

**BÁO CÁO TÓM TẮT
NHIỆM VỤ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP NHÀ NƯỚC
THEO NGHỊ ĐỊNH THƯ**

Hợp tác quốc tế theo Nghị định thư Việt Nam - Nhật Bản

**“HỢP TÁC NGHIÊN CỨU SỰ PHÂN BỐ GENOTYPE VÀ TÌNH TRẠNG
ĐỘT BIẾN GEN KHÁNG THUỐC CỦA CÁC VIRUS HIV, HBV, HCV
TẠI KHU VỰC DUYÊN HẢI PHÍA BẮC VIỆT NAM”**

Thời gian: 2011-2012

Chủ nhiệm đề tài: GS.TS. Phạm Văn Thức

Nhóm nghiên cứu:

GS.TS. Phạm Văn Thức, GS.TS. Hiroshi Ichimura, TS.BS. Nguyễn Hùng Cường,
TS. BS. Azumi Ishizaki, PGS.TS. Phạm Văn Liệu, PGS.TS. Phạm Văn Duyệt,
ThS.BS Hoàng Thị Thanh Huyền, ThS. Nguyễn Thị Minh Ngọc,
ThS. Nguyễn Bảo Trân, TS. Bạch Thị Như Quỳnh, ThS. Trần Thị Vượng,
CN. Vũ Thị Xuân, CN. Mai Thu Thủy

Đối tác nước ngoài: Trường Đại học Kanazawa, Nhật Bản

Đại diện:

GS.TS. Hiroshi Ichimura, Trưởng khoa Virus và Sức khỏe quốc tế; Trưởng phòng Hợp tác quốc tế Trường Đại học Kanazawa
TS. Azumi Ishizaki, Khoa Virus và Sức khỏe quốc tế



Khu vực duyên hải bắc bộ gồm các tỉnh Quảng Ninh, Hải Phòng, Thái Bình, Nam Định, Thanh Hóa là các cửa ngõ quan trọng của miền bắc trong chiến lược xây dựng và phát triển đất nước. Sự đi lại trao đổi của các đối tượng đến từ các khu vực khác nhau trên thế giới với những đặc thù riêng về văn hóa và xã hội cũng như mô hình bệnh tật, đặc biệt với các nhóm bệnh lây truyền qua đường máu và đường tình dục làm tăng nguy cơ mắc bệnh cho cư dân ở các khu vực trên. Quảng Ninh và Hải Phòng là hai trong ba tỉnh thành (sau thành phố Hồ Chí Minh) có tỷ lệ nhiễm HIV cao nhất trong cả nước. Nghiên cứu về nhiễm HIV, HBV, HCV trên các nhóm đối tượng nguy cơ cao như tiêm chích ma túy, gái mại dâm, thuyên viên lao động biển/lái xe đường dài, phụ nữ mang thai...(đặc biệt là hai nhóm đối tượng nhạy cảm và

có tỷ lệ nhiễm cao nhất là người nghiện chích ma túy và gái mại dâm) là vấn đề cần thiết và cấp bách để đưa ra các kết quả chính xác về tỷ lệ nhiễm, đồng nhiễm, phân bố các genotype, vấn đề kháng thuốc giúp cho ngành y tế, các nhà lãnh đạo các thành phố xây dựng một chiến lược hoàn chỉnh nhằm điều trị, hạn chế nguy cơ lây nhiễm các chủng virus kháng thuốc và gây bệnh nguy hiểm từ nhiều nước vào Việt Nam.

Đây là lý do để nhóm nghiên cứu đề xuất thực hiện đề tài. Kết quả nghiên cứu của đề tài sẽ trả lời được các câu hỏi: Tỷ lệ nhiễm và sự phân bố genotype của HIV, HBV, HCV ở các đối tượng nguy cơ cao tại các tỉnh khu vực duyên hải phía bắc Việt Nam? Tình trạng đột biến gen kháng thuốc của HIV, HBV trên các nhóm đối tượng nguy cơ cao tại khu vực duyên hải phía bắc Việt Nam? Bộ Khoa học và Công nghệ đã giao nhiệm vụ hợp tác quốc tế về khoa học và công nghệ theo nghị định thư số 39/2011/HĐ-NĐT cho Trường Đại học Y Dược Hải Phòng thực hiện.

1. Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định sự phân bố genotype của HIV, HBV, HCV ở các đối tượng nguy cơ cao tại các tỉnh khu vực duyên hải phía bắc Việt Nam
2. Xác định tình trạng đột biến gen kháng thuốc của HIV, HBV trên các nhóm đối tượng nguy cơ cao tại khu vực duyên hải phía bắc Việt Nam.

Đối tượng phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu được lựa chọn trên cơ sở đánh giá về tình hình nhiễm HIV, HBV, HCV ở các nhóm theo hướng dẫn của chương trình giám sát trọng điểm của Bộ y tế bao gồm các nhóm: Tiêm chích ma túy, gái mại dâm, lái xe, tân binh, phụ nữ mang thai. Trong phạm vi nghiên cứu của đề tài chúng tôi trọng tâm vào 3 nhóm: Tiêm chích ma túy, gái mại dâm, phụ nữ mang thai. Đối tượng tiêm chích ma túy và hành nghề mại dâm đang được quản lý tại các trung tâm Giáo dục và Lao động xã hội tại các tỉnh miền duyên hải phía bắc Việt Nam gồm: Hải Phòng, Quảng Ninh, Thái Bình, Nam Định, Ninh Bình. Đối tượng phụ nữ mang thai được ở bệnh viện phụ sản và Trung tâm Chăm sóc bảo vệ bà mẹ trẻ em-Kế hoạch hóa gia đình tại Hải Phòng.

Tổng số 1766 mẫu bệnh phẩm máu (TCMT: 1155, GMD: 411 và 200 mẫu từ đối tượng phụ nữ mang thai) được thu thập từ trong thời gian từ thực hiện nghiên cứu. Mẫu máu nghiên cứu sau thu thập được tiến hành phân tích tại Labo Trung tâm trường Đại học Y Dược Hải Phòng, Khoa Virus học và sức khỏe quốc tế trường Đại học Kanazawa, Nhật Bản.

Đề tài nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng Y đức của Trường Đại học Y Hà Nội số 48/HĐĐĐ, Hội đồng Y đức của Trường Đại học Y Dược Hải Phòng số 02/ĐHYHP-HĐĐĐ theo đúng quy định về Đạo đức trong nghiên cứu khoa học của Bộ Y tế, Việt Nam và được sự đồng ý chấp thuận tham gia của bệnh nhân.

2. Kết quả nghiên cứu

- Các kết quả khoa học:

Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm, phân bố genotype và tỷ lệ đột biến gen kháng thuốc của HBV, HCV, HIV ở đối tượng TCMT và GMD tại khu vực 5 tỉnh duyên hải Bắc bộ cho thấy mức độ trầm trọng của nguy cơ lây nhiễm những mầm bệnh nguy hiểm từ nhóm đối tượng này sang cộng đồng dân cư chung. Lần đầu tiên ở khu vực 5 tỉnh duyên hải có công bố quốc tế về phân bố genotype, tỷ lệ đột biến gen kháng thuốc trên 2 nhóm đối tượng nguy cơ (TCMT và GMD) dựa trên cơ sở kỹ thuật giải trình tự gen. Các nhà nghiên cứu đã phát hiện được 2 chủng HBV genotype I, 1 chủng HIV tái tổ hợp giữa genotype B và genotype C và tiến hành giải trình tự gen toàn bộ gen. Đây cũng là những chủng rất hiếm gặp trên thế giới.

Các kết quả nghiên cứu chỉ ra: Tỷ lệ nhiễm HIV, HCV ở nhóm TCMT và GMD ở khu vực duyên hải khá cao và lần lượt là 23,29% và 14,84%; và 65,37% và 22,38%. Tỷ lệ nhiễm HBV ở nhóm TCMT và GMD ở khu vực duyên hải lần lượt là 10,91 và 9,49%; các tỷ lệ này tương đương với nhóm phụ nữ mang thai. Tỷ lệ nhiễm HIV, HCV và HBV ở nhóm phụ nữ mang thai tại Hải Phòng lần lượt là 0,5%, 0% và 11%. Tỷ lệ đồng nhiễm HIV và HBV ở nhóm TCMT là 2,42% và nhóm GMD là 0,97%. Tỷ lệ đồng nhiễm HIV và HCV ở nhóm

TCMT là 22,65% và nhóm GMD là 17,03%. Ở đối tượng TCMT và GMD có nhiễm HIV, tỷ lệ đồng nhiễm HCV là 89,59% và 78,69%. Tỷ lệ đồng nhiễm HCV và HBV ở nhóm TCMT là 5,28% và nhóm GMD là 1,46%. Tỷ lệ đồng nhiễm cả 3 loại vi rút ở nhóm TCMT là 1,99% và nhóm GMD là 0,73%.

3 genotype/subtype của HBV được phát hiện trên các nhóm đối tượng nghiên cứu. HBV subtype B4 có tỷ lệ phân bố phân bố cao nhất là 79,87%, tiếp theo là C1 (18,87%). 2 chủng HBV subtype I1 được phát hiện. 3 genotype/subtype của HBV được phát hiện ở nhóm PNMT tại Hải Phòng (Genotype B4, C1 và B2). HBV subtype B4 có tỷ lệ phân bố phân bố cao nhất. HIV-1 ở 5 tỉnh thuộc vùng duyên hải Bắc bộ hầu hết đều thuộc genotype CRF01_AE (98,93%). Genotype B ít gặp và chiếm tỷ lệ 0,71%. Một chủng HIV tái tổ hợp giữa genotype B và genotype C được phát hiện. 10 genotype/subtype của HCV được xác định trên đối tượng TCMT và GMD tại 5 tỉnh duyên hải bắc Bộ. Subtype HCV có tỷ lệ phân bố phân bố cao nhất là 1a, 1b, 6a, 6e, 3b.

Tỷ lệ đột biến kháng thuốc lamivudine của HBV ở nhóm TCMT và GMD 5 tỉnh khu vực duyên hải Bắc bộ là 3,4%. Tỷ lệ đột biến kháng thuốc adefovir ; entecavir và tenofovir đều là 0,7%. Tỷ lệ đột biến kháng thuốc lamivudine của HBV ở nhóm PNMT tại Hải phòng là 5,0%. Các thuốc adefovir ; entecavir và tenofovir tỷ lệ đột biến kháng thuốc là 0%. Có 2 chủng xuất hiện đột biến kiểu YIDD tại vị trí aa 204 (M204I); 1 chủng đột biến kiểu YVDD tại vị trí aa 204 (M204V); 1 chủng đột biến tại vị trí aa 180 (L180M); 1 chủng đột biến tại vị trí aa 80 (L80I); 1 chủng đột biến tại vị trí aa 236 (N236T). Tỷ lệ kháng thuốc của HIV ở hai nhóm đối tượng nghiên cứu ở cả 5 tỉnh khu vực duyên hải Bắc bộ là 1,8%. Trong đó: tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HIV ở Hải Phòng là 2,5%; ở Ninh Bình là 3,3%. Các tỉnh Quảng Ninh, Nam Định, Thái Bình chúng tôi không phát hiện được các đột biến kháng thuốc. Tỷ lệ kháng thuốc của HIV ở các tỉnh này là 0%.

- Kết quả về đào tạo và hợp tác quốc tế:

Trong khuôn khổ triển khai các nội dung của đề tài chúng tôi đã đào tạo được: 4 tiến sỹ (2 TS Việt Nam và 2 TS Nhật Bản); 1 thạc sỹ và 5 giảng viên có cơ hội tham gia đào tạo các khóa học ngắn hạn tại Nhật Bản. Chủ nhiệm đề tài phía Việt Nam được phong GS danh dự của ĐH Kanazawa,

Tổ chức được 2 đoàn công tác của trường Đại học Y Dược Hải Phòng sang thăm và làm việc với Đại học Kanazawa. Mở rộng hợp tác giữa 2 trường trong lĩnh vực nghiên cứu, đào tạo và trao đổi học viên, giảng viên.

- Kết quả về chuyên giao công nghệ và các sản phẩm báo cáo chuyên đề:

Đã hoàn thành 6 sản phẩm khoa học là các báo cáo chuyên đề được Hội đồng nghiệm thu đánh giá đạt các tiêu chí khoa học, đúng và đủ theo yêu cầu, trong đó 3 sản phẩm qui trình và phương pháp đã được ứng dụng trong thực tế tại một số bệnh viện và lab nghiên cứu là phương pháp và kỹ thuật nghiên cứu genotype, đặc điểm cấu trúc các gen của HBV, HCV và HIV; Qui trình kỹ thuật nghiên cứu kháng thuốc của virus HBV, HIV bằng kỹ thuật giải trình tự gen trực tiếp và sau cloning; Phương pháp kỹ thuật nghiên cứu các đột biến kháng thuốc điều trị của HBV, HIV.

- Đăng các bài báo quốc tế:

Đăng 8 bài báo khoa học trên các Tạp chí Y học có uy tín của Việt Nam, và đăng 2 bài trên tạp chí quốc tế *AIDS Research and Human Retroviruses; Medical Virology*.

3. Kết luận và kiến nghị:

Nghiên cứu này giúp cải thiện nhận thức về các bệnh nhiễm virus truyền qua đường máu đối với các đối tượng nguy cơ khác nhau nhằm thiết lập hệ thống giám sát và cơ sở số liệu về các đột biến kháng thuốc của các virus HIV, HBV và HCV.

Các qui trình và phương pháp kỹ thuật được ứng dụng trong nghiên cứu đang được các nghiên cứu viên ứng dụng tại một số bệnh viện phục vụ cho chẩn đoán; điều trị; theo dõi quá trình điều trị và tiên lượng hiệu quả điều trị trên bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS và các bệnh nhân viêm gan virus B và C.

Các kết quả về phân bố genotype, tỷ lệ đột biến gen kháng thuốc là cơ sở khoa học cho nhà chức trách và ngành y tế các tỉnh duyên hải xây dựng các chính sách và chiến lược phòng chống các virus nguy hiểm (HBV, HCV, HIV).

Với các kỹ thuật có được qua hợp tác, các cán bộ nghiên cứu phía Việt Nam được đào tạo về kỹ thuật, quen với cách thức làm việc, phương pháp tư duy và các tiếp cận nghiên cứu hiện đại, cụ thể có thể nghiên cứu cấu trúc các gen, các đột biến kháng thuốc điều trị, các thử nghiệm thuốc trên thực nghiệm trong labo đối với các virus HBV, HCV, HIV. Đây là một hướng nghiên cứu thực sự mới mẻ và có tiềm năng ứng dụng lâm sàng và ý nghĩa dịch tễ học to lớn.

Chương trình hợp tác Việt - Nhật trong khuôn khổ nghị định thư tạo điều kiện nâng cao trình độ cho các cán bộ làm công tác giảng dạy và nghiên cứu của trường Đại học Y Dược Hải Phòng. Các hoạt động chuyển giao công nghệ sẽ rút ngắn thời gian nghiên cứu trong nước. Cán bộ nghiên cứu vừa tham gia nghiên cứu vừa được đào tạo chuyên sâu sẽ giảm bớt được kinh phí đào tạo trong nước. Kết quả nghiên cứu được công bố trên các tạp chí uy tín quốc tế.

MỘT SỐ HÌNH ẢNH CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU TRONG QUÁ TRÌNH TRIỂN KHAI NHIỆM VỤ Ở TRONG NƯỚC VÀ Ở NHẬT BẢN

