

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### 1. Đặt vấn đề

Bệnh viêm gan B mạn tính hiện là một vấn đề sức khỏe toàn cầu do tỷ lệ người nhiễm cao và gây những biến chứng nguy hiểm. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, trên thế giới có khoảng 2 tỉ người nhiễm virus viêm gan B (HBV) với 400 triệu người nhiễm mạn tính và 1 triệu người tử vong hàng năm do các biến chứng của bệnh. Diễn tiến đến xơ gan, suy gan mất bù và ung thư tế bào gan là những biến chứng nguy hiểm nếu bệnh nhân không được điều trị.

Với sự hỗ trợ đắc lực của các kỹ thuật sinh học phân tử, các nhà khoa học trên Thế giới đã xác định được 10 kiểu gen (genotype) và các dưới kiểu gen (subgenotype) của HBV. Các nghiên cứu gần đây trên Thế giới cho thấy có mối liên hệ giữa kiểu gen của HBV với đường lây nhiễm, diễn tiến bệnh, sự đáp ứng với điều trị và khả năng xuất hiện các loại đột biến.

Mục đích của điều trị viêm gan B mạn tính nhằm ngăn ngừa biến chứng và giảm nguy cơ tử vong cho bệnh nhân. Hiện nay, có 2 nhóm thuốc được công nhận trong điều trị viêm gan B mạn tính là interferon (interferon- $\alpha$  2a, interferon-  $\alpha$  2b) và các đồng phân nucleotides gồm 5 loại thuốc: Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Telbivudine và Tenofovir. Các đồng phân nucleotide có tác dụng ức chế sự tăng sinh của virus trong thời gian dài với mức độ khác nhau tùy loại thuốc, ít tác dụng phụ, làm chậm diễn tiến bệnh, cải thiện tỷ lệ sống và giảm nguy cơ biến chứng cho bệnh nhân. Tuy nhiên, khi sử dụng các thuốc kháng virus này kéo dài có thể xảy ra tình trạng kháng thuốc. Hậu quả lâm sàng của kháng thuốc là gia tăng nồng độ virus trong máu, đảo ngược mức độ cải thiện mô học, giảm tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg. Về mặt cơ chế, kháng thuốc trong điều trị viêm gan B là do đặc tính sao chép

nhanh của virus, bộ gen virus thiếu cơ chế kiểm soát tính đột biến trong quá trình sao chép. Dưới áp lực chọn lọc của thuốc, các dòng virus có đột biến kháng thuốc sẽ xuất hiện và lan rộng trong quần thể virus tạo nên biểu hiện kháng thuốc. Đã có rất nhiều nghiên cứu liên quan đến đột biến kháng thuốc của virus viêm gan B (HBV) sau một thời gian điều trị. Tỷ lệ kháng thuốc đối với các loại thuốc nói chung đều gia tăng theo thời gian điều trị. Với cơ chế lây truyền HBV trong cộng đồng và sau một thời gian các đồng phân nucleotides được đưa vào điều trị thì trong cộng đồng có khả năng sẽ xuất hiện những người bị lây nhiễm bởi những chủng virus có sẵn đặc tính kháng thuốc. Những người này một khi có chỉ định điều trị thuốc kháng virus thì khả năng thất bại điều trị do kháng thuốc là hoàn toàn có thể xảy ra. Hiện nay các hướng dẫn điều trị viêm gan B mạn tính và tiên lượng khả năng đáp ứng với điều trị đều chưa đề cập đến việc phát hiện những người mang HBV có sẵn đặc tính kháng thuốc để có chỉ định phác đồ điều trị thích hợp và đạt hiệu quả cao.

Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B vào khoảng 10 -20%, được xếp vào các quốc gia có tỷ lệ nhiễm HBV cao. Các nghiên cứu liên quan đến sự phân bố kiểu gen cũng như sự kháng thuốc của HBV ở các đối tượng bệnh nhân khác nhau như bệnh nhân đang điều trị, sau khi điều trị, bệnh nhân đã có biến chứng của nhiễm HBV đã được nhiều tác giả thực hiện. Tuy nhiên, các nghiên cứu nêu trên ở đối tượng bệnh nhân chưa điều trị còn ít. Đã có nhiều nghiên cứu liên quan đến nhiễm HBV ở các nơi trong nước, tuy nhiên vùng Đồng Bằng Sông Cửu Long với dân số hơn 17 triệu người và với tỷ lệ nhiễm HBV chung của Việt Nam thì khu vực này có số người nhiễm HBV đáng kể. Mặc dù vậy, chưa có một nghiên cứu nào được thực hiện một cách đầy đủ về sự phân bố kiểu gen, dưới kiểu gen cũng như sự kháng thuốc của HBV trên

người nhiễm HBV mạn tính chưa điều trị nói riêng và bệnh nhân viêm gan B nói chung ở khu vực vùng Đồng Bằng Sông Cửu Long. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài “Đặc điểm kiểu gen và đột biến kháng thuốc của HBV ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính chưa điều trị ” với 2 mục tiêu sau:

1. Mô tả sự phân bố kiểu gen, dưới kiểu gen của HBV và một số đặc điểm sinh học ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính chưa điều trị tại TP. Cần Thơ từ tháng 1/2013 đến tháng 6/2014.

2. Xác định tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính chưa điều trị.

## **2. Tính cấp thiết của đề tài:**

Cho đến nay chưa có công trình khoa học nào nghiên cứu về sự phân bố kiểu gen, dưới kiểu gen của HBV ở khu vực Đồng Bằng Sông Cửu Long. Hiện tượng kháng thuốc của HBV trong quá trình điều trị là nguyên nhân chủ yếu làm thất bại điều trị. Các nghiên cứu về kháng thuốc của HBV phần lớn tập trung vào đối tượng bệnh nhân đang điều trị hoặc sau khi điều trị mà chưa có nghiên cứu nào với cỡ mẫu đủ lớn được thực hiện trên đối tượng bệnh nhân chưa điều trị nhằm có được hiểu biết toàn diện hơn về đặc điểm, cơ chế kháng thuốc của HBV. Vì vậy các kết quả nghiên cứu của luận án có thể cung cấp những dữ liệu liên quan đến những vấn đề nêu trên, góp phần vào những hiểu biết về nhiễm HBV và vấn đề kháng thuốc trong điều trị HBV.

## **3. Những đóng góp mới của luận án:**

Luận án đã đạt được các mục tiêu đề ra, đóng góp thêm những hiểu biết về nhiễm HBV tại Việt Nam nói chung và khu vực Đồng Bằng Sông Cửu Long nói riêng. Bằng kỹ thuật giải trình tự gen, được xem là chuẩn vàng trong việc phát hiện đột biến và xác định trình đặc trưng của kiểu gen và dưới kiểu gen HBV, chúng tôi đã ghi nhận được sự phân bố

kiểu gen, dưới kiểu gen của HBV tại khu vực Đồng Bằng Sông Cửu Long. Đây là những số liệu đầu tiên được công bố. Bên cạnh đó, tình hình đột biến kháng thuốc của HBV ở đối tượng bệnh nhân chưa điều trị là một dữ liệu quan trọng góp phần vào hiểu biết về cơ chế kháng thuốc của HBV, là tài liệu tham khảo cho các bác sĩ lâm sàng chọn lựa phác đồ điều trị thích hợp nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, hạn chế hiện tượng kháng thuốc trong quá trình điều trị HBV.

#### **4. Bố cục luận án:**

Luận án gồm 108 trang: phần đặt vấn đề 3 trang, tổng quan tài liệu 30 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 21 trang, kết quả nghiên cứu 25 trang, bàn luận 25 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Có 18 hình, 9 biểu đồ, 2 sơ đồ, 23 bảng và 128 tài liệu tham khảo ( 29 tài liệu tham khảo tiếng Việt và 99 tài liệu tiếng nước ngoài).

## **NỘI DUNG LUẬN ÁN**

### **Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. Virus viêm gan B**

HBV thuộc họ *Hepadnaviridae*, có cấu trúc DNA. Hạt virus hoàn chỉnh có dạng hình cầu, đường kính 42 nm. Vỏ protein bên ngoài được tạo thành bởi các protein HBs. Phần lõi bên trong là một nucleocapside có đường kính 34 nm, chứa protein HBc và DNA. HBV có bộ gen là phân tử DNA dạng vòng, chiều dài khoảng 3 200 bases, gồm 2 chuỗi có chiều dài khác nhau. Gen P (Polymerase) là gen lớn nhất chiếm 80% chiều dài bộ gen mã hóa cho DNA-polymerase, được chia làm 4 vùng với chức năng riêng: Terminal protein, Spacer, reverse transcriptase (RT) và RNAse H domains. Các đột biến trên vùng RT có liên quan đến sự kháng thuốc của HBV.

## 1.2. Dịch tễ học nhiễm HBV

Cho đến nay đã có 10 kiểu gen (genotype) của HBV được phát hiện, xếp loại từ A đến J dựa trên sự khác nhau ít nhất 8% toàn bộ trình tự chuỗi của bộ gen HBV. Các kiểu gen của HBV có sự phân bố khác nhau về mặt địa lý. Ngoại trừ 2 kiểu gen I và J mới được phát hiện, các kiểu gen còn lại đã được mô tả sự phân bố về mặt địa lý thông qua các nghiên cứu ở nhiều nơi trên thế giới. Kiểu gen B và C gặp chủ yếu ở châu Á.

Kiểu gen của HBV phổ biến ở Việt Nam là kiểu gen B và C. Trong đó kiểu gen B thường gặp hơn kiểu gen C. Ngoài ra còn phát hiện các kiểu gen A, D, E, F và I.

Trong số các kiểu gen của HBV đã được xác định, có 24 dưới kiểu gen (subgenotypes) đã được mô tả với sự khác biệt của 4-8% trình tự của bộ gen. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy kiểu gen và dưới kiểu gen HBV có liên quan đến diễn tiến bệnh, tỷ lệ biến chứng và đáp ứng với điều trị.

## 1.3. Điều trị HBV

Có 5 đồng phân nucleotide hiện được chấp nhận sử dụng điều trị HBV, chia làm 3 nhóm: nhóm L-Nucleoside analogues gồm có Lamivudine và Telbivudine, nhóm Acyclic nucleotise phosphate gồm Adefovir dipivoxil, Tenofovir disoproxil fumarate và nhóm deoxyguanosin analogues gồm Entecavir

Enzym sao chép ngược của HBV là enzym có nhiều sai lầm, thiếu mất hoạt tính 3'-5' exonuclease. Điều này đưa đến hậu quả là có một số nucleotide được thay thế trong quá trình tăng sinh, chủ yếu trong giai đoạn sao chép ngược. Tốc độ sai lầm này được ước tính vào khoảng  $1/10^{10}$  nucleotides mỗi ngày. Hậu quả của tỷ lệ đột biến cao là người

nhiễm HBV cùng lúc mang nhiều chủng loại virus khác nhau. HBV lưu hành trong hệ tuần hoàn là hỗn hợp của nhiều chủng virus có cấu trúc di truyền khác nhau, những biến thể này lại có liên hệ mật thiết với nhau để giữ quân bình ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình tăng sinh. Như vậy, dưới tác dụng của các loại thuốc kháng virus, dân số dòng virus nhạy cảm với thuốc giảm dần, số lượng virus kháng thuốc có cơ hội phát triển và lớn dần. Đây có thể được coi là nền tảng của hiện tượng kháng thuốc

#### **1.4. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước**

Sự phân bố kiểu gen HBV trên bệnh nhân nhiễm HBV nói chung bao gồm người nhiễm HBV không triệu chứng, viêm gan B mạn tính, cấp tính và có biến chứng tại Việt Nam qua các nghiên cứu khác nhau đều cho thấy phù hợp với đặc điểm phân bố kiểu gen của HBV tại khu vực châu Á. Kiểu gen HBV phổ biến tại Việt Nam là B và C. Ngoài ra, còn có các kiểu gen A, D, E, F và I với tỷ lệ thấp.

Nói chung các nghiên cứu đều cho thấy đột biến kháng thuốc trên bệnh nhân chưa điều trị là rất thấp (<10%) và thường là các đột biến có liên quan đến kháng Lamivudine. Các đột biến kháng thuốc chủ yếu tập trung ở các vùng A, B, C, D và E của gen P, tại các vị trí codon 80, 169, 173, 180, 181, 184, 202, 204, 236 và 250. Đây là vùng được giải trình tự để tìm đột biến kháng thuốc. Có một số kiểu đột biến được phát hiện bằng kỹ thuật giải trình tự gen không thuộc những đột biến đã được biết có liên quan đến kháng thuốc như các đột biến rtV207M/L/I, rtA181A/S, rtA194S, rtM250I.

Tại Việt Nam, nghiên cứu về đột biến kháng thuốc của HBV trên bệnh nhân nhiễm HBV và viêm gan B mạn tính chưa điều trị còn ít và chưa có nghiên cứu nào được tiến hành một cách đầy đủ với cỡ mẫu đủ lớn.

## Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** bệnh nhân có xét nghiệm HBsAg (+) trên 6 tháng, không sử dụng thuốc kháng virus, có tải lượng HBV DNA trong máu  $\geq 10^3$  copies/ml đến khám và tái khám tại phòng khám viêm gan của bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Trung tâm chẩn đoán Y khoa Cần Thơ.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### *-Thiết kế nghiên cứu*

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang

#### *-Cỡ mẫu*

$$N = \frac{Z^2 (1 - \alpha / 2) \times P \times (1 - P)}{d^2}$$

Với : P: trị số mong muốn của tỷ lệ. P = 0,05

(Tỷ lệ đột biến kháng thuốc trên bệnh nhân viêm gan B mạn tính chưa điều trị theo tác giả Mirandola. S )

$\alpha$ : xác suất sai lầm loại I.  $\alpha = 0,05$

Z: trị số từ phân phối chuẩn  $\rightarrow Z (1 - \alpha / 2) = 1,96$

d: sai số cho phép. d = 0,02

$\rightarrow N$  (cỡ mẫu) = 456

Cỡ mẫu N sau khi cộng 10% hao hụt:

$456 + 45,6 = 501,6$  , làm tròn thành 502

Trong thời gian từ tháng 1/2013 đến tháng 6/2014 chúng tôi thu thập được 505 mẫu huyết thanh từ các bệnh nhân được chọn vào mẫu nghiên cứu.

#### *-Phương pháp chọn mẫu*

Chọn mẫu thuận tiện.

### **2.3.Các bước tiến hành nghiên cứu**

- Khám, chọn bệnh
- Lấy bệnh phẩm
- Làm xét nghiệm HBsAg
- Xét nghiệm định lượng HBV DNA bằng kỹ thuật Real-time PCR để chọn ra những mẫu có nồng độ virus  $\geq 10^3$  copies/ml.
- Tiến hành giải trình tự gen phát hiện đột biến kháng thuốc và xác định kiểu gen, dưới kiểu gen của HBV đối với những mẫu có nồng độ virus  $\geq 10^3$  copies/ml.
- Tiến hành làm các xét nghiệm men gan (ALT), HBeAg những mẫu được giải trình tự.

### **2.4.Xử lý số liệu**

Thống kê và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 18.0. Trình bày các kết quả nghiên cứu dưới dạng tần số, tỷ lệ phần trăm trong các bảng, biểu đồ. So sánh 2 tỷ lệ bằng phép kiểm chi bình phương với khoảng tin cậy 95%. Giá trị  $p < 0,05$  được xem như có ý nghĩa thống kê.

### **2.5.Đạo đức trong nghiên cứu**

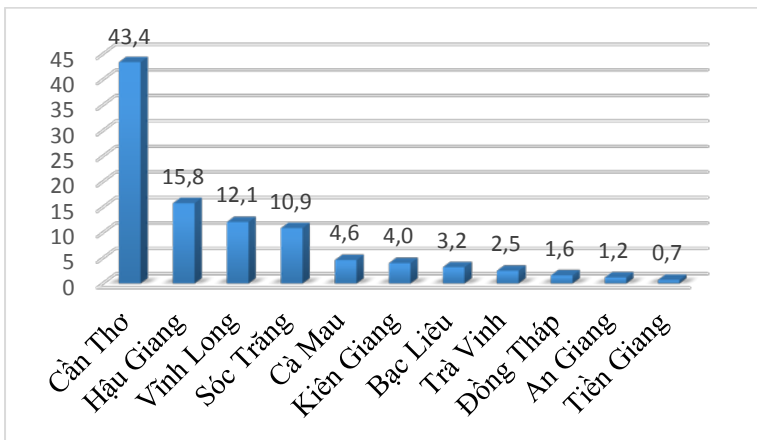
Nghiên cứu được tiến hành với sự đồng ý của bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ và Trung tâm chẩn đoán Y khoa Cần thơ. Đối tượng tham gia nghiên cứu được giải thích rõ nội dung, mục đích ý nghĩa của nghiên cứu và tự nguyện tham gia. Nghiên cứu đảm bảo tính bí mật của thông tin cá nhân của đối tượng tham gia vào nghiên cứu. Mẫu máu làm xét nghiệm cho nghiên cứu được lấy từ mẫu máu bệnh nhân đến khám và lấy máu làm các xét nghiệm thường qui nên không gây ảnh hưởng đến sức khỏe cũng như không gây khó chịu cho bệnh nhân.



### Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Trong thời gian từ tháng 1/2013 đến tháng 6/2014 chúng tôi thu thập được 505 mẫu huyết thanh từ các bệnh nhân đến khám và tái khám tại phòng khám viêm gan của Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ và Trung tâm chẩn đoán Y khoa Cần Thơ, thỏa các điều kiện được chọn vào mẫu nghiên cứu giải trình tự. Có 289 bệnh nhân nam (57,2%), 222 bệnh nhân nữ (42,8%). Độ tuổi của các bệnh nhân từ 5 đến 73 tuổi. Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là  $35,33 \pm 12,91$ . Trong đó nhóm tuổi dưới 40 có 347 bệnh nhân (68,7%), nhóm tuổi từ 40 trở lên có 158 bệnh nhân (31,3%). Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đến từ 11 tỉnh, thành vùng Đồng Bằng Sông Cửu Long.



**Biểu đồ 3.3:** Phân bố nơi cư trú trong mẫu nghiên cứu

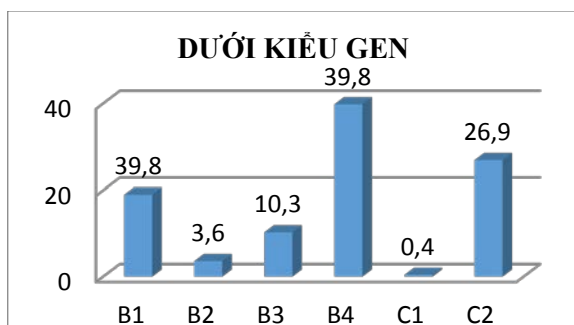
### 3.2.Sự phân bố kiểu gen, dưới kiểu gen HBV và một số đặc điểm sinh học

#### 3.2.1. Kiểu gen (genotype) HBV

Chúng tôi ghi nhận sự hiện diện của 2 kiểu gen của HBV là B và C với tỷ lệ lần lượt là 72,9 % (368 bệnh nhân) và 27,1 % (137 bệnh nhân).

#### 3.2.2. Dưới kiểu gen (subgenotype) HBV

Có 6 dưới kiểu gen của HBV được xác định gồm B1, B2, B3, B4, C1 và C2. Trong đó dưới kiểu gen B4 chiếm tỷ lệ cao nhất (39,8 %), kế đến là C2 (26,9 %), B1 (19 %), B3 (10,3%), B2 (3,6 %) và C1 (0,4%).



**Biểu đồ 3.5:** Sự phân bố dưới kiểu gen HBV

#### 3.2.3.Một số đặc điểm sinh học

Có 292 bệnh nhân có HBeAg dương tính (57,8%) và 213 bệnh nhân có HBeAg âm tính (42,2%).

Trong 505 bệnh nhân, có 232 bệnh nhân (45,9%) có tải lượng HBV DNA trong máu  $< 10^5$  copies/ml, 273 bệnh nhân (54,1%) có tải lượng HBV DNA trong máu  $\geq 10^5$  copies/ml.

Nhóm có chỉ số men gan không tăng chiếm 36% (182 bệnh nhân)

và nhóm có chỉ số men gan tăng trên mức bình thường chiếm 64% (323 bệnh nhân) (với chỉ số men gan bình thường ở nữ là 19UI/ ml, ở nam là 30 UI/ ml).

### 3.2.4. Sự phân bố kiểu gen HBV theo tuổi, giới, nơi cư trú và một số đặc điểm sinh học

**Bảng 3.5 :** Liên quan giữa kiểu gen HBV và tuổi theo giới

Đặc điểm		Kiểu gen C	Kiểu gen B	OR (KTC 95%)	P
		n (%)	n (%)		
Nam	Tuổi $\geq$ 40	42 (32,7)	66 (67,3)	1,72 (0,999-2,962)	<b>0,049</b>
	Tuổi < 40	32 (22,0)	149 (78,0)		
Nữ	Tuổi $\geq$ 40	16 (26,7)	44 (73,3)	0,843 (0,433-1,642)	0,616
	Tuổi < 40	47 (30,1)	109 (69,9)		

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố kiểu gen HBV theo giới và theo 2 nhóm tuổi < 40 và  $\geq$  40 tuổi ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.12:** Liên quan giữa kiểu gen HBV và tình trạng mang kháng nguyên HBeAg theo tải lượng HBV DNA trong máu

Đặc điểm		Kiểu gen C	Kiểu gen B	OR (KTC 95%)	P
		n (%)	n (%)		
HBV DNA $\geq 10^5$	HBeAg(+)	52 (22,0)	184 (78,0)	3,352 (1,641-6,848)	<b>0,001</b>
	HBeAg(-)	18 (48,6)	19 (51,4)		
HBV DNA < $10^5$	HBeAg(+)	18 (32,1)	38 (67,9)	0,815 (0,425-1,561)	0,536
	HBeAg (-)	49 (27,8)	127 (72,2)		

Ở nhóm bệnh nhân có tải lượng HBV DNA trong máu  $\geq 10^5$  copies/ml, tỷ lệ kiểu gen C ở nhóm bệnh nhân có HBeAg (-) là 48,6%, cao hơn ở nhóm bệnh nhân có HBeAg (+) (22%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.13:** Liên quan giữa kiểu gen HBV và tình trạng men gan kháng nguyên HBeAg theo men gan (ALT)

Đặc điểm		Kiểu gen C	Kiểu gen B	OR (KTC 95%)	P
		n (%)	n (%)		
ALT tăng	HBeAg(+)	46 (22,3)	160 (77,7)	1,876 (1,136-3,009)	<b>0,013</b>
	HBeAg (-)	41 (35,0)	76 (65,0)		
ALT không tăng	HBeAg(+)	24 (27,9)	62 (72,1)	0,96 (0,5-1,841)	0,901
	HBeAg (-)	26 (27,1)	70 (72,9)		

Ở nhóm bệnh nhân có men gan tăng (với chỉ số men gan bình thường ở nữ là  $< 19$  UI/ml, nam là  $< 30$  UI/ml), tỷ lệ kiểu gen C ở nhóm bệnh nhân có HBeAg (-) là 35%, cao hơn ở nhóm bệnh nhân có HBeAg(+)(22,3%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,013$ .

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố 2 kiểu gen B và C ở các nhóm bệnh nhân có HBeAg (+) và HBeAg (-), bệnh nhân có men gan tăng và không tăng và bệnh nhân có tải lượng HBV DNA trong máu  $< \text{copies/ml}$  và  $\geq \text{copies/ml}$  ( $p > 0,05$ ).

Trong 11 tỉnh, thành phố có bệnh nhân tham gia nghiên cứu, kiểu gen C chiếm tỷ lệ cao nhất ở Kiên Giang (50,0 %). Kiểu gen B chiếm tỷ lệ cao nhất ở Cà Mau (87,0%).

**3.2.5. Sự phân bố dưới kiểu gen HBV theo tuổi, giới, nơi cư trú và một số đặc điểm sinh học**

**Bảng 3.14:** Phân bố dưới kiểu gen HBV theo tuổi, giới.

Đặc điểm		Dưới kiểu gen					
		B1 n (%)	B2 n (%)	B3 n (%)	B4 n (%)	C1 n (%)	C2 n (%)
Giới	Nam	61 21,1	10 3,5	33 11,4	110 38,1	2 0,7	73 25,3
	Nữ	35 16,2	8 3,7	19 8,8	91 42,1	0	63 29,2
Tuổi	≥ 40	22 13,9	3 1,9	22 13,9	62 39,2	1 0,6	48 30,4
	< 40	74 24,3	15 4,3	30 8,6	139 40,1	1 0,3	88 25,4

**Bảng 3.15:** Phân bố dưới kiểu gen HBV theo nơi cư trú.

Nơi cư trú	Dưới kiểu gen						Tổng
	B1 n (%)	B2 n (%)	B3 n (%)	B4 n (%)	C1 n (%)	C2 n (%)	
Cần Thơ	45	8	18	85	1	62	<b>219</b>
	20,5	3,7	8,2	38,8	0,5	28,3	<b>43,3</b>
Hậu Giang	13	2	11	33	0	21	<b>80</b>
	16,3	2,5	13,8	41,3		26,3	<b>15,8</b>
Vĩnh Long	13	1	4	28	0	15	<b>61</b>
	21,3	1,6	6,6	45,9		24,6	<b>12,1</b>
Sóc Trăng	10	2	11	17	0	15	<b>55</b>
	18,2	3,6	20,0	30,9		27,3	<b>10,9</b>
Kiên Giang	5	0	1	4	1	9	<b>20</b>
	25,0		5,0	20,0	5,0	45,0	<b>4,0</b>
Cà Mau	3	4	1	12	0	3	<b>23</b>
	13,0	17,4	4,3	52,2		13,0	<b>4,6</b>
Khác	15	5	8	38	1	23	<b>47</b>
	16,7	5,6	8,9	42,2	1,1	25,6	<b>9,3</b>
<b>Tổng</b>	<b>96</b>	<b>18</b>	<b>52</b>	<b>201</b>	<b>2</b>	<b>136</b>	<b>505</b>
	<b>19,0</b>	<b>3,6</b>	<b>10,3</b>	<b>39,8</b>	<b>4,0</b>	<b>26,9</b>	<b>100,0</b>

**Bảng 3.16:** Phân bố dưới kiểu gen HBV theo một số đặc điểm sinh học

Đặc điểm		Dưới kiểu gen					
		B1 n (%)	B2 n (%)	B3 n (%)	B4 n (%)	C1 n (%)	C2 n (%)
HBeAg	(+)	66 (22,6)	13 (4,5)	25 (8,6)	118 (40,4)	1 (0,3)	69 (23,6)
	(-)	30 (14,1)	5 (2,3)	27 (12,7)	83 (39,0)	1 (0,5)	67 (31,5)
Men gan	Tăng	64 (19,8)	14 (4,3)	29 (9,0)	129 (39,9)	2 (0,6)	85 (26,3)
	Không tăng	32 (17,6)	4 (2,2)	23 (12,6)	72 (39,6)	0	51 (28,0)
HBV DNA	$\geq 10^5$	61 (22,3)	12 (4,4)	23 (8,4)	107 (39,2)	1 (0,4)	69 (25,3)
	$< 10^5$	35 (15,1)	6 (2,6)	29 (12,5)	94 (40,5)	1 (0,4)	67 (28,9)

### 3.3.Đột biến kháng thuốc

#### 3.3.1.Đột biến liên quan đến kháng thuốc

Không phát hiện được đột biến kháng thuốc nằm trong số những đột biến kháng thuốc đã được công bố trên 505 bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.

#### 3.3.2.Đột biến rtV207M phát hiện được

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi không phát hiện được đột biến nào có liên quan đến kháng thuốc đã được công bố. Tuy nhiên, chúng tôi quan tâm đến một đột biến xuất hiện với tần suất đáng kể (10,7 % tương đương 54 mẫu) là đột biến rtV207M. Đây là đột biến mặc dù chưa phải là đột biến được công nhận có liên quan đến tính kháng thuốc của HBV nhưng cũng được phát hiện trong nhiều nghiên cứu khác.

**Bảng3.17:** Liên quan giữa đột biến rtV207M và tuổi, giới, kiểu gen HBV

Đặc điểm		Có đột biến rtV20M	Không đột biến rtV207M	OR (KTC 95%)	P
		n (%)	n (%)		
Giới	Nam	36 (12,5)	253 (87,5)	1,565 (0,863-2,839)	0,138
	Nữ	18 (8,3)	198 (91,7)		
Tuổi	≥ 40	20 (12,7)	138 (87,3)	0,75 (0,417-1,349)	0,335
	< 40	34 (9,8)	313 (90,2)		
Kiểu gen	C	3 (2,2)	134 (97,8)	7,186 (2,204-23,42)	<0,0001
	B	51 (13,9)	317 (86,1)		

Tỷ lệ đột biến rtV207M ở kiểu gen B là 13,9%, cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với ở kiểu gen C (2,2%) ( $p < 0,001$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố đột biến rtV207M theo giới và tuổi ( $p > 0,05$ ).

## Chương 4: BÀN LUẬN

### 4.1.Sự phân bố kiểu gen, dưới kiểu gen HBV và một số đặc điểm sinh học

#### 4.1.1.Sự phân bố kiểu gen HBV và một số đặc điểm sinh học

Dựa vào sự khác biệt trên 8% trình tự nucleotide trở lên trên toàn bộ bộ gen virus hoặc trên 4% trình tự nucleotide trên gen S của virus, người ta phân biệt các kiểu gen khác nhau. Các kiểu gen HBV được Okamoto xác định đầu tiên là A, B, C và D vào năm 1988. Sau đó nhờ

sự trợ giúp của các kỹ thuật sinh học phân tử, các nhà khoa học lần lượt xác định thêm được nhiều kiểu gen khác của HBV. Cho đến nay, có 10 kiểu gen của HBV được ghi nhận (A-I), trong đó kiểu gen I được tìm thấy gần đây ở Việt Nam và Lào. Các kiểu gen của HBV phân bố theo những vùng địa lý khác nhau trên thế giới. Vùng Viễn Đông và Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam, là khu vực có kiểu gen phổ biến là B và C. Tại trung Quốc, tác giả Xiaodong Li nghiên cứu trên 4300 bệnh nhân nhiễm HBV cho thấy có 2 kiểu gen được ghi nhận là B và C trong đó kiểu gen C chiếm đa số (83,86%). Tác giả Philip Vutien nghiên cứu trên bệnh nhân người Việt Nam và Trung Quốc sống tại Bắc California, Mỹ nhận thấy kiểu gen B chiếm 67,5%, kiểu gen C chiếm 24,2%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác trong nước về kiểu gen HBV tại Việt Nam. Kiểu gen HBV phổ biến ở Việt Nam là B và C trong đó kiểu gen B thường chiếm tỉ lệ cao hơn hẳn so với kiểu gen C.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện kiểu gen đồng bội nhiễm giữa các kiểu gen. Đây là một đặc điểm của kỹ thuật giải trình tự trong xác định kiểu gen HBV. Kỹ thuật tính đa hình của một đoạn gen giới hạn ((RFLP-PCR), một kỹ thuật cũng thường được sử dụng để xác định kiểu gen HBV có thể xác định được các kiểu gen dạng đồng bội nhiễm.

Theo nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới cho thấy kiểu gen HBV có liên quan đến diễn tiến của bệnh từ cấp tính sang mạn tính đồng thời tần suất xuất hiện các biến chứng xơ gan và ung thư gan cũng khác nhau một cách có ý nghĩa ở các kiểu gen khác nhau. Trong 2 kiểu gen lưu hành phổ biến ở Việt Nam là B và C thì kiểu gen C thường có diễn tiến bệnh xấu hơn và đáp ứng điều trị kém.

Các nghiên cứu của các tác giả trên những đối tượng bệnh nhân



khác nhau, cho những kết quả khác nhau. Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Bùi Hữu Hoàng, kiểu gen C chiếm ưu thế ở nhóm bệnh nhân ung thư gan, kiểu gen B chiếm ưu thế ở nhóm người mang HBsAg mạn tính. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi trên đối tượng người nhiễm HBV mạn tính.

Khi so sánh sự phân bố kiểu gen B và C, là 2 kiểu gen HBV phổ biến ở người Việt Nam, trên đối tượng nhiễm HBV mạn tính chưa điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi với các đối tượng bệnh nhân khác (xơ gan, ung thư gan) trong các nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy có một số sự khác biệt. Trên bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính và viêm gan B mạn tính, kiểu gen B thường gặp hơn kiểu gen C. Điều này đều được chúng tôi cũng như một số tác giả khác ghi nhận (bảng 4.3). Trong khi đó, trên đối tượng bệnh nhân xơ gan và K gan, có sự không thống nhất về kết quả giữa các tác giả.

Chúng tôi ghi nhận kiểu gen B chiếm đa số (72,9 %) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố kiểu gen ở 2 nhóm tuổi dưới 40 tuổi và từ 40 tuổi trở lên. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả khác. Chúng tôi chia thành 2 nhóm tuổi dưới 40 và từ 40 trở lên dựa vào yếu tố về tuổi bệnh nhân trong các hướng dẫn phân loại điều trị và tiên lượng bệnh nhân viêm gan B mạn tính.

Khi phân tích mối liên quan giữa kiểu gen và tuổi ở bệnh nhân nam, chúng tôi nhận thấy kiểu gen C xuất hiện ở nhóm tuổi  $\geq 40$  nhiều hơn ở nhóm tuổi  $< 40$  ( $p = 0,049$ ). Kết quả này khác với nhận định của một số tác giả khác cho rằng tần suất kiểu gen C giảm dần ở người lớn tuổi trong khi tần suất kiểu gen B lại ít thay đổi hơn theo tuổi. Điều này có thể do kiểu gen C duy trì được lâu dài tình trạng thái trừ miễn dịch ở bệnh nhân, nhất là người lớn tuổi, làm cho gan bị tổn thương tiến triển, dễ dẫn đến biến chứng xơ gan và ung thư gan.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy có mối liên hệ giữa kiểu gen của HBV và tình trạng mang kháng nguyên HBeAg. Người nhiễm HBV với kiểu gen A thường có HBeAg (+) sớm hơn bệnh nhân nhiễm HBV có kiểu gen B, đồng thời kiểu gen C thường có HBeAg (+). Sự hiện diện của kháng nguyên HBeAg chứng tỏ tình trạng nhân lên của HBV trong tế bào gan. Do đó, ở những bệnh nhân có HBeAg (+) cũng thường có tải lượng virus trong máu cao. Tuy nhiên, không loại trừ những trường hợp HBeAg (-) nhưng tải lượng virus vẫn cao do virus có mang đột biến core và pre-core làm ảnh hưởng đến khả năng tổng hợp kháng nguyên HBeAg của virus mặc dù virus vẫn tăng sinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy có sự khác biệt về sự phân bố kiểu gen B và C ở 2 nhóm bệnh nhân có HBeAg (+) và HBeAg(-). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Đông Thị Hoài An, Xiaodong Li và Phùng Thị Bích Thủy.

Về tải lượng HBV DNA trong máu, chúng tôi nhận thấy sự phân bố kiểu gen HBV trên 2 nhóm HBV DNA  $< 10^5$  copies/ml và nhóm HBV DBA  $\geq 10^5$  copies/ml tương đương nhau. Nhưng theo tác giả Bùi Xuân Trường, kiểu gen C có tỷ lệ mang tải lượng virus trong máu cao nhiều hơn kiểu gen B một cách có ý nghĩa. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của tác giả Bùi Xuân trường được thực hiện trên đối tượng bệnh nhân khác nhau.

Chúng tôi không thấy có mối liên hệ giữa kiểu gen HBV và tình trạng tăng men gan (ALT) của bệnh nhân. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của các tác giả Cao Minh Nga, Đông Thị Hoài An và Nguyen Long H. Điều này có thể do đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính chưa điều trị, có nghĩa là còn ở giai đoạn sớm của bệnh, chưa có biểu hiện lâm sàng của tổn thương tế bào gan nghiêm trọng. Trong giai đoạn sau của bệnh khi đã xuất hiện biến chứng, có thể

tình trạng tăng men gan sẽ gián tiếp có liên quan đến kiểu gen HBV thông qua đặc điểm diễn tiến bệnh do nhiễm kiểu gen đó gây ra.

#### ***4.1.2. Sự phân bố dưới kiểu gen HBV và một số đặc điểm sinh học***

So sánh với nghiên cứu của tác giả khác trong nước, chúng tôi nhận thấy một số điểm khác biệt. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi ghi nhận sự hiện diện của 4 dưới kiểu gen B (từ B1 đến B4) và 2 dưới kiểu gen C (C1 và C2). Trong đó dưới kiểu gen B4 chiếm tỷ lệ cao nhất (39,8%), kế đến là C2 (26,9%). Tác giả Phùng Thị Bích Thủy nghiên cứu trên 87 bệnh nhân viêm gan B mạn tính ở Hà Nội chỉ ghi nhận 2 dưới kiểu gen là B4 và B2, trong đó dưới kiểu gen B4 là chủ yếu, kiểu gen C có một dưới kiểu gen duy nhất là C1. Các dưới kiểu gen B1, B3 và C2 không được ghi nhận trong nghiên cứu của tác giả này. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn để phát hiện các dưới kiểu gen khác.

Các dưới kiểu gen của HBV có liên quan đến diễn tiến bệnh và đáp ứng với điều trị. Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy dưới kiểu gen B1 có sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg sớm hơn B2, B6 ít gây tổn thương gan. Một nghiên cứu ở Hong Kong cho thấy dưới kiểu gen C1 có liên quan đến nguy cơ cao bị ung thư tế bào gan nhiều hơn C2. Tuy nhiên trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi chưa tìm được tài liệu từ các nghiên cứu trong nước liên quan đến sự phân bố dưới kiểu gen trên các đối tượng bệnh nhân khác như xơ gan, ung thư gan để so sánh với số liệu của chúng tôi trên bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính.

Theo tác giả Yueming Chen nghiên cứu trên 3 nhóm bệnh nhân Trung Quốc gồm nhiễm HBV mạn tính, xơ gan và ung thư gan cho thấy các dưới kiểu gen xác định được gồm B2, C1 và C2. Trong đó, dưới kiểu gen B2 chiếm tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính trong khi kiểu gen C2 chiếm tỷ lệ tương đương nhau ở nhóm bệnh nhân

xơ gan, ung thư gan và cao hơn nhóm bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính. Không có sự khác biệt về tần suất của dưới kiểu gen C1 ở 3 nhóm bệnh nhân nêu trên.

Khi phân tích mối liên hệ giữa sự phân bố dưới kiểu gen HBV với các yếu tố tuổi, giới, tình trạng mang kháng nguyên HBeAg, tình trạng tăng men gan và tải lượng HBV DNA trong máu, chúng tôi không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

## **4.2.Đột biến kháng thuốc**

### **4.2.1.Đột biến liên quan đến kháng thuốc**

Bằng kỹ thuật giải trình tự một đoạn gen trên gen P có chiều dài 388- 416 bps, chúng tôi không phát hiện được đột biến kháng thuốc, đặc biệt là đột biến kháng Lamivudine, Adefovir và Entecavir.

Trong quá trình tự nhân lên của virus, nhiều đột biến gen có thể phát sinh. Tùy vào vị trí đột biến trên bộ gen mà sẽ đưa đến những biểu hiện khác nhau của virus. Các đột biến trên gen P của HBV đặc biệt có ảnh hưởng đến mức độ nhạy cảm của các thuốc kháng virus đường uống vì đây là vị trí tác động của các thuốc thuộc nhóm này. HBV là virus có khả năng tự nhân đôi mạnh với tốc độ  $10^{12}$  -  $10^{13}$  hạt virus / ngày. Bên cạnh đó, các đột biến xảy ra liên tục trong suốt chu kỳ nhân lên của virus do virus thiếu khả năng sửa sai trong quá trình nhân lên. Hậu quả là các đột biến xuất hiện với tần suất cao, khoảng 1,4 – 3,2 x  $10^{-5}$  đột biến /chu kỳ/ một vị trí nucleotide. Những đột biến rải rác tạo nên những thay đổi trên bộ gen của HBV, được chọn lọc bởi ưu thế đối với đáp ứng miễn dịch của vật chủ và các yếu tố khác như thuốc kháng virus. Những đột biến xảy ra trên vùng tác động của thuốc (gen P) làm thay đổi cấu trúc vùng hoạt tính phiên mã ngược (vùng rt) của enzyme polymerase dẫn đến giảm hoặc mất khả năng gắn kết của thuốc vào vùng đặc hiệu. Về mặt cấu trúc gen P được chia ra 4 vùng : Terminal

Protein, Spacer, Reverse transcriptase (RT) và RNaseH. Vùng tác động của thuốc, vùng RT lại được chia thành các vùng nhỏ A, B, C, D, E, F và G. Trong đó, vùng A, B, C và D là nơi có thể xuất hiện các đột biến liên quan đến kháng thuốc.

Các nghiên cứu đột biến kháng thuốc trên đối tượng bệnh nhân chưa điều trị nhằm tìm hiểu khả năng mang gen kháng thuốc của HBV trên bệnh nhân chưa từng điều trị thuốc kháng virus từ đó có những cứ liệu để hiểu biết sâu hơn về khả năng kháng thuốc của HBV cũng như để có những biện pháp chẩn đoán, theo dõi và có phác đồ điều trị thích hợp. Một số nghiên cứu trên bệnh nhân chưa điều trị cho thấy tỷ lệ đột biến kháng thuốc là rất thấp (< 10 %). Một số nghiên cứu không phát hiện đột biến liên quan đến kháng thuốc. Tuy nhiên các nghiên cứu đầy đủ với cỡ mẫu đủ lớn vẫn còn ít.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên đối tượng bệnh nhân chưa điều trị, với cỡ mẫu tương đối lớn (505 bệnh nhân) có thể xem như phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước, cho thấy tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV trên bệnh nhân chưa điều trị thuốc kháng virus là rất thấp hoặc không có. Kết quả này có thể là một căn cứ quan trọng để các bác sĩ lâm sàng tham khảo trong việc chọn lựa phác đồ điều trị cho những bệnh nhân mới bắt đầu điều trị thuốc kháng virus đường uống.

Khi so sánh tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV ở từng thời điểm gồm trước điều trị, sau điều trị 1 năm, 2 năm, 3 năm trong đó kết quả nghiên cứu của chúng tôi được xem như ở thời điểm trước điều trị, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đột biến kháng thuốc tăng dần theo thời gian điều trị và mức độ gia tăng đột biến kháng thuốc phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó yếu tố đặc điểm rào cản kháng thuốc của thuốc dùng điều trị đóng vai trò quan trọng nhất.

#### **4.2.2.Đột biến rtV207M phát hiện được**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không phát hiện được một đột biến nào trong số các đột biến đã được công bố liên quan đến kháng thuốc của HBV. Tuy nhiên, khi giải trình tự chúng tôi lưu ý đến đột biến rtV207M. Đây là vị trí đột biến cho đến nay chưa chính thức được ghi nhận là có liên quan đến tính kháng thuốc của HBV nhưng vì chúng tôi phát hiện đột biến này với tần suất đáng kể (10,7%) và hơn nữa trong một số nghiên cứu của các tác giả khác cũng đề cập đến sự hiện diện của đột biến này nên chúng tôi ghi nhận và phân tích mối liên hệ giữa đột biến này với một số yếu tố khác. Ngoài ra, vị trí đột biến này nằm trên vùng domain B của gen P và rất gần với vị trí 204 là vị trí đột biến thường gặp liên quan đến kháng Lamivudine (đột biến rtM204I/V). Có thể có khả năng đột biến rtV207M có mang một ý nghĩa nào đó liên quan đến tính kháng thuốc hoặc khả năng làm xuất hiện đột biến kháng thuốc khi virus tiếp xúc với thuốc trong quá trình điều trị. Đây là một câu hỏi được đặt ra từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi và cần có thêm những nghiên cứu khác sâu hơn để giải đáp câu hỏi này.

### **KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu về kiểu gen, dưới kiểu gen và đột biến kháng thuốc của HBV trên 505 bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính chưa điều trị tại phòng khám viêm gan bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ và Trung Tâm Chẩn Đoán Y khoa thành phố Cần Thơ từ tháng 1/2013 đến tháng 6/2014, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

**1. Sự phân bố kiểu gen (genotype), dưới kiểu gen (subgenotype) của HBV và một số đặc điểm sinh học ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính chưa điều trị:**

- 2 kiểu gen xác định được là B và C. Kiểu gen B chiếm tỉ lệ 72,9%, kiểu gen C chiếm tỉ lệ 27,1%.

- Bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính có HBeAg (+) chiếm 57,8 % và HBeAg (-) chiếm 42,2 %. Có 64% bệnh nhân tăng men gan, 36% không tăng men gan. Có 54,1% bệnh nhân có HBV DNA trong máu  $\geq 10^5$  copies/ml, 45,9 % có HBV DNA trong máu  $< 10^5$  copies/ml.

- Không có sự khác biệt về sự phân bố kiểu gen theo tuổi, giới, tình trạng mang kháng nguyên HBeAg, tình trạng tăng men gan và tải lượng HBV DNA trong máu.

- Ở bệnh nhân có tải lượng HBV DNA trong máu  $> 10^5$  copies/ml, tỷ lệ kiểu gen C ở bệnh nhân có HBeAg(-) là 48,6%, cao hơn ở bệnh nhân có HBeAg(+) (22%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

- Ở những bệnh nhân có men gan tăng, tỷ lệ kiểu gen C ở bệnh nhân có HBeAg (-) là 35%, cao hơn ở bệnh nhân có HBeAg (+) (22,3%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

- Ở bệnh nhân nam  $\geq 40$  tuổi , kiểu gen C chiếm 32,7%, cao hơn ở bệnh nhân nam  $< 40$  tuổi (22%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- 6 dưới kiểu gen xác định được là B1, B2, B3, B4, C1, và C2 với tỷ lệ như sau : B4 (39,8%), C2 (26,9%), B1 (19%), B3 (10,3%), B2 (3,6%), C1 (0,4%).

### ***2.Đột biến kháng thuốc của HBV trên bệnh nhân chưa điều trị.***

- Không phát hiện được đột biến đã được công bố có liên quan đến kháng các thuốc nhóm đồng phân nucleotide.

- Phát hiện đột biến rtV207M trên vùng B của gen P với tỷ lệ 10,7%

- Tỷ lệ đột biến rtV207M ở kiểu gen B là 13,9%, nhiều hơn so với kiểu gen C (2,2%) một cách có ý nghĩa thống kê.

## KIẾN NGHỊ

Từ kết quả thu được qua nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi có kiến nghị như sau:

1. Chúng tôi không tìm thấy các đột biến kháng thuốc, đặc biệt là đột biến kháng Lamivudine, Adefovir và Entecavir của HBV trên bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính chưa điều trị. Do đó, xét nghiệm tìm đột biến kháng thuốc trước khi bắt đầu điều trị là không cần thiết thực hiện rộng rãi mà chỉ nên thực hiện ở những bệnh nhân có biểu hiện kháng thuốc hoặc thất bại điều trị với kế hoạch trị liệu ban đầu nhằm giúp bác sĩ điều trị chọn lựa thuốc thay thế phù hợp.

2. Lamivudine là một thuốc có rào cản kháng thuốc thấp nhưng lại an toàn, dung nạp tốt, có tác dụng ức chế virus mạnh và giá thành chấp nhận được cho đa số bệnh nhân nghèo. Hiện tượng kháng thuốc xảy ra trong quá trình điều trị là do áp lực chọn lọc của thuốc. Do đó, Lamivudine nên vẫn được sử dụng điều trị HBV cho những bệnh nhân mới bắt đầu điều trị một cách thích hợp.

3. Có thêm những nghiên cứu liên quan đến vai trò của đột biến rtV207M.