

của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $76,00 \pm 7,49$ tuổi, trong đó đa số là khởi phát muộn (88,1%).

• Đa số các bệnh nhân có bệnh đồng diễn (88,1%), đặc biệt là tim mạch (52,4%) và nội tiết (59,5%), góp phần vào bệnh sinh phức tạp của AD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alzheimer Association.** Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(3): 367-429. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.001
2. **Burns A, Iliffe S.** Alzheimer's disease. *BMJ*. 2009;338:b158. doi:10.1136/bmj.b158
3. **Henneges C, Reed C, Chen Y-F, Dell'Agnello G, Lebec J.** Describing the Sequence of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Patients: Results from an Observational Study. *J Alzheimers Dis* 2016;52(3):1065-1080. doi:10.3233/JAD-150852
4. **Phạm Thắng, Nguyễn Thanh Bình.** Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và trắc nghiệm thần kinh tâm lý của bệnh Alzheimer. *Đại học Y Hà Nội*. 2010;68(3):91-95.
5. **Vu HTT, Phạm DM, Trần TT, et al.** A national program to advance dementia research in Vietnam. *BMC Health Services Research*. 2024;24:156. doi:10.1186/s12913-024-10608-w.
6. **Trịnh Thị Vân Anh.** Đặc điểm triệu chứng loạn thần ở bệnh nhân Alzheimer. 2018. Luận văn thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội.
7. **Nguyễn Thị Phương Thảo, Trần Văn Tuấn.** Đặc điểm lâm sàng triệu chứng hành vi ở người bệnh Alzheimer điều trị nội trú. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024;541(1):87-93
8. **Nguyễn Thanh Bình, Nguyễn Trọng Hưng, Phạm Thắng.** Đặc điểm lâm sàng bệnh Alzheimer giai đoạn cuối, chất lượng cuộc sống của người bệnh và người chăm sóc. *Chuyên đề luận án tiến sĩ Đại học Y Hà Nội*. 2017; 106(1):155-162

ĐẶC ĐIỂM ĐỘT BIẾN GEN PRES/S CỦA VIRUS VIÊM GAN B (HBV) Ở NGƯỜI DÂN TỘC THIỂU SỐ MANG HBSAG TẠI THÁI NGUYÊN

Vũ Nhị Hà¹, Ngô Thị Mỹ Bình¹, Nguyễn Đăng Tùng², Dương Văn Cường¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm kiểu gen và các đột biến trên vùng gen Pres/S của virus viêm gan B (HBV) ở sinh viên dân tộc thiểu số có HBsAg dương tính tại Thái Nguyên, Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 272 mẫu huyết thanh của sinh viên dân tộc thiểu số thu thập năm 2024. Các mẫu được sàng lọc HBsAg bằng test nhanh, định lượng anti-HBs, anti-HBc bằng ELISA. DNA HBV được tách chiết, khuếch đại vùng gen Pres/S bằng nested PCR, giải trình tự Sanger và phân tích đột biến bằng phần mềm BioEdit, MEGA 11 và Geno2pheno. **Kết quả:** Có 5/272 mẫu (1,8%) dương tính với HBV DNA, tất cả đều là nữ, thuộc hai dân tộc Tày và Dao, đồng phát hiện HBsAg và anti-HBc (+); nồng độ anti-HBs dao động từ 0 đến 13,9 mIU/mL. Phân tích cây phát sinh chủng loại cho thấy 2 mẫu thuộc genotype B và 3 mẫu thuộc genotype C. Tổng cộng 21 vị trí đột biến trên vùng gen Pres/S được phát hiện, trong đó nhiều đột biến thuộc loại missense. Đáng chú ý, các đột biến L109P, S117N và K122R nằm gần vùng quyết định kháng nguyên "a determinant", có thể ảnh hưởng đến cấu trúc bề mặt và tính kháng nguyên của HBsAg. **Kết luận:** Nghiên cứu ghi nhận sự đa dạng di truyền của HBV genotypes B và C kèm theo các đột biến Pres/S đặc trưng trong nhóm đối tượng dân tộc thiểu số mang HBsAg dương tính. Một

số đột biến có thể liên quan đến biến đổi cấu trúc kháng nguyên HBsAg, là cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo về hiệu quả các xét nghiệm phát hiện HBsAg và cơ chế thoát miễn dịch của HBV. **Từ khóa:** HBV; Pres/S; đột biến K122R; genotype HBV; HBsAg dương tính; sinh viên dân tộc thiểu số.

SUMMARY

PRES/S GENE MUTATION PROFILE OF HEPATITIS B VIRUS IN HBSAG-POSITIVE ETHNIC MINORITY POPULATIONS IN THAI NGUYEN

Objective: To describe the genotype characteristics and mutations in the PreS/S region of the hepatitis B virus (HBV) in HBsAg-positive ethnic minority university students in Thai Nguyen, Vietnam. **Materials and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 272 serum samples collected in 2024 from ethnic minority university students. Samples were screened for HBsAg using a rapid test and quantified for anti-HBs and anti-HBc using ELISA. HBV DNA was extracted, and the PreS/S region was amplified using nested PCR, sequenced via Sanger sequencing, and analyzed for mutations using BioEdit, MEGA 11, and Geno2pheno software. **Results:** HBV DNA was detected in 5 out of 272 samples (1.8%), all of which were from female participants belonging to the Dao and Tay ethnic groups, with HBsAg positivity and anti-HBs levels ranging from 0 to 13.9 mIU/mL. Phylogenetic analysis revealed that 2 samples belonged to genotype B and 3 to genotype C. A total of 21 mutation sites were identified in the PreS/S region, many of which were missense mutations. Notably, the L109P, S117N, and K122R mutations were located near the "a determinant" region, potentially affecting the surface

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Dương Văn Cường

Email: duongvc@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.10.2025

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2025

Ngày duyệt bài: 3.12.2025

structure and antigenicity of HBsAg. **Conclusion:** This study recorded genetic diversity of HBV genotypes B and C accompanied by characteristic PreS/S mutations among HBsAg-positive ethnic minority students. Some mutations may be associated with alterations in HBsAg antigenic structure, providing a basis for future research on the performance of HBsAg detection assays and mechanisms of HBV immune escape.

Keywords: HBV; PreS/S; K122R mutation; HBV genotype; HBsAg-positive; ethnic minority students.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus viêm gan B (Hepatitis B virus – HBV) là một trong những tác nhân gây viêm gan mạn tính phổ biến nhất trên toàn cầu, với 254 triệu người mắc bệnh mạn tính và gần 1,1 triệu ca tử vong mỗi năm do các biến chứng như xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) [1]. Dù chương trình tiêm chủng vaccine viêm gan B đã được triển khai rộng rãi, sự lưu hành của HBV vẫn còn cao tại nhiều khu vực, đặc biệt ở các nước có thu nhập trung bình và thấp, trong đó có Việt Nam.

Tại Việt Nam, HBV được xếp vào nhóm lưu hành cao, và sự lưu hành không đồng đều giữa các vùng dân cư được ghi nhận, nhất là ở nhóm dân tộc thiểu số – vốn thường có tỷ lệ tiếp cận y tế và bao phủ vaccine thấp hơn so với mặt bằng chung [2]. Trong bối cảnh đó, việc giám sát các đặc điểm di truyền của HBV trong cộng đồng, đặc biệt là các đột biến gen có thể ảnh hưởng đến khả năng phát hiện HBsAg hoặc chức năng protein bề mặt, là cực kỳ cần thiết để tối ưu hóa công tác chẩn đoán, dự phòng và điều trị.

Vùng gen PreS/S của HBV mã hóa protein vỏ (HBsAg) – mục tiêu chính của các xét nghiệm huyết thanh học và vaccine phòng HBV hiện nay. Các đột biến trong vùng này, đặc biệt gần vùng quyết định kháng nguyên "a determinant" (aa 124–147), có thể làm thay đổi cấu trúc kháng nguyên, dẫn đến hiện tượng giảm tính kháng nguyên hoặc gây âm tính giả trong xét nghiệm HBsAg [3, 4].

Nhiều nghiên cứu quốc tế đã ghi nhận các đột biến PreS/S như S117N, K122R hoặc L109P có liên quan đến biến đổi cấu trúc HBsAg và có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch [5, 6]. Tuy nhiên, tại Việt Nam, dữ liệu về đặc điểm đột biến gen PreS/S của HBV trên quần thể dân tộc thiểu số còn rất hạn chế, đặc biệt trong nhóm HBsAg dương tính.

Xuất phát từ thực tiễn đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả kiểu gen và các đột biến trên vùng gen PreS/S của HBV ở sinh viên dân tộc thiểu số HBsAg dương tính tại Thái Nguyên. Kết quả là cơ sở khoa học góp phần làm rõ đặc điểm phân bố kiểu gen, đột biến liên

quan đến tính kháng nguyên của HBV trong cộng đồng và định hướng các nghiên cứu sâu hơn nhằm đánh giá tác động của các đột biến này lên hiệu quả xét nghiệm và tiêm chủng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

* **Đối tượng nghiên cứu:** 272 sinh viên dân tộc thiểu số đang học tập tại Trường ĐH Y Dược – ĐH Thái Nguyên (TUMP) tham gia hiến máu tình nguyện năm 2024.

* **Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- + Người từ đủ 18 tuổi trở lên
- + Không có các biểu hiện bệnh lý cấp tính và mãn tính kèm theo.

* **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- + Người đang mang thai, cho con bú hoặc có tiền sử bệnh gan, nghiện rượu, sử dụng thuốc điều trị ảnh hưởng đến chức năng gan trong vòng 6 tháng gần đây
- + Từ chối hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

* Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Hoạt động thu thập mẫu tại TUMP, các xét nghiệm và phân tích được tiến hành tại Trung tâm nghiên cứu Y học Việt - Đức (VG-CARE) - Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108 từ tháng 4 đến tháng 10 năm 2025.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* **Thiết kế nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp phân tích phòng thí nghiệm.

* **Kỹ thuật nghiên cứu:**

Kỹ thuật HBsAg test nhanh (Healgen, Mỹ). Các mẫu huyết thanh được sàng lọc ban đầu bằng xét nghiệm test nhanh HBsAg (Healgen® Rapid HBsAg Test, Healgen Scientific LLC, Hoa Kỳ).

Tách chiết axit nucleic. DNA virus được tách chiết từ 200 µL huyết thanh bằng bộ kit QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Đức) theo đúng hướng dẫn của nhà sản xuất. Nồng độ và độ tinh sạch của DNA được đo bằng máy quang phổ NanoDrop™ (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, Hoa Kỳ). Các mẫu DNA sau khi tách chiết được bảo quản ở -80°C cho đến khi tiến hành các phân tích sinh học phân tử tiếp theo.

Kỹ thuật PCR, giải trình tự Sanger và định lượng real-time PCR. Phản ứng PCR lồng (nested PCR) được thực hiện để khuếch đại đoạn gen bảo tồn dài 332 bp thuộc vùng surface/polymerase (S/P) của HBV theo quy trình công bố trước [5]. Quá trình gồm hai vòng phản ứng sử dụng các cặp mồi đặc hiệu (HBV-022/065/066 cho vòng ngoài và HBV-

024/041/064 cho vòng trong). Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1,5% nhuộm SYBR Green, quan sát dưới UV; các băng DNA đúng kích thước được tinh sạch bằng ExoSAP-IT và giải trình tự hai chiều bằng BigDye™ Terminator v3.1 trên hệ thống ABI PRISM 3130xl (Applied Biosystems, Hoa Kỳ).

Phản ứng real-time PCR định lượng (qPCR) được thực hiện bằng bộ kit SensiFAST™ One-Step RT-PCR (Meridian Biosciences, Hoa Kỳ) trên hệ thống LightCycler 480 (Roche, Thụy Sĩ) nhằm xác định tải lượng HBV DNA, với giới hạn phát hiện 10 IU/ML theo hướng dẫn được mô tả trước đó [6].

Phân tích dữ liệu trình tự. Các trình tự thô thu được được xử lý cắt tia bằng phần mềm SeqMan v6.1 (DNASTAR, Hoa Kỳ), sau đó được căn chỉnh (alignment) với 37 trình tự tham chiếu đại diện cho các kiểu gen HBV từ A đến J được truy xuất từ cơ sở dữ liệu NCBI GenBank, sử dụng phần mềm BioEdit v7.2.6.

Phân tích cây phát sinh chủng loại (phylogenetic tree) được thực hiện bằng phần

mềm MEGA 11, sử dụng thuật toán neighbor-joining với mô hình kimura 2 thông số có hiệu chỉnh gamma và vị trí bất biến (K2+G+I), được kiểm định bằng 1.000 phép lặp bootstrap để đánh giá độ tin cậy của các nhánh. Cây phát sinh được trực quan hóa bằng công cụ iTOL (<https://itol.embl.de/>).

Phân tích đột biến gen được tiến hành trên vùng gen bề mặt (S) và vùng polymerase – enzyme sao chép ngược (RT domain) bằng phần mềm BioEdit v7.2.6 kết hợp nền tảng trực tuyến Geno2pheno (<https://hbv.geno2pheno.org>).

* Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên phê duyệt (Mã số: YD2025-T-01). Giấy chứng nhận chấp thuận về đạo đức số 257/ĐHYD-HĐĐĐ ngày 06 tháng 3 năm 2025. Các kết quả xét nghiệm chỉ có giá trị trong nghiên cứu và không áp dụng trong điều trị hay cho bất kỳ mục đích thương mại. Các thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu sẽ được đảm bảo bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của các mẫu HBV DNA dương tính

Mã số	Tuổi	Giới (Nam/Nữ)	Dân tộc	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs (mIU/mL)	HBV DNA	Kiểu gen
P26	21	Nữ	Dao	+	+	13.9	+	B
P62	21	Nữ	Tày	+	+	2.5	+	B
P82	21	Nữ	Dao	+	+	11.8	+	C
P145	22	Nữ	Tày	+	+	4.2	+	C
P219	35	Nữ	Tày	+	+	0	+	C

Nhận xét: Trong số 272 mẫu huyết thanh được sàng lọc, có 5 mẫu (chiếm 1,8%) dương tính với HBV DNA. Tất cả đều là nữ, độ tuổi từ 21 đến 35, thuộc hai dân tộc chính là Tày và Dao. Tất cả 5 mẫu này đều có HBsAg và anti-HBc dương tính. Nồng độ anti-HBs dao động từ 0 đến 13,9 mIU/mL.

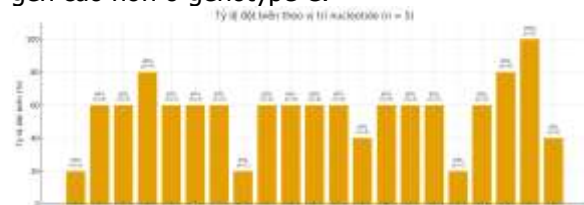
Bảng 2. Bảng kết quả tổng hợp đột biến gen

Vị trí base	Số lượng đột biến	Tỷ lệ đột biến	Base trên tham chiếu	Base trên mẫu	Loại đột biến	Vị trí acid amin trên mẫu	Acid amin trên tham chiếu	Acid amin trên mẫu	P26	P62	P82	P145	P219
491	1	14.29	T	C	missense	164	Leu	Pro	1	0	0	0	0
493	3	42.86	A	C	missense	165	Ile	Leu	0	0	1	1	1
502	3	42.86	T	A	missense	168	Ser	Thr	0	0	1	1	1
510	4	57.14	C	G	synonymous	170	Thr	Thr	1	0	1	1	1
519	3	42.86	C	G	synonymous	173	Thr	Thr	0	0	1	1	1
530	1	42.86	A	G	missense	177	Lys	Arg	0	1	0	0	0
531	3	42.86	A	G	synonymous	177	Lys	Lys	0	0	1	1	1
540	1	14.29	G	A	synonymous	180	Thr	Thr	1	0	0	0	0
542	3	42.86	C	T	missense	181	Thr	Ile	0	0	1	1	1
573	3	42.86	A	T	synonymous	191	Ser	Ser	0	0	1	1	1
592	3	42.86	A	T	missense	198	Thr	Ser	0	0	1	1	1
603	3	42.86	C	T	synonymous	201	Asn	Asn	0	0	1	1	1
609	2	28.57	C	T	synonymous	203	Thr	Thr	0	0	1	1	0
644	3	42.86	A	G	missense	215	Lys	Arg	0	0	1	1	1

647	3	42.86	A	T	missense	216	Tyr	Phe	0	0	1	1	1
678	3	42.86	T	C	synonymous	226	Ser	Ser	0	0	1	1	1
699	1	42.86	A	G	synonymous	233	Pro	Pro	0	1	0	0	0
735	3	42.86	C	T	synonymous	245	Val	Val	0	0	1	1	1
764	3	85.71	T	A	missense	255	Phe	Tyr	0	1	1	1	1
782	5	100	A	G	missense	261	Tyr	Cys	1	1	1	1	1
785	2	57.14	A	G	missense	262	Asn	Ser	1	1	0	0	0

Chú giải: Glutamine (Gln), Glycine (Gly), Arginine (Arg), Lysine (Lys), Glutamic Acid (Glu), Phenylalanine (Phe), Tyrosine (Tyr), Synonymous → Đột biến đồng nghĩa (thay đổi nucleotide nhưng không làm thay đổi acid amin trong chuỗi protein), Missense → Đột biến sai nghĩa (thay đổi nucleotide làm thay đổi acid amin trong chuỗi protein); 1 là có đột biến, 0 là không có đột biến.

Nhận xét: Phân tích 5 mẫu đồng phát hiện HBsAg, anti HBe và HBV DNA cho thấy tổng cộng 21 vị trí đột biến trên vùng gen Pres/S, trong đó đột biến missense chiếm đa số. Vị trí 782 (Tyr→Cys) xuất hiện ở 100% mẫu, tiếp theo là vị trí 764 (Phe→Tyr, 80%). Một số đột biến nằm gần vùng "a determinant" (L109P, S117N, K122R), có thể ảnh hưởng đến cấu trúc và tính kháng nguyên của HBsAg. Ba mẫu thuộc genotype C mang nhiều đột biến hơn so với hai mẫu genotype B, gợi ý khả năng tích lũy đột biến gen cao hơn ở genotype C.



Hình 1. Biểu đồ tỷ lệ đột biến theo vị trí nucleotide

Nhận xét: Biểu đồ cho thấy các đột biến không phân bố đồng đều trên vùng gen Pres/S, với tần suất biến đổi dao động từ 20% đến 100%. Vị trí 782 xuất hiện đột biến ở cả 5/5 mẫu (100%), phản ánh đây có thể là một "điểm nóng đột biến" (mutation hotspot) trong quần thể HBV khảo sát. Vị trí 764 cũng có tần suất cao (80%), trong khi các vị trí còn lại chủ yếu xuất hiện ở 60% số mẫu, cho thấy sự đa dạng đột biến khác nhau giữa các nucleotide.

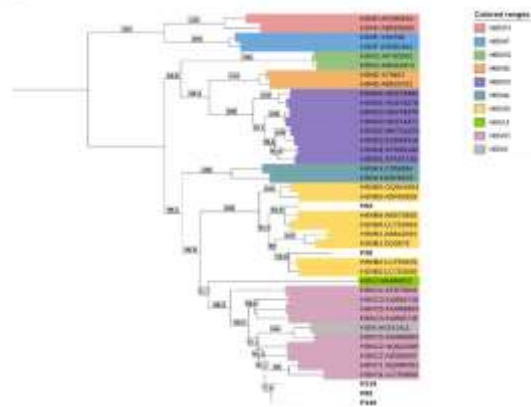


Hình 2. Biểu đồ trực quan hoá các vị trí

biến thể theo IGV

Nhận xét:

- Trục trên (Màu đỏ): Vị trí trên hệ gene tham chiếu
- Trục giữa (Màu xanh đậm, nhạt): Tương ứng với các vị trí biến thể trên các trình tự
- Trục dưới (Màu đỏ, xanh lá, xanh dương, cam): Hiển thị các nucleotide khác biệt so với tham chiếu (A=Xanh lá, T=Đỏ, G=Cam, C=Xanh dương)
- Vị trí có xuất hiện đột biến ở tất cả 5 mẫu là vị trí 782 trên hệ gene tham chiếu.



Hình 3. Cây phát sinh chủng loại của HBV

Nhận xét: Cây phát sinh chủng loại cho thấy các trình tự HBV phân tách rõ theo từng genotype. Hai mẫu P26 và P62 thuộc genotype B, tạo cụm gần subtype B4 với giá trị bootstrap 93, trong đó P26 nằm gần subtype B2 (bootstrap 79). Ba mẫu P219, P82 và P145 thuộc nhóm genotype C, phân cụm gần clade C1, tuy nhiên giá trị bootstrap thấp, cho thấy mức độ hỗ trợ phân nhóm chưa cao và cần thêm dữ liệu trình tự để khẳng định chắc chắn.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ phát hiện HBV DNA là 1,8% (5/272 mẫu) ở nhóm sinh viên dân tộc thiểu số có HBsAg dương tính. Mặc dù tỷ lệ này nhỏ, nó vẫn phản ánh sự tồn lưu HBV trong cộng đồng dân tộc thiểu số – nhóm có nguy cơ bị bỏ sót trong các chương trình tầm soát và tiêm chủng mở rộng. Ghi nhận này đặc biệt có ý nghĩa dịch tễ học trong bối cảnh Việt Nam đang đặt mục tiêu loại trừ viêm gan virus B theo khuyến cáo của WHO.

Tỷ lệ 1,8% HBV DNA dương tính của nghiên cứu chúng tôi nằm trong bối cảnh các nghiên cứu tương tự trên quần thể thanh niên khỏe mạnh trong khu vực. Ví dụ, Mo và cộng sự (2024) khảo sát trên nhóm hiến máu trẻ tại Trung Quốc ghi nhận tỷ lệ OBI 0,07%, thấp hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân hoặc cộng đồng người trưởng thành chưa tiêm chủng. Tuy nhiên, cần lưu ý sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu (người hiến máu được sàng lọc kỹ hơn, độ tuổi rộng hơn), cũng như hạ tầng y tế giữa các quốc gia. Do đó, phát hiện của chúng tôi có giá trị đối sánh tốt trong phạm vi quần thể người trẻ tại Việt Nam, đặc biệt trong viễn cảnh các vùng dân tộc thiểu số có thể chưa được bao phủ đầy đủ vaccine viêm gan B sơ sinh trong quá khứ.

Kết quả phân tích di truyền ghi nhận sự đồng lưu hành hai kiểu gen chính là genotype B và C, trong đó genotype C chiếm ưu thế (3/5 mẫu). Đặc điểm này phù hợp với các công bố trước đây ở Việt Nam và Đông Nam Á, nơi genotype C thường gắn liền với tiến triển bệnh mạn tính và tỷ lệ xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn so với genotype B [4,7]. Dù chưa đánh giá được yếu tố lâm sàng trong nghiên cứu hiện tại, sự hiện diện của genotype C ở nhóm người khỏe mạnh cho thấy khả năng tồn lưu và lây truyền của biến thể nguy cơ cao này trong cộng đồng là có thật.

Về đặc điểm đột biến, tổng cộng 21 vị trí thay đổi nucleotide được phát hiện trong vùng gen Pres/S, với ưu thế là đột biến missense. Đáng chú ý, đột biến A→G tại vị trí 782 (Tyr→Cys) hiện diện ở cả 5 mẫu, cho thấy đây có thể là một điểm nóng tiến hóa (hotspot) ổn định trong quần thể HBV ở miền Bắc Việt Nam. Nghiên cứu của Sedohara (2025) cũng ghi nhận biến thể này ở người hiến máu tại Nhật Bản, gợi ý rằng đột biến này có thể lan rộng trong quần thể Đông Á và mang tính chất di truyền đặc trưng theo khu vực.

Ba đột biến L109P, S117N và K122R được phát hiện tại hoặc gần vùng "a determinant" – vị trí quyết định tính kháng nguyên của HBsAg. Các biến thể này từng được báo cáo làm thay đổi cấu trúc protein, giảm ái lực kháng thể hoặc gây âm tính giả khi xét nghiệm HBsAg [3,5]. Dù các mẫu trong nghiên cứu đều HBsAg dương tính, sự xuất hiện của các đột biến này vẫn gợi ý nguy cơ "thoát miễn dịch", nhất là khi phối hợp với tải lượng virus thấp hoặc đột biến kép. Điều này nhấn mạnh nhu cầu giám sát định kỳ biến thể HBV và đánh giá lại độ bao phủ của các kit HBsAg hiện hành, đồng thời phối hợp thêm xét

nghiệm HBV DNA để hạn chế bỏ sót chẩn đoán.

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế: cỡ mẫu dương tính nhỏ, phân tích chỉ dựa trên vùng gen Pres/S thay vì toàn bộ gen S hoặc toàn hệ gen HBV. Dù vậy, phát hiện được thực hiện bằng kỹ thuật Sanger có độ tin cậy cao và có giá trị cảnh báo sớm, làm cơ sở cho các nghiên cứu sâu hơn với quy mô lớn hơn, đa vùng địa lý và đa tộc người.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu ghi nhận 21 đột biến vùng gen Pres/S của HBV ở sinh viên dân tộc thiểu số có HBsAg dương tính, với sự xuất hiện đồng thời hai genotype B và C. Các đột biến L109P, S117N, K122R nằm gần vùng "a determinant" có thể ảnh hưởng đến cấu trúc và tính kháng nguyên của HBsAg, nhấn mạnh sự cần thiết giám sát di truyền HBV định kỳ và đánh giá lại hiệu quả các test HBsAg hiện hành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization.** Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. **Tshiabula D, San JE, Wilkinson E, Dor G, Tegally H, Maponga TG, et al.** Conserved recombination patterns across hepatitis B genotypes: a retrospective study. *Virology Journal.* 2025;22(1):220.
3. **Sedohara A, Takahashi K, Tsutsumi T, Arai K, Nakahara F, Ikeuchi K, et al.** Characterization of genetic mutations in hepatitis B virus isolated from HBsAg+/HBcAb+/HBsAb-/HBV DNA+ Japanese blood donors. *Scientific Reports.* 2025;15(1):31265.
4. **Anderson M, Phinius BB, Phakedi BK, Mudanga M, Bhebhe LN, Tlhabano GN, et al.** Persistence and risk factors of occult hepatitis B virus infections among antiretroviral therapy-naïve people living with HIV in Botswana. *Frontiers in Microbiology.* 2024;15:1342862.
5. **Liu H, Chen S, Liu X, Lou J.** Effect of S-region mutations on HBsAg in HBsAg-negative HBV-infected patients. *Virology Journal.* 2024; 21(1):92.
6. **Mbencho MN, Hafza N, Cao LC, Mingo VN, Achidi EA, Ghogomu SM, et al.** Incidence of occult hepatitis B infection (OBI) and hepatitis B genotype characterization among blood donors in Cameroon. *PLoS One.* 2024;19(10):e0312126.
7. **Mo Y, Jin F, Li D, Zou W, Zhong J, Tong Z, et al.** Prevalence and molecular characteristics of occult hepatitis B virus infection among blood donors in Huzhou City, eastern China. *Gene.* 2024;927:148718.
8. **Abechi P, George UE, Adejumbi OA, Ahmad U, Aborisade OY, Oragwa AO, et al.** Evolutionary insights of hepatitis B virus genotypes and profiles of mutations in surface and basal core promoter/pre-core genes among HBsAg-positive patients in North-Central and Southwestern Nigeria. *Viruses.* 2025;17(8):1101.

YẾU TỐ LIÊN QUAN TÌNH TRẠNG GIẢM TIỂU CẦU Ở TRẺ EM MẮC SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE TẠI BỆNH VIỆN QUỐC TẾ GREEN

Vũ Văn Quang^{1,2}, Hà Tùng Lâm^{1,3}, Ngô Ngọc Đức^{1,2,4}, Ứng Văn Mạnh^{1,2,5},
Phạm Xuân Tiên¹, Đồng Thị Huyền¹, Bùi Văn Thành¹,
Lê Đăng Tiến¹, Trần Thị Phương Hằng¹, Nguyễn Phương Nhung¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phân tích một số yếu tố liên quan đến giảm tiểu cầu ở trẻ mắc sốt xuất huyết Dengue tại Bệnh viện quốc tế Green năm 2024. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 158 trẻ < 16 tuổi điều trị tại khoa Nhi, Bệnh viện Quốc tế Green từ 1/1/2024–31/12/2024. **Kết quả:** Tỷ lệ nam (56,3%), nữ (43,7%). Độ tuổi trung bình mắc bệnh là $7,94 \pm 0,6$, nhiều nhất là 7 đến 12 tuổi (44,3%). Sốt 100%, xuất huyết da 99,4% trong đó chủ yếu dạng chấm (65,8%). Dấu hiệu cảnh báo (96,2%), thường gặp là đau bụng tăng dần: (36,7%). Giảm bạch cầu (58,2%), giảm tiểu cầu (55,7%), tăng hematocrit (37,6%), tăng AST/ALT (đỉnh ngày 3–5). Yếu tố liên quan giảm tiểu cầu: giới tính nữ (OR = 2,0; p = 0,03, CI: 1-4), giảm bạch cầu (OR = 2,67; p = 0,003, CI: 1,3-5,4), tăng ALT (OR=2,67, p = 0,026, CI: 1,3-5,4). Tương quan nghịch tuyến tính khá chặt giữa số lượng tiểu cầu và hematocrit trong 2 ngày điều trị đầu tiên (r = - 0,6, p=0,02). **Kết luận:** Đặc điểm lâm sàng: tỷ lệ nam và nữ mắc bệnh như nhau, bệnh thường gặp ở lứa tuổi học đường. Tất cả trường hợp đều có sốt, hình thái xuất huyết chủ yếu xuất huyết dưới da dạng chấm. Các yếu tố liên quan đến giảm tiểu cầu là giới tính nữ, giảm bạch cầu, tăng ALT và tăng hematocrit. **Từ khóa:** Sốt xuất huyết Dengue, trẻ em, giảm tiểu cầu, xuất huyết, cận lâm sàng.

SUMMARY

FACTORS ASSOCIATED WITH THROMBOCYTOPENIA IN CHILDREN WITH DENGUE FEVER AT GREEN INTERNATIONAL HOSPITAL

Objectives: Describe clinical and paraclinical characteristics and analyze some factors related to thrombocytopenia in children with dengue fever at Green International Hospital in 2024. **Materials and methods:** Retrospective descriptive study on 158 children < 16 years old treated at the Department of Pediatrics, Green International Hospital from January 1, 2024 to December 31, 2024. **Results:** Male

(56.3%), female (43.7%). The average age was 7.94 ± 0.6 , the most common is 7 to 12 years old (44.3%). Fever 100%, subcutaneous bleeding 99.4%, mainly in the form of spots (65.8%). Warning signs (96.2%), commonly increasing abdominal pain: (36.7%). Leukopenia (58.2%), thrombocytopenia (55.7%), increased hematocrit (37.6%), increased AST/ALT (peak day 3–5). Factors associated with thrombocytopenia: female gender (OR = 2.0; p = 0.03, CI: 1-4), leukopenia (OR = 2.67; p = 0.003, CI: 1.3-5.4), increased ALT (OR = 2.2, p = 0.026, CI: 1-4.8). A fairly strong negative linear correlation was observed between platelet count and hematocrit during the first two days of treatment (r = -0.6, p = 0.02). **Conclusions:** Clinical characteristics: the rate of male and female patients is the same, the disease is common in school-age children. All cases had fever, the main bleeding pattern was petechiae. Factors associated with thrombocytopenia were female gender, leukopenia, increased ALT, and hematocrit.

Keywords: Dengue fever, children, thrombocytopenia, clinical, paraclinical.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm vi-rút Dengue (DENV) xảy ra do sự truyền một typ huyết thanh của vi-rút DENV (DENV 1–4) qua muỗi *Aedes aegypti*. Cả bốn typ huyết thanh đều có thể gây ra nhiễm không triệu chứng hoặc triệu chứng điển hình của sốt xuất huyết Dengue[1][2]. Các triệu chứng này có thể dao động từ sốt kèm đau nhức đến các biểu hiện nặng hơn như tăng tính thấm thành mạch, thoát huyết tương, giảm tiểu cầu, chảy máu, huyết áp giảm nguy hiểm và sốc, có thể dẫn đến tử vong[3][4][7]. Tiểu cầu là một thành phần quan trọng của máu tham gia vào quá trình đông máu. Bệnh nhân nhiễm DENV thường phát triển tình trạng giảm tiểu cầu trong quá trình mắc bệnh, khiến họ dễ bị chảy máu và các biến chứng nghiêm trọng khác. DENV gây ức chế tủy xương và làm giảm sản xuất tiểu cầu, có thể trực tiếp nhiễm vào tế bào mẫu tiểu cầu (megakaryocyte) hoặc kích thích cơ thể sản sinh ra kháng thể tấn công và phá hủy tiểu cầu[1][5]. Mỗi liên quan giữa giảm tiểu cầu và các thay đổi huyết học khác như thế nào để từ đó tiên lượng và điều trị tốt hơn? Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu: (1) Đặc điểm dịch tễ lâm sàng, cận lâm sàng ở trẻ mắc sốt xuất huyết tại khoa Nhi bệnh viện đa khoa Quốc tế Green từ 01/01/2024 - 31/12/2024; (2) Phân tích một số

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

²Khoa Nhi Bệnh viện Quốc tế Green

³Học viên Chuyên khoa II Nhi

⁴Bác sĩ Nội trú Nhi

⁵Học viên Chuyên khoa I Nhi

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Văn Quang

Email: vvquang@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 26.9.2025

Ngày phản biện khoa học: 22.10.2025

Ngày duyệt bài: 28.11.2025