặt virus học thì các đột biến được ghi nhận chủ yếu thuộc nhóm NRTI và NNRTI. Trong nhóm NRTI thì các đột biến đó là M184V (58,7%), K65R (10,4%), D67N (7,1%), K70R (6,7%), các đột biến khác nhau tại vị trí T215 (5,6%) và K219 (4,8%). Trong quần thể thất bại điều trị này, có 15,6% bệnh nhân mang hơn 1 đột biến TAM, trong đó 3,3% bệnh nhân mang hơn 3 đột biến TAM, dẫn đến tình trạng kháng cao với tất cả các thuốc NRTI. Còn ở nhóm NNRTI thì tỉ lệ các đột biến là K101E (9,3%), K103N/S (29%), V106A/M (10,4%), Y181C/I/V (29,4%), Y188C/H/L (6,7%) và G190A/S (17,5%). Không có đột biến PI nào được phát hiện.

Tại Nigeria, theo dõi những bệnh nhân được điều trị ARV sau 6 tháng thì có 18/283 bệnh nhân bị thất bại điều trị về mặt virus học, có 77,8% (14/18) trường hợp có mang đột biến kháng thuốc. Tất cả các trường hợp này đều có mức độ kháng từ trung bình đến cao trên nhóm NNRTI hoặc NRTI, 78,6% kháng với cả hai nhóm thuốc này. Không có đột biến chính kháng PI nào được tìm thấy. Các đột biến kháng thuốc được chọn lọc chủ yếu là M184V (83,3%), K103N (38,9%) và Y181C (44,4%).

Tại Trung Quốc, một nghiên cứu (2007-2009) cho thấy sau 6 tháng điều trị ARV thì có 38/341 bệnh nhân bị thất bại điều trị về mặt virus học,

có 34,2% (13/38) trường hợp mang đột biến kháng thuốc. Tỷ lệ kháng trên từng nhóm thuốc NNRTI, NRTI và PI lần lượt là 34,2%, 23,7% và 0%. Trong đó, có 23,7% mang đột biến gen gây đa kháng thuốc với NRTI và NNRTI. Các đột biến kháng thuốc chính chủ yếu được tìm thấy trên nhóm NNRTI là K101E (15,8%), K103N/R/S (31,6%) và G190A/S (18,4%); trên nhóm NRTI K70R (10,5%), M184V (23,7%).

Còn trên đối tượng bệnh nhân thất bại điều trị ARV tại thành phố Hồ Chí Minh từ 2007-2009 cho thấy rằng, tỷ lệ HIV kháng thuốc dao động từ 49% - 55% ở người lớn và 50% ở trẻ em. Trong đó, tỷ lệ kháng thuốc nhóm NRTI dao động từ 47% - 87%, với nhóm NNRTI dao động từ 37% - 78%, và với nhóm PI là dưới 5%. Các đột biến thường gặp trong nhóm bệnh nhân này là M184I/V, TAM (kháng NRTI); K103N, Y181C/I/V, G190A/S và Y188L (kháng NNRTI).

1.7 Các phương pháp nghiên cứu tính kháng thuốc ARV ở HIV-1

Phương pháp dựa trên kiểu hình (Phenotypic assays)

- Định lượng tế bào chỉ thị (Hela) chết
- Định lượng kháng nguyên p24 của HIV-1
- Thử nghiệm dùng tái tổ hợp

Phương pháp dựa trên kiểu gene (Genotypic assays):

- Phương pháp giải trình tự DNA
- Phương pháp phát hiện đột biến điểm: gồm các kỹ thuật sau
 - Kỹ thuật PCR phát hiện đột biến với mỗi chuyên biệt
 - Kỹ thuật lai phân biệt (Differential hybridization).

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân thỏa tất cả các tiêu chuẩn sau đây:

- Được chẩn đoán nhiễm HIV/AIDS (theo quy định của Bộ Y Tế) ở các giai đoạn lâm sàng (theo tiêu chuẩn của Bộ Y Tế);
- Có số lượng CD4 <250 tế bào/mL
- Trên 18 tuổi
- Chưa từng được điều trị bằng thuốc kháng HIV

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đã từng điều trị thuốc kháng HIV trong quá khứ

2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được thu thập theo phương pháp “Lấy mẫu thuận tiện”

Từ 01/2010 đến 12/2011 tổng số mẫu bệnh phẩm (máu toàn phần) thu thập được tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới là 216 mẫu, được chọn hết vào nghiên cứu.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- **Thời gian:** từ 01/2010 đến 06/2012
- **Địa điểm:** (1) thu mẫu và thực hiện xét nghiệm số lượng CD4 tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới Tp.HCM, (2) thực hiện xét nghiệm sinh học phân tử tại Công ty TNHH Nam Khoa Biotek

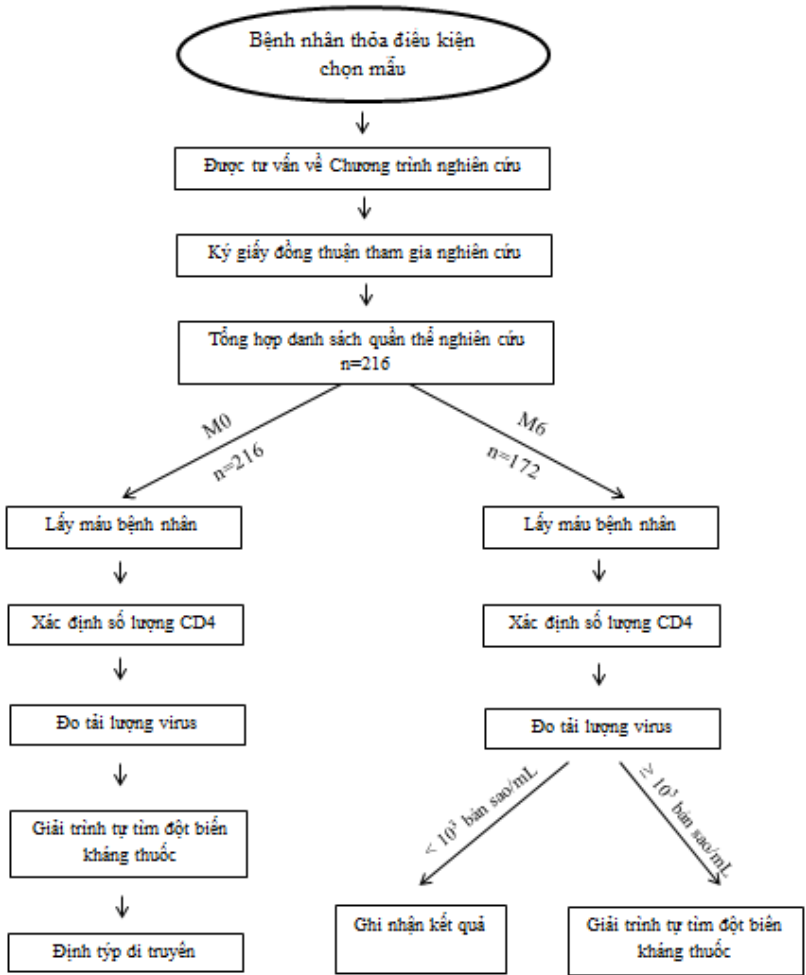
2.4. Biến số nghiên cứu

- (1) Thứ tự di truyền của các chủng HIV thu thập được;
- (2) Số lượng tế bào CD4;
- (3) Nồng độ virus huyết tương;
- (4) Tỷ lệ và loại đột biến kháng thuốc kiểu gen.

2.5. Phương pháp nghiên cứu: mô tả, tiến cứu gồm 02 phần chính

(1) theo dõi diễn tiến lâm sàng của bệnh nhân ở các giai đoạn trước khi sử dụng ARV (M0) và sau khi sử dụng ARV 6 tháng (M6);

(2) theo dõi các thông tin cận lâm sàng của bệnh nhân: theo sơ đồ sau



Sơ đồ 2.1: Các bước theo dõi thông tin cận lâm sàng của bệnh nhân

Chương 3. KẾT QUẢ

3.1. Xác định thứ typ di truyền

Chúng tôi giải trình tự gen *env* của 216 mẫu để xác định thứ typ di truyền, có 200 mẫu (92,6%) được giải thành công. Trong đó, 197 mẫu (chiếm 98,5%) thuộc thể tái tổ hợp CRF01_AE; 3 mẫu (chiếm 1,5%) thuộc thứ typ B.

3.2. Đặc điểm các mẫu nghiên cứu ở thời điểm M0:

Nghiên cứu đã thu dung được 216 mẫu nghiên cứu, có các đặc điểm sau:

Bảng 3.3: Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu ở M0

Đặc tính	Số lượng (n = 216)	Tỉ lệ (%)
Giới tính		
Nam	140	64,8
Nữ	76	35,2
Nơi cư trú		
Thành phố Hồ Chí Minh	121	56
Tỉnh khác	95	44
Tuổi		
20-30	118	54,6
31-40	78	36,1
41-50	10	4,6
>50	10	4,6
Trung bình	31	
Trình độ văn hóa		
Đại học	4	1,9
Phổ thông	198	91,7
Mù chữ	14	6,5
Đường lây		
Quan hệ tình dục	175	81,0
Tiêm chích ma túy	31	14,4
Khác	10	4,6

Theo đó, giới tính nam chiếm đa số (64,8%), tuổi trung bình của các bệnh nhân là 31 tuổi (IQR 23-61), và có trình độ văn hóa ở giai đoạn phổ thông chiếm cao nhất (91,7%). Đường lây truyền HIV chủ yếu của những bệnh nhân này là qua quan hệ tình dục (81%).

Bảng 3.5: Đặc điểm thời gian trước khi điều trị

Đặc điểm	Số lượng (n = 216)	Tỉ lệ (%)
Thời gian từ lúc phát hiện nhiễm HIV đến khi điều trị		
<6 tháng	52	24,1

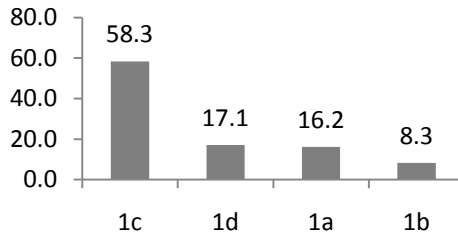
6-12 tháng	103	47,7
12-24 tháng	61	28,2
Được theo dõi trước khi bắt đầu điều trị		
Có	193	89,4
Không	23	10,6

Kết quả cho thấy trong quần thể nghiên cứu có 24,1% phải điều trị trong vòng 6 tháng sau phát hiện, có 47,7% bệnh nhân được điều trị trong vòng 6-12 tháng sau khi phát hiện, và 28,2% bệnh nhân được điều trị trong vòng 12-24 tháng sau khi phát hiện. Điều này cho thấy đây là những bệnh nhân được phát hiện nhiễm HIV rất muộn.

Bảng 3.6: Số lượng CD4 của quần thể ở M0

Số lượng CD4 (tế bào/mL)	Số lượng (n = 216)	Tỉ lệ (%)
<50	100	46,3
51-100	31	14,4
101-200	49	22,7
201-250	36	16,7

Số lượng CD4 trung bình của quần thể ở giai đoạn M0 là 57 tế bào/mL (IQR 1-248), trong đó đa số (46,3%) các bệnh nhân tham gia nghiên cứu có số lượng CD4 dưới 50 tế bào/mL, tức là tình trạng suy giảm miễn dịch nặng. Tải lượng virus trong máu của 216 bệnh nhân ở M0 cho thấy 100% bệnh nhân có nồng độ virus rất cao ($> 3\log$ bản sao/mL), trung bình là 5,7 \log /mL (IQR 3,2-6,8). Giai đoạn lâm sàng của quần thể cho thấy 67,6% bệnh nhân khi bắt đầu được điều trị ARV thì đã ở giai đoạn lâm sàng 3 hoặc 4. Phác đồ khởi trị của quần thể được trình bày trong biểu đồ sau:

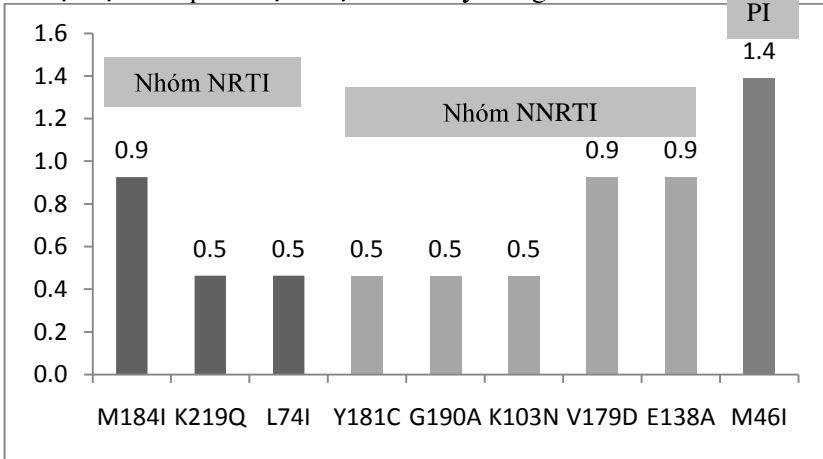


Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ phác đồ đầu tiên được sử dụng ở M0

Trong đó 58,3% (126 trường hợp) sử dụng phác đồ 1c (3TC + AZT + NVP); 17,1% (37 trường hợp) sử dụng phác đồ 1d (3TC + AZT + EFV);

16,2% (35 trường hợp) sử dụng phác đồ 1a (3TC + D4T + NVP); 8,3% (18 trường hợp) sử dụng phác đồ bậc 1b (3TC + D4T + EFV).

Giải trình tự gen *rt* và *pr* của 216 mẫu ở thời điểm M0, kết quả cho thấy có 14/216 (chiếm 6,5%) mẫu có mang các đột biến kháng thuốc tiên phát ARV, gồm các nhóm NRTI (1,9%), NNRTI (3,2%) và PI (1,4%). Các loại đột biến phát hiện được trình bày trong biểu đồ sau:



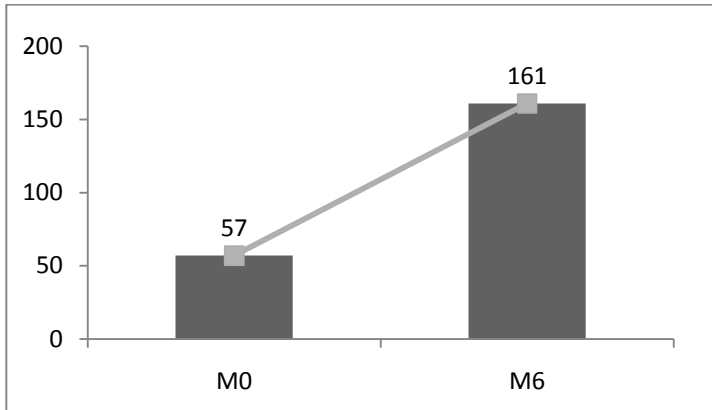
Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ xuất hiện các loại đột biến kháng thuốc ở M0

Đột biến xuất hiện nhiều nhất là đột biến M46I (3 cá thể, 1,4%) gây kháng thuốc nhóm PI.

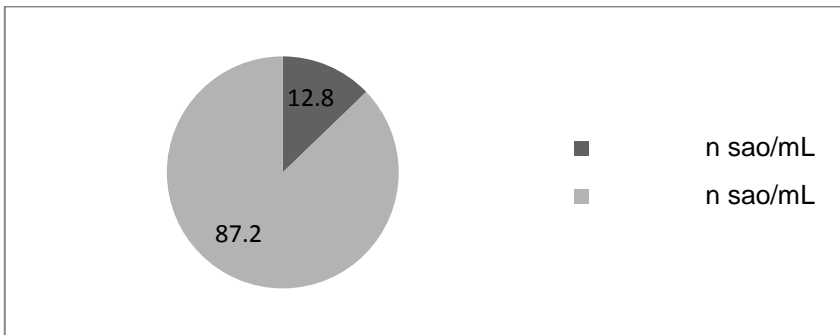
3.3. Kết quả điều trị ở M6

Sau 6 tháng điều trị, tổng số lượng bệnh nhân chúng tôi theo dõi được còn 172 bệnh nhân, có 39 bệnh nhân đã tử vong, và 5 bệnh nhân bỏ khám, dẫn đến tỷ lệ tử vong trong quần thể nghiên cứu là 18,1%.

Thực hiện xét nghiệm đếm tế bào CD4 ở thời điểm M6 trên 172 bệnh nhân chúng tôi ghi nhận được số lượng CD4 trung bình là 161 tế bào/mL (IQR 8-676). So với thời điểm M0, số lượng CD4 trung bình tăng lên khoảng 104 tế bào/mL (KTC 95%, 85,3-121,9), chứng tỏ có cải thiện tình trạng suy giảm miễn dịch trên những bệnh nhân được điều trị với ARV.



Biểu đồ 3.3: Số lượng CD4 trung bình của quần thể nghiên cứu ở M0, M6
Đo tải lượng virus và so sánh với thời điểm M0, chúng tôi thấy:

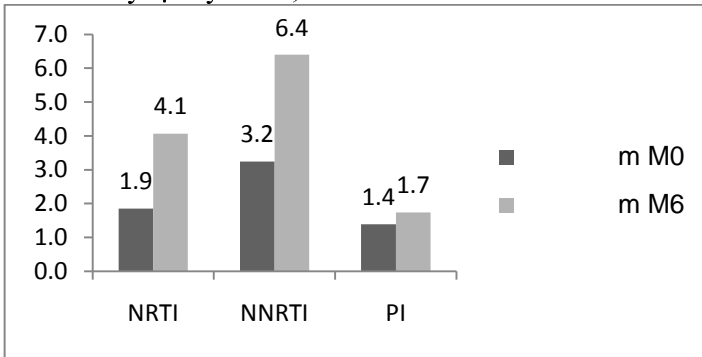


Biểu đồ 3.4: Tỷ lệ đáp ứng virus học ở M6

Có 87,2% (150/172) bệnh nhân có tải lượng virus dưới 3log bản sao/mL, tức là có đáp ứng về mặt virus học. Có 12,8% (22/172) bệnh nhân không đáp ứng hay thất bại điều trị về virus học với tải lượng >3log bản sao/mL. Khảo sát về giai đoạn lâm sàng, chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân thuộc giai đoạn lâm sàng 3 hoặc 4 ở M6 vẫn chiếm cao nhất (65,7%) như ở M0. Trong 6 tháng điều trị có 86 trường hợp phải thay đổi giữa các phác đồ bậc 1, với nhiều lý do khác nhau, trong đó lao là lý do chủ yếu (29,5%). Và, cuối cùng phác đồ được sử dụng nhiều nhất vẫn là 1c, và quần thể có sử dụng thêm phác đồ 1e (3TC + TDF + NVP), 1f (3TC + TDF + EFV) so với thời điểm M0.

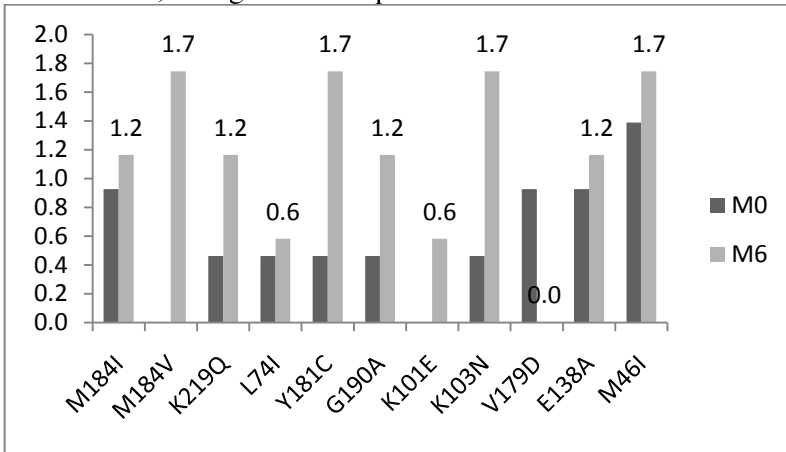
Giải trình tự 22 mẫu thất bại virus học, chúng tôi giải được 95,5% (21/22 mẫu). Kết quả cho thấy tỷ lệ đột biến kháng thuốc kiểu gen sau 6

tháng điều trị là 12,2% (21/172), cao hơn trước điều trị 5,7%. Tỷ lệ kháng thuốc ARV theo các nhóm NRTI, NNRTI và PI lần lượt là: 4,1%, 6,4% và 1,7%. So với tỷ lệ này ở M0, ta có biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.10: Tỷ lệ đột biến kháng các nhóm thuốc ở M0, M6

Tỷ lệ đột biến kháng nhóm NNRTI vẫn là cao nhất ở cả 2 thời điểm M0 (3,2%) và M6 (6,4%). So sánh tỷ lệ xuất hiện các loại đột biến kháng thuốc so với M0, chúng tôi có kết quả:



Biểu đồ 3.11: Tỷ lệ các loại đột biến gen kháng thuốc ở M0, M6

Có 2 loại đột biến phát sinh thêm ở M6 là M184V và K101E. Có 1 loại đột biến xuất hiện ở M0 nhưng không được tiếp tục phát hiện ở M6, đó là V179D. Đối với những đột biến còn lại, tỷ lệ xuất hiện ở M6 đều cao hơn ở M0.

Phân tích thêm về các đột biến kháng thuốc kiểu gen ở M6, chúng tôi chia 21 mẫu này thành 2 nhóm: (1) nhóm có mang đột biến kháng thuốc ở

M0, và (2) nhóm không có mang đột biến kháng thuốc ở M0. Trong đó, nhóm (1) có 12 cá thể và nhóm (2) có 9 cá thể.

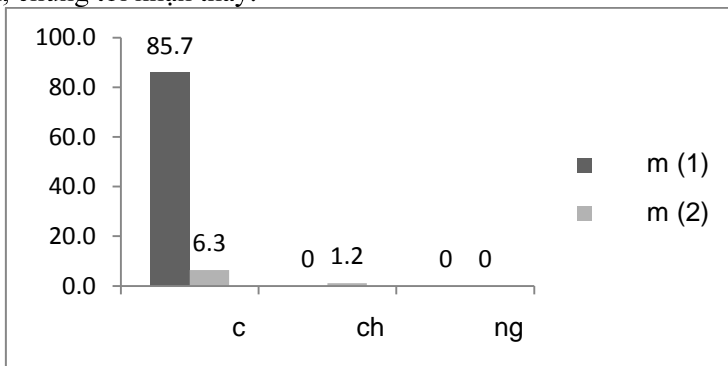
Phân tích kết quả nhóm (1) cho thấy có 12 cá thể này thuộc 14 cá thể có mang đột biến ở M0. Có 2 cá thể ở M0 mang đột biến V179D, ở M6 không phát hiện được vì tải lượng virus dưới 3 log bản sao/mL. Xét 12 cá thể trong nhóm (1) ở thời điểm M6, có 10 cá thể mang loại đột biến giống như đột biến phát hiện ở M0. Chỉ có 2 cá thể mang thêm đột biến khác. Đó là cá thể HDR38 đã mang G190A gây kháng nhóm NNRTI ở M0, phát hiện mang thêm M184V ở M6 gây kháng nhóm thuốc NRTI. Và cá thể HDR49 đã mang K103N gây kháng nhóm NNRTI ở M0, mang thêm M184V ở M6. Tìm hiểu về phác đồ sử dụng và mức độ tuân thủ điều trị của 2 cá thể này thì thấy rằng:

Trường hợp HDR38: bệnh nhân sử dụng phác đồ 1a, sau thời gian 2 tháng bệnh nhân thay đổi sang phác đồ 1c, sau 1 tháng sử dụng được chuyển phác đồ 1f với lý do dị ứng NVP, có ít nhất 1 lần quên uống thuốc trong 6 tháng.

Trường hợp HDR49: Bệnh nhân sử dụng phác đồ 1c, tuân thủ điều trị tốt.

Phân tích kết quả nhóm (2) cho thấy sau 6 tháng điều trị ARV, 9 cá thể này đã xuất hiện các đột biến gây kháng thuốc nhóm NRTI và NNRTI. Các loại đột biến này gồm: M184V, K219Q (kháng NRTI); K101E, K103N, Y181C, G190A (kháng NNRTI). Tìm hiểu về phác đồ sử dụng và sự tuân thủ điều trị, chúng tôi nhận thấy các bệnh nhân này sử dụng phác đồ 1b (1 cá thể), 1c (5 cá thể), 1d (3 cá thể), 1e (1 cá thể). Về mức độ tuân thủ điều trị, có 3 cá thể tuân thủ tốt, 3 cá thể có ít nhất 1 lần quên uống thuốc, 2 cá thể có ít nhất 2 lần không uống thuốc, và 1 cá thể có ít nhất 3 lần không uống thuốc.

Xét về mặt thất bại điều trị virus học, lâm sàng và miễn dịch giữa 2 nhóm, chúng tôi nhận thấy:



Biểu đồ 3.12: Tỷ lệ thất bại điều trị virus học ở nhóm (1) và nhóm (2)

Như vậy, đối với nhóm có mang đột biến kháng thuốc ở M0 thì tỷ lệ thất bại điều trị virus học sau 6 tháng là 85,7%, còn đối với nhóm không mang đột biến kháng thuốc ở M0 thì tỷ lệ này là 6,3%. Còn về mặt thất bại miễn dịch, lâm sàng, chúng tôi chưa ghi nhận có sự khác biệt đáng kể.

Tổng hợp các đột biến gen kháng thuốc sau 6 tháng điều trị, chúng tôi có bảng sau:

Bảng 3.11: Tổng hợp loại đột biến gây kháng thuốc ở M0, M6

TT	Bệnh nhân	Loại đột biến	
		M0	M6
<i>Nhóm có mang đột biến trước điều trị</i>			
1	HDR34	M184I	M184I
2	HDR191	M184I	M184I
3	HDR30	K219Q	K219Q
4	HDR155	L74I	L74I
5	HDR20	Y181C	Y181C
6	HDR38	G190A	G190A, M184V
7	HDR49	K103N	K103N, M184V
8	HDR11	V179D	<i>tải lượng virus dưới 3log bản sao/mL</i>
9	HDR 90	V179D	
10	HDR127	E138A	E138A
11	HDR156	E138A	E138A
12	HDR15	M146I	M146I
13	HDR50	M146I	M146I
14	HDR75	M146I	M146I

<i>Nhóm không mang đột biến trước điều trị</i>			
1	HDR43	Không có	M184V
2	HDR59	Không có	M184V
3	HDR174	Không có	K219Q
4	HDR55	Không có	K101E
5	HDR94	Không có	K103N
6	HDR163	Không có	K103N
7	HDR119	Không có	Y181C
8	HDR204	Không có	Y181C
9	HDR167	Không có	G190A
10	HDR139	Không có	Không giải được trình tự

Phân tích đơn biến và đa biến khảo sát mối tương quan của sự xuất hiện chủng HIV kháng thuốc với các yếu tố tải lượng virus, CD4 ở thời điểm khởi trị, mức độ tuân thủ, đường lây, độ tuổi, giới tính, trình độ văn hóa, nơi cư trú thì thấy rằng các bệnh nhân có ít nhất 1 lần không tuân thủ điều trị trong 6 tháng có khả năng kháng thuốc cao gấp 3,1 lần so với những bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt.

3.4. Phân tích các yếu tố liên quan đến tính kháng thuốc

Phân tích đơn biến và đa biến cho thấy nơi cư trú, trình độ văn hóa, giới tính, độ tuổi, đường lây, số lượng CD4 trước khi điều trị, tải lượng virus trước khi điều trị ARV không ảnh hưởng đến tính kháng thuốc của bệnh nhân. Các bệnh nhân có ít nhất 1 lần không tuân thủ điều trị trong 6 tháng có khả năng kháng thuốc cao gấp 3,1 lần so với những bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1 Xác định nhóm, thứ tự di truyền

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có đa số (98,5%) các mẫu thuộc chủng CRF01_AE. Điều này phù hợp với một số các nghiên cứu khác trong nước và điều tra dịch tễ học của WHO, thứ tự lưu hành chủ yếu ở Đông Nam Á là CRF01_AE, như tác giả Nguyễn Thị Lan Anh (2010), Trương Thị Xuân Liên (2010). Tại Campuchia, Janin Nouhin và cộng sự (2009) cũng ghi nhận 95,5% tổng số 67 bệnh nhân nhiễm HIV chưa qua điều trị mang chủng CRF01_AE. Tại Thái Lan (2006), về khảo sát tính kháng thuốc tiên phát, xác định nhóm nguy cơ nhiễm HIV cao có 80% mang thứ tự di truyền là CRF01_AE, 17% là thứ tự B, 2% là thứ tự CRF01_AG. Bên cạnh đó, nghiên cứu còn phát hiện được chủng thuộc thứ tự B (1,5%). Đây là một phát hiện góp phần bổ sung vào cơ sở dữ liệu về thứ tự ở Việt Nam, cho thấy tình hình các chủng lưu hành ngày càng trở nên phức tạp.

Phân tích nguồn gốc của các thứ tự, nghiên cứu cho thấy mặc dù có 98,5% là CRF01_AE, nhưng trong đó có 65% có nguồn gốc từ Việt Nam, 23% có nguồn gốc từ Thái Lan, 12,2% có nguồn gốc từ các quốc gia khác. Điều này có nghĩa các chủng virus tại Việt Nam có nguồn gốc từ Việt Nam và Thái Lan là phần lớn. Kết quả này gợi ý rằng quá trình tái tổ hợp trong nội bộ thứ tự CRF01_AE đa dạng và với đặc điểm di truyền của HIV thì dự đoán trong tương lai sẽ có nhiều thay đổi về nguồn gốc thứ tự CRF01_AE tại Việt Nam.

4.2 Đặc điểm các mẫu nghiên cứu ở thời điểm M0

Đặc điểm xã hội của tất cả các mẫu trong nghiên cứu cho thấy giới tính nam chiếm đa số (64,8%), cư trú chủ yếu ở TPHCM, có độ tuổi từ 20-30 là nhiều nhất với 54,6%, kế đến là độ tuổi từ 30-40 với tỷ lệ 36,1%. Theo một số nghiên cứu trong nước thì tỷ lệ nam thường cao hơn tỷ lệ nữ (trừ những nghiên cứu trên đối tượng đặc biệt như phụ nữ mang thai hay đối tượng trẻ em). Về độ tuổi, trước đây độ tuổi nhiễm HIV thường tập trung vào 20-30 tuổi. Tuy nhiên theo số liệu báo cáo của Cục Phòng chống HIV/AIDS trong quý I năm 2014 xu hướng nhiễm HIV trong độ tuổi 30-39 tăng lên theo từng năm, còn xu hướng trong độ tuổi 20-29 lại giảm theo từng năm từ 2007-2014. Rất có thể, xu hướng này sẽ tiếp tục trong những năm tiếp theo. Trình độ văn hóa của quần thể nghiên cứu thì ở mức phổ thông là phần nhiều với tỷ lệ 91,7%. Đây cũng là kết quả của nhiều nghiên cứu trong nước, phần lớn đối tượng bị nhiễm HIV là những

người có trình độ thấp, thiếu kiến thức về nguy cơ và phòng tránh lây nhiễm. Đường lây truyền chủ yếu trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi được xác định là do quan hệ tình dục (81%). Các nghiên cứu từ những năm 2000 trở về sau, cũng cho thấy xu hướng đường lây truyền đang chuyển dịch từ tiêm chích ma túy sang quan hệ tình dục.

Với kết quả về khoảng thời gian từ lúc phát hiện nhiễm HIV đến khi bắt đầu điều trị ARV, giai đoạn lâm sàng, số lượng CD4 và tải lượng virus ở M0, có thể nói, quần thể nghiên cứu của chúng tôi đa số là bệnh nhân đã nhiễm HIV từ lâu, đang trong tình trạng suy giảm miễn dịch và đã ở giai đoạn bệnh khá nặng khi bắt đầu tham gia nghiên cứu. Và đây cũng là lý do trong nghiên cứu có tới 29,5% bệnh nhân mắc bệnh lao đi kèm và tỷ lệ tử vong đến 18,1%. Đây là một vấn đề cần xem xét lại vì hiệu quả điều trị sẽ kém khi bệnh nhân được điều trị quá muộn. Ngày nay, khoa học đã chứng minh điều trị bằng ARV sớm sẽ tốt hơn cho bệnh nhân. ác lợi ích của việc điều trị sớm bằng ARV: giảm tỷ lệ mắc và tử vong liên quan đến HIV, giảm mắc các bệnh nhiễm trùng cơ hội, dự phòng lây truyền HIV từ người nhiễm sang người khác (bạn tình/bạn chích), dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con, là biện pháp mang lại hiệu quả về chi phí. Ở những nơi có điều kiện nên điều trị ngay cho bệnh nhân khi phát hiện nhiễm. Tại Việt Nam hiện nay, điều trị được chỉ định khi số lượng CD4 <500 tế bào/mL với một số đối tượng như trẻ em, phụ nữ mang thai. Những người tiêm chích ma túy hay bệnh nhân vùng sâu vùng xa thì việc điều trị được chỉ định càng sớm càng tốt.

Xét về đánh giá trước điều trị ARV, chúng tôi ghi nhận các bệnh nhân đều thỏa tiêu chuẩn về lâm sàng và/hoặc CD4; được cung cấp thông tin và tư vấn về điều trị ARV theo quy định của Bộ Y tế. Qua tổng hợp các phác đồ bắt đầu điều trị ở thời điểm M0, tất cả bệnh nhân đều được sử dụng phác đồ bậc 1, phù hợp với quy định của Bộ Y tế. Nếu bệnh nhân dị ứng với NVP thì sẽ được thay thế bằng phác đồ có EFV. Còn nếu bệnh nhân không sử dụng được cả AZT và d4T thì sẽ được chuyển phác đồ thay thế bằng TDF. Theo nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ 1c là được sử dụng nhiều nhất với 58,3%; tiếp đến là phác đồ 1d (3TC + AZT + EFV) với 17,1%; thấp nhất là phác đồ 1b với 8,3%. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào sử dụng phác đồ 1e, 1f (phác đồ sử dụng TDF).

Tỷ lệ đột biến tiên phát trong quần thể nghiên cứu là 6,5%. Theo tác giả Cane (2005) nghiên cứu tại Anh thì tỷ lệ này là 14,2. Còn Oette (2006) thực hiện tại Đức cho kết quả này là 11,2%. Tỷ lệ của chúng tôi thấp hơn 2 nghiên cứu trên bởi nước ta chỉ thực hiện chương trình HAART từ năm 2005, còn họ đã thực hiện từ năm 1996 nên tỷ lệ lan truyền chủng HIV kháng thuốc trong cộng đồng sẽ cao và dẫn đến tỷ lệ đột biến tiên phát sẽ cao hơn. Còn ở trong nước, theo nghiên cứu của tác

giả Đỗ Duy Cường, trường Đại học Y Hà Nội tiến hành tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng Ninh năm 2007 – 2009 thì tỷ lệ HIV kháng thuốc tại thời điểm bắt đầu điều trị ARV là 6,3%. Một lý giải theo tác giả có thể là do quần thể trong nghiên cứu đã bị nhiễm HIV từ lâu. Đây cũng là điểm tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi khi có tới 67,6% bệnh nhân tham gia ở giai đoạn lâm sàng 3 hoặc 4. Tình trạng nhiễm HIV đã lâu và tải lượng HIV cao lâu ngày sẽ dẫn đến việc tích lũy các đột biến HIV kháng thuốc.

Tỷ lệ đột biến kháng thuốc các nhóm trong nghiên cứu lần lượt là: 1,9% kháng NRTI, 3,2% kháng NNRTI, 1,4% kháng PI. Nghiên cứu của Lê Thị Yên (2011) có tỷ lệ 7,9% kháng NRTI, 8,6% kháng NNRTI, 1,4% kháng PI, cho thấy tỷ lệ kháng nhóm NNRTI là cao nhất bởi đây là thuốc có hàng rào bảo vệ thấp. So sánh với một số nghiên cứu khác trong nước thì thấy rằng có đặc điểm giống nhau là tỷ lệ kháng với nhóm thuốc NNRTI là cao nhất. Đối với tác giả Lê Thị Yên (2011), tỷ lệ đột biến kháng thuốc ở 3 nhóm NRTI, NNRTI, PI lần lượt là 7,9%, 8,6%, 1,4%. Ở Italy (2009) tỷ lệ này lần lượt là 3,9%, 5,9% và 0,4%. Theo báo cáo của WHO (2010) thì tỷ lệ đề kháng nhóm NNRTI vẫn là cao nhất.

Các đột biến kháng thuốc trước khi điều trị ARV trong nghiên cứu phát hiện được gồm: Y181C, G190A, K103N, V179D, E138A kháng nhóm thuốc NNRTI (NVP, EFV, ETR, RPV); M184I, K219Q, L74I kháng nhóm NRTI (gồm 3TC, FTC, ABC, ddI); M46I kháng nhóm PI (gồm FPV/r, IDV/r, NFV/r, ATV/r, LPV/r, TPV/r). Trong đó, Y181C, G190A, K103N, M184I là những đột biến rất thường gặp trong các nghiên cứu khác ở trong nước như tác giả Võ Minh Quang (2014), Trần VT (2012), Tạ Thị Thu Hồng (2009). Nghiên cứu của Thái Lan (2011) phát hiện đột biến tiên phát cũng có K103N, Y181C. Còn ở Campuchia (2014) công bố đột biến tiên phát thường gặp là M184V, K103N. Tại Ấn Độ, đột biến phát hiện được lúc khởi trị là M184V (2012). Như vậy, đa số các vị trí đột biến chúng tôi phát hiện được cũng là các vị trí đột biến kháng thuốc thường gặp ở khu vực Đông Nam Á và trên thế giới. Rõ ràng, sau gần 10 năm triển khai chương trình HAART, các loại đột biến kháng thuốc phát hiện được cũng ngày càng đa dạng, kháng với nhiều nhóm thuốc hơn, gồm NRTI, NNRTI và cả PI.

4.3 Kết quả điều trị ở thời điểm M6

Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ mất dấu (chết, bỏ khám) ở giai đoạn M6 là 20,4% (44/216). Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu này là cao với 18,1% (39/216). Đối với nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Nhân (2009) thì tỷ lệ tử vong trung bình sau 6 tháng điều trị là khoảng 15%, còn trẻ em là xấp xỉ

13%. Tác giả Masaya Kato (2007) cho rằng tỷ lệ tử vong 9,4% sau 6 tháng đầu điều trị là cao. Ông cho rằng hầu hết các ca tử vong xảy ra trong 6 tháng đầu điều trị và ít xảy ra hơn trong giai đoạn sau. Kết quả của ông Masaya Kato còn chỉ ra số lượng CD4 trước điều trị thấp và mắc thêm bệnh lao là những nguyên nhân dẫn đến tử vong sớm trong 6 tháng đầu điều trị.

Ở thời điểm M6, số lượng CD4 trung bình cao hơn ở M0 là 104 tế bào/mL, tỷ lệ đáp ứng virus học là 87,2%. Về giai đoạn lâm sàng, chưa ghi nhận những ca chuyển đổi theo diễn tiến nặng hơn. Nhìn chung, kết quả điều trị sau 6 tháng là tốt, tỷ lệ đáp ứng virus học cao, có cải thiện tình trạng suy giảm miễn dịch. Có 86 trường hợp phải thay đổi giữa các phác đồ bậc 1 trong 3 tháng đầu điều trị ARV, lý do thay đổi nhiều nhất (29,5%) là bị mắc lao. Loại phác đồ được sử dụng để thay thế nhiều nhất là phác đồ 1d (35,3%). Tỷ lệ phác đồ được sử dụng ổn định sau khi thay thế là phác đồ 1c (38,9%).

Xét trên những bệnh nhân thất bại virus học (22 bệnh nhân), giải trình tự đạt 95,5% số mẫu (21/22). Tỷ lệ đột biến kiểu gen sau 6 tháng điều trị là 12,2% (21/172). Theo tác giả S. Dutta Choudhury (2015), tỷ lệ đột biến sau 6 tháng điều trị là 7,4%, tăng 3,7% so với trước điều trị. So với trước điều trị (M0) thì loại đột biến kháng thuốc nhóm NNRTI vẫn chiếm cao nhất (3,2% ở M0 và 6,4% ở M6). Một lần nữa, đây là minh chứng cho lý thuyết rằng NNRTI là thuốc có hàng rào bảo vệ thấp nên dễ dẫn đến kháng thuốc.

Phân tích thêm về kết quả điều trị ở M6 của nhóm (1), thấy 2 cá thể mang đột biến V179D ở M0 thì không phát hiện được ở M6. Tìm hiểu quá trình uống thuốc của 2 bệnh nhân này thì thấy rằng họ tuân thủ điều trị rất tốt. Rõ ràng, tuân thủ điều trị là một yếu tố cực kỳ quan trọng trong điều trị bệnh nhân nhiễm HIV, giúp giảm nguy cơ xuất hiện HIV kháng thuốc, giảm nguy cơ lây truyền HIV. Trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS (2015), cũng đề cập người bệnh cần thực hiện uống thuốc đúng liều, đúng giờ, đúng cách theo chỉ định, và phải điều trị liên tục, suốt đời. Tác giả Kenneth L. Schaefer (2013) đã công bố trên tạp chí AJMC rằng, tuân thủ điều trị kém sẽ dẫn đến ức chế nồng độ virus kém, tăng nguy cơ xuất hiện chủng kháng thuốc, làm tăng chi phí điều trị cũng như hạn chế các phác đồ có thể được sử dụng. Xét 12 cá thể còn lại trong nhóm này ở M6, chúng tôi thấy trong 2 trường hợp mang thêm đột biến M184V kháng nhóm thuốc khác (nhóm NRTI), thì có 1 trường hợp là có ít nhất 1 lần quên uống thuốc đúng chỉ định, trường hợp còn lại thì tuân thủ tốt.

Phân tích đột biến kháng thuốc xuất hiện ở nhóm (2) sau 6 tháng điều trị, chúng tôi ghi nhận loại đột biến kháng thuốc phát sinh là: M184V,

K219Q (kháng NRTI); K101E, K103N, Y181C, G190A (kháng NNRTI). Tác giả S. Dutta Choudhury (2015), khi theo dõi 6 tháng điều trị của bệnh nhân mới bắt đầu điều trị ở Ấn Độ thì loại đột biến xuất hiện là M184V và Y181C. Một nghiên cứu tại Campuchia cho thấy sau điều trị ARV thì đột biến thường gặp nhất vẫn là M184V (86,3%). Như đã phân tích, nhóm thuốc NNRTI là nhóm thuốc dễ bị kháng nhất trong 3 nhóm nên sau 6 tháng sử dụng, những đột biến xuất hiện thêm phần lớn là các đột biến trên vùng gen *rt* gây kháng NNRTI.

Theo quy định của Bộ Y tế, tải lượng virus là tiêu chuẩn vàng để đánh giá thất bại điều trị. Ngoài ra, còn có tiêu chuẩn về miễn dịch và lâm sàng. So sánh tỷ lệ thất bại điều trị trên cả 3 phương diện giữa 2 nhóm, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ thất bại virus học ở nhóm (1) khá cao (85,7%) so với nhóm 2 (6,3%). Theo nghiên cứu của chúng tôi thì thấy rằng tỷ lệ thất bại virus là cao nhất, kế đến là thất bại về lâm sàng, cuối cùng là thất bại về miễn dịch. Điều này chưa phù hợp với trình tự thất bại điều trị của tác giả Marcelo Fernandez (2010) là virus → miễn dịch → lâm sàng. Có thể có hiện tượng này là do đa số bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều ở giai đoạn lâm sàng 3, 4 nên dễ mắc các bệnh nhiễm trùng cơ hội, dù số lượng tế bào CD4 ở M6 có cao hơn M0. Song, tổng số lượng CD4 ở M6 trên những bệnh nhân có mang đột biến kháng thuốc phần lớn <150 tế bào/mL.

Sau 6 tháng, chúng tôi còn ghi nhận một số đột biến phụ, trong đó, xuất hiện nhiều nhất là T69N với tần suất 14 lần (8,9%). Kết quả theo dõi cho thấy những đột biến phụ này chưa thấy ảnh hưởng đến kết quả điều trị sau 6 tháng của bệnh nhân. Theo một nghiên cứu của Karin (2011) thì cho dù phát hiện được một số đột biến phụ trên 2 đối tượng này thì kết quả điều trị vẫn thành công.

4.4 Phân tích các yếu tố liên quan đến tính kháng thuốc

Khảo sát mối liên quan của từng yếu tố với sự xuất hiện chủng HIV kháng thuốc thì chúng tôi nhận thấy bệnh nhân có ít nhất 1 lần không tuân thủ điều trị trong 6 tháng có khả năng kháng thuốc cao gấp 3,1 lần so với những bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt. Điều này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu cho thấy tuân thủ điều trị là yếu tố rất quan trọng trong việc hạn chế xuất hiện HIV kháng thuốc.

KẾT LUẬN

1. Đa đa số (98,5%) chủng HIV-1 lưu hành ở Việt Nam là thứ týp CRF01_AE, chiếm một phần thiểu số rất nhỏ (1,5%) là thứ týp B.

2. Tỷ lệ đột biến kháng thuốc tiên phát (M0) trong quần thể nghiên cứu là thấp với tỷ lệ 6,5%. Kiểu gen đột biến kháng thuốc trước khi sử dụng thuốc ARV là:

- M184I kháng 3TC, FTC, ABC, ddi
- K219Q kháng d4T, ZDV
- L74I kháng ABC
- Y181C, G190A, K103N, V179D kháng NVP, EFV
- E138A kháng ETR, RPV
- M46I gây kháng thuốc nhóm PI (FPV/r, IDV/r, NFV/r, ATV/r, LPV/r, TPV/r)

2. Sau 6 tháng điều trị (M6), có 87,2% bệnh nhân có đáp ứng virus học (tải lượng virus < 3 log bản sao/mL). Tỷ lệ có đột biến liên quan đến kháng thuốc sau 6 tháng điều trị là 12,8%. Trong đó, nhóm không có đột biến trước điều trị thì tỷ lệ này là 5,7%, và nhóm có đột biến trước điều trị thì tỷ lệ này là 85,7%. Kiểu gen đột biến kháng thuốc sau 6 tháng sử dụng ARV là: M184V, K219Q (kháng NRTI); K101E, K103N, Y181C, G190A (kháng NNRTI), trong đó:

- M184V kháng 3TC, FTC, ABC
- K101E kháng NVP, RPV, EFV, ETR

KIẾN NGHỊ

1. Cùng với việc mở rộng chương trình điều trị ARV cho các bệnh nhân HIV/AIDS, việc theo dõi và phát hiện sớm các chủng virus kháng thuốc là một vấn đề cần phải được đặc biệt quan tâm. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, khuyến cáo hiện tại nước ta nên thực hiện khảo sát tính kháng thuốc HIV nếu sau khi điều trị ARV 6 tháng mà thất bại virus học.

2. Xây dựng các kế hoạch quốc gia về dự phòng HIV kháng thuốc bao gồm các chỉ số cảnh báo sớm, giám sát ngưỡng HIV kháng thuốc và theo dõi HIV kháng thuốc trên bệnh nhân điều trị là những việc làm cần được triển khai để hoạch định các chiến lược quốc gia về điều trị và dự phòng.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
LIÊN QUAN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ**

1. Huỳnh Minh Tuấn, Nguyễn Thanh Bảo (2014), “Khảo sát các thứ-typ (subtype) trên bệnh nhân nhiễm HIV tại Thành phố Hồ Chí Minh”, *Tạp chí Y học TP.HCM*, tập 18, phụ bản số 1, tr. 378-383.

2. Huỳnh Minh Tuấn, Nguyễn Thanh Bảo (2014), “Tìm hiểu tính kháng thuốc kiểu gen của HIV-1 trên bệnh nhân chưa điều trị ARV tại thành phố Hồ Chí Minh”, *Tạp chí Y học TP.HCM*, tập 18, phụ bản số 1, tr. 384-391.

