

NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH NHIỄM VI RÚT VIÊM GAN HBV, HCV, HDV VÀ ĐẶC ĐIỂM DI TRUYỀN PHÂN TỬ CỦA HBV TRÊN ĐỐI TƯỢNG THANH NIÊN Ở HAI TỈNH THÁI NGUYÊN, ĐÀ NẴNG CỦA VIỆT NAM

LICHNAIA E. V. ⁽¹⁾, BUI THI THANH NGÀ ⁽²⁾, PHẠM THỊ HÀ GIANG ⁽²⁾, STARKOVA D. ⁽¹⁾, BUI THI LAN ANH ⁽²⁾, TRẦN THỊ NHÀI ⁽²⁾, VÕ VIỆT CƯỜNG ⁽²⁾, PHẠM NGỌC QUANG ⁽²⁾, DMITRIEV A. V. ⁽³⁾, KALININA O. V. ^(1,4)

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm gan do vi rút B, C và D (HBV, HCV, HDV) là bệnh truyền nhiễm phổ biến gây ra hậu quả nghiêm trọng về sức khỏe và dẫn đến tử vong do các biến chứng nguy hiểm như suy gan cấp, xơ gan và ung thư gan. Theo ước tính của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2019 có khoảng 354 triệu trường hợp nhiễm HBV và HCV mạn tính [1]. Tỷ lệ lưu hành HDV trên thế giới khoảng 5% trong số những người dương tính với HBsAg [2]. Hàng năm trên thế giới có khoảng 1 000 000 trường hợp tử vong có liên quan đến viêm gan vi rút (chiếm khoảng 2,7% tổng số các trường hợp tử vong) [3]. Tháng 6/2016, WHO đã ban hành Chiến lược Toàn cầu về Viêm gan vi rút giai đoạn 2016 - 2021 với tầm nhìn một thế giới không còn lây truyền vi rút viêm gan, tất cả bệnh nhân đều được tiếp cận với chăm sóc điều trị an toàn, hiệu quả và hướng tới mục tiêu loại trừ bệnh viêm gan vi rút như là mối đe dọa sức khỏe cộng đồng vào năm 2030 [4]. Để đạt được mục tiêu này cần tăng cường các chiến dịch tiêm chủng viêm gan B, tạo ra các chế phẩm kháng vi rút có hiệu quả đối với HCV, cải tiến các phương pháp xét nghiệm chẩn đoán vi rút viêm gan và nâng cao nhận thức cộng đồng. Ở khu vực châu Á có khoảng 180 triệu người dương tính với HBsAg và 31 triệu người nhiễm HCV [5].

Việt Nam là nước có tỷ lệ mắc HBV cao, có khoảng 8,6 triệu người nhiễm HBV. Tỷ lệ nhiễm HBV mạn tính chiếm khoảng 8,8% ở phụ nữ và 12,3% ở nam giới [6]. Năm 2015, Bộ Y tế Việt Nam đã công bố Kế hoạch hành động Quốc gia về Phòng chống bệnh viêm gan do vi rút giai đoạn 2015-2019, trong đó ước tính tỷ lệ nhiễm HBV là 8-25% và HCV là 2,5-4,1%. Tỷ lệ nhiễm HDV trong số bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính lên tới 10-15% [7].

Vi rút viêm gan B được đặc trưng bởi một chu trình sao chép bộ gen phức tạp dẫn đến tỷ lệ đột biến cao. Tùy thuộc vào vị trí của đột biến trong gen S, vi rút có thể thoát khỏi miễn dịch do vắc-xin, dẫn đến kết quả âm tính giả trong chẩn đoán. Các đột biến trong vùng PreCore/Core dẫn đến giảm hoặc ngừng hoàn toàn việc sản xuất HBeAg [11]. Hiện nay, HBV được chia ra mười nhóm kiểu gen (genotype) từ A - J; các kiểu gen A - D, F, H và I được phân nhỏ thành phân tuýp (sub-genotype) được ký hiệu bằng chữ số Ả Rập. Tất cả HBsAg đều mang vùng quyết định kháng nguyên "a" và một trong các kháng nguyên dưới tuýp (subtype) đặc hiệu d và y hoặc w và r (adw, ayw, adr, ayr...). Hiện nay đã có 9 tuýp huyết thanh (serotypes) của HBV được xác định trên thế giới: ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq+, adr- [8]. Đối với HBV, các kiểu gen khác nhau có thể có chung một tuýp huyết thanh.

Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu cắt ngang để đánh giá tỷ lệ nhiễm viêm gan siêu vi B, C và D và đặc điểm di truyền phân tử của HBV ở đối tượng thanh niên tỉnh Thái Nguyên và Đà Nẵng trong năm 2018.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu huyết thanh thu thập từ 1248 sinh viên khỏe mạnh độ tuổi từ 18 đến 29 tuổi (tuổi trung bình: $20,3 \pm 1,4$) tại Thái Nguyên và Đà Nẵng năm 2018.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Sàng lọc các mẫu dương tính với HBV, HCV, HDV bằng miễn dịch học

Các xét nghiệm huyết thanh học bao gồm: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc tổng số để phát hiện HBV, anti-HCV, anti-HDV để phát hiện HCV và HDV. Các xét nghiệm này được thực hiện trên các bộ sinh phẩm thương mại: Vecto-HBsAg antigen; DS-ELISA-ANTI-HBsAg; DS-ELISA-ANTI-HBc; DS-ELISA-ANTI-HCV; DS-ELISA-ANTI-HDV (hãng Vector Best - LB Nga).

2.2.2. Giải trình tự gen preS/S và giải toàn bộ gen, phân tích cây phát sinh loài

Các đoạn DNA được khuếch đại bằng PCR với các cặp mồi đặc hiệu công bố bởi Zhang Q. trong các nghiên cứu trước đây [9]. Các đoạn mồi được chọn để khuếch đại toàn bộ hệ gen: HBV-DF1 5' 'caactacaaggcctttc-3', HBV-DF3 5' 'cacttcgcttcacacctet-3', HBV-DR2 5' 'agtaagacaggaaatgtga-3'. Sản phẩm PCR được giải trình tự bằng phương pháp Sanger, sử dụng bộ kit BigDye terminator V3.1, trên hệ thống máy ABI3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA). Cây phát sinh loài được xây dựng bằng phương pháp Maximum-Likelihood kết hợp Neighbour-Joining, giá trị bootstrap 1000, kèm theo các trình tự tham chiếu chuẩn từ Cơ sở dữ liệu trực tuyến về vi rút viêm gan. Các phần mềm được sử dụng bao gồm Mega 6.0. và SimPlot 3.5.1.

2.2.3. Phân tích dữ liệu thống kê

Phân tích dữ liệu thống kê được thực hiện bằng STATA phiên bản 14 (Statacorp LLC, Texas, Hoa Kỳ), $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga với mã số 02/2018/VREC.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Tỷ lệ nhiễm HBV, HCV và HDV trên đối tượng nghiên cứu tại hai tỉnh Thái Nguyên, Đà Nẵng

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ phát hiện kháng nguyên HBsAg là 3,5% (44/1248; 95% CI, 2,6-4,7), anti-HBc tổng số là 24,9% (311/1248; 95% CI, 22,6-27,4), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 địa điểm là Thái Nguyên và Đà Nẵng

(bảng 1). Kết quả này của chúng tôi cho thấy tỷ lệ cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Phạm Thị La và cộng sự trên nhóm người 18-30 tuổi, giai đoạn 2003 - 2006 tại tỉnh Thái Nguyên, với HBsAg+ là 2,2% (2003), 0,8% (2004), 0,25% (2006) [10]. Theo nghiên cứu của Trần Thị Thanh Thảo và cộng sự khảo sát trên 866277 người hiến máu tình nguyện, xác định tỷ lệ người hiến máu dương tính với HBsAg là 1,43% giai đoạn 2016-2020 [11]. Như vậy trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ HBsAg+ có xu hướng cao hơn nghiên cứu tương tự trong cùng thời điểm, do đó cần tiến hành thêm các nghiên cứu để làm rõ về sự khác biệt này.

Bảng 1. Tần suất phát hiện marker HBV trên đối tượng tham gia nghiên cứu

Marker HBV	Tổng, n/N	Địa điểm		
		Thái Nguyên, n (%)	Đà Nẵng, n (%)	p
HBsAg	3,5% (44/1248)	2,8 % (19/669)	4,3 % (25/579)	$p=0,1580$
anti-HBs	29,4% (367/1248)	28,1 % (188/669)	30,9 % (179/579)	$p=0,2766$
anti-HBc	24,9% (311/1248)	25,5 % (171/669)	24,2 % (140/579)	$p=0,5738$
anti-HBs + anti-HBc	18,5% (231/1248)	18,2 % (122/669)	18,8 % (109/579)	$p=0,7891$

Nghiên cứu đã phát hiện anti-HBs với tỷ lệ là 29,4% (367/1248; 95% CI, 27,0-32,0) trên tổng số mẫu nghiên cứu, trong khi chỉ có 10,9% (136/1248; 95% CI, 9,3-12,8) sinh ra miễn dịch sau khi tiêm chủng, còn lại 18,5% (231/1248; 95% CI, 16,5-20,8) phát hiện cả anti-HBs và anti-HBc, đây là đặc điểm của miễn dịch sau nhiễm HBV (bảng 1). Phát hiện 3% (37/1248; 95% CI, 2,2-4,1) số mẫu chỉ dương tính với anti-HBc cho biết đang nhiễm HBV thể tiềm ẩn hoặc đã nhiễm trước đây.

Theo số liệu thông tin phỏng vấn, có 23,4% (292/1248; CI 95%, 21,1-25,8) trong số người được khảo sát cho biết có tiêm vắc xin phòng bệnh viêm gan B, tuy nhiên, thông tin tiêm chủng chỉ được ghi lại bằng lời nói mà không cung cấp giấy chứng nhận tiêm chủng. Tại Thái Nguyên, số người cho biết có tiêm vắc xin phòng bệnh viêm gan B cao hơn 4 lần ($n = 233$) so với ở Đà Nẵng ($n = 59$). Trong số nhóm người khai đã tiêm chủng, phát hiện 3,8% (11/292; 95% CI, 2,1-6,6) dương tính với HBsAg và 24,0% (70/292; 95% CI, 19,4-29,2) phát hiện anti-HBc, điều đó cho thấy hoặc họ không rõ về tình trạng tiêm chủng của mình hoặc họ bị nhiễm thể tiềm ẩn. Theo một nghiên cứu cắt ngang của Nguyễn Thị Thùy Linh năm 2020, trong số 2000 sinh viên y khoa năm thứ 5 và thứ 6 (từ 21 đến 30 tuổi) từ tám trường đại học y khoa ở miền Bắc, miền Trung và miền Nam của Việt Nam, cho thấy rằng chỉ có 19,9% số người được khảo sát có mức độ nhận thức tốt về các khả năng ngăn ngừa và kiểm soát sự lây lan của nhiễm HBV [12]. Đồng thời, 83,9% người tham gia cho biết tiền sử đã tiêm vắc-xin mà không có bằng chứng tài liệu, 84,2% đã được xét nghiệm HBsAg, trong đó 4,9% cho kết quả dương tính với HBsAg.

Trong số những người được khảo sát, số nam và nữ lần lượt là 266 (21,3%) và 982 (78,7%) (bảng 2).

Bảng 2. Phân bố đối tượng tham gia nghiên cứu theo giới tính

Tỉnh/ Thành phố	Nam, n (%)	Nữ, n (%)	Tổng
Thái Nguyên	159 (23,8 %)	510 (76,2 %)	669
Đà Nẵng	107 (18,5 %)	472 (81,5 %)	579
Tổng cộng	266 (21,3 %)	982 (78,7 %)	1248
HBsAg	3,8% (10/266)	3,5% (34/982)	3,5% (44/1248)
anti-HBs	30,8% (82/266)	29,0% (285/982)	29,4% (367/1248)
anti-HBc	22,2% (59/266)	25,7% (252/982)	24,9% (311/1248)

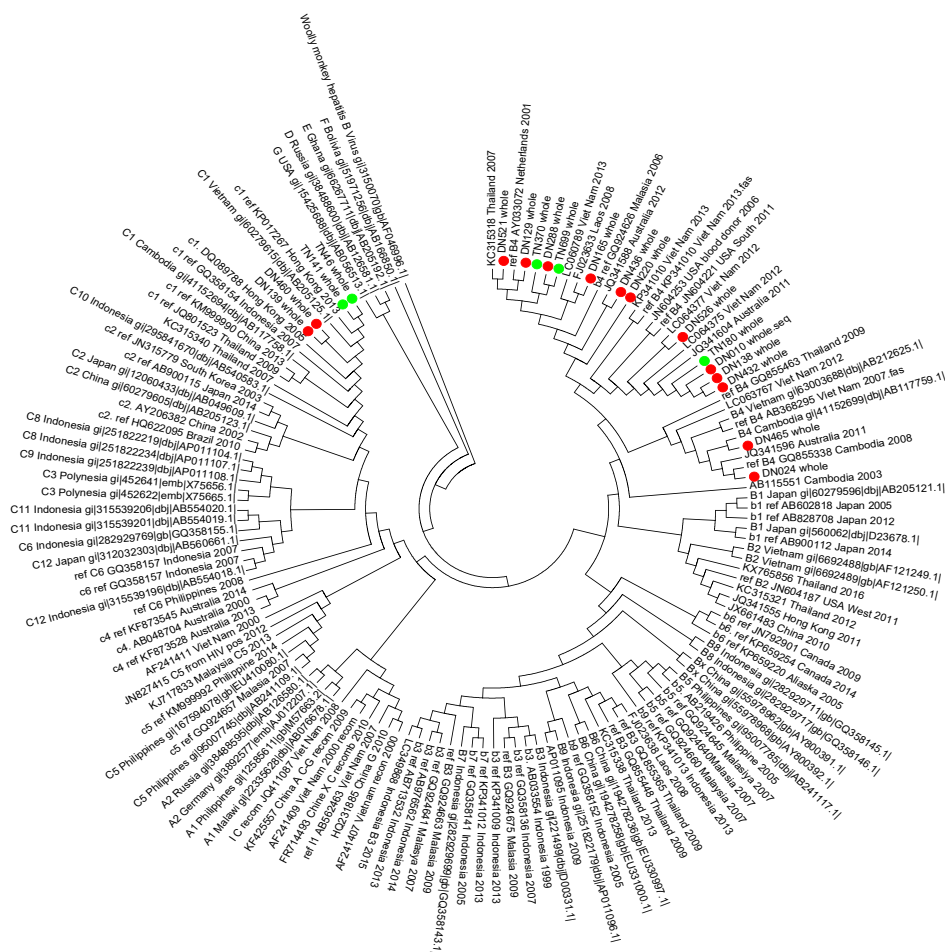
Nghiên cứu tỷ lệ phát hiện HBsAg, anti-HBs và anti-HBc theo giới tính cho thấy tần suất phát hiện kháng nguyên HBsAg ở nam giới là 3,8% (10/266; 95% CI, 2,0-6, 8) và nữ giới là 3,5% (34/982; KTC 95%, 2,5-4,8); Anti-HBs được phát hiện lần lượt ở nam và nữ là 30,8% (82/266; 95% CI, 25,6-36,6) và 29,0% (285/982; 95% CI, 26,3-31,9); anti-HBc phát hiện ở nam là 22,2% (59/266; 95% CI, 17,6-27,6) và 25,7% (252/982; 95% CI, 23,0-28,5) ở nữ. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ các marker HBV theo giới tính ở nhóm tuổi này ($\chi^2 = 0,0543$, $p = 0,8157$; $\chi^2 = 1,3559$, $p = 0,2442$; $\chi^2 = 0,3284$, $p = 0,5666$).

Tỷ lệ phát hiện anti-HCV là 0,4% (5/1248; KTC 95%, 0,2-0,9) trên tổng số mẫu nghiên cứu ở Thái Nguyên là 0,6% (4/669; KTC 95%, 0,2-1,5), ở Đà Nẵng là 0,2% (1/579; KTC 95%, 0,03-1,0), trong khi không phát hiện RNA-HCV. Kết quả này phù hợp với kết quả xét nghiệm sàng lọc tại các cơ sở truyền máu trên toàn quốc của tác giả Nguyễn Chí Tuyển là 0,75% và trên người hiến máu tình nguyện tại Thái Nguyên (2003-2007) của tác giả Phạm Thị La là 0,42% [10, 13], điều này cho thấy tình hình nhiễm bệnh do HCV qua các năm vẫn chưa có sự thay đổi đáng kể.

Theo các nghiên cứu trước đó, tại Việt Nam tỷ lệ phát hiện HDV trên bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính lên tới 10 -15% [7], tuy nhiên ở nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện ca nhiễm HDV nào. Tỷ lệ âm tính với cả 3 marker HBV, HCV và HDV là 64,0% (799/1248; 95% CI, 61,3-66,6).

3.2. Đặc điểm sinh học phân tử của HBV

Kết quả phân tích cây phát sinh loài dựa trên gen vùng preS/S (hình 1) cho thấy có sự lưu hành của hai kiểu gen B (tất cả đều thuộc phân tuýp B4) và C (tất cả đều thuộc phân tuýp C1) tại 2 tỉnh Thái Nguyên và Đà Nẵng. Tỷ lệ HBV thuộc phân tuýp B4 là 78,9%, chỉ có 21,1% là thuộc phân tuýp C1. Kết quả này cũng tương tự với công bố của tác giả Bùi Thị Thanh Thảo năm 2017 với kiểu gen B là 72,6% và kiểu gen C là 27,4%. Từ kết quả cây phát sinh loài của tác giả Junko Matsuo nghiên cứu tại tỉnh Bình Thuận cho thấy có 44 mẫu HBV là phân tuýp B4 (91,7%) và chỉ có 4 mẫu phân tuýp C1 (8,3%). Như vậy, B và C là kiểu gen đặc trưng và chiếm ưu thế ở Việt Nam [14, 15]. Phân tích cây phát sinh loài cho thấy quần thể vi rút HBV thuộc phân tuýp B4 tại Thái Nguyên và Đà Nẵng không có sự đồng nhất, điều này cho thấy chúng có các nguồn lây nhiễm khác nhau và không có sự lây nhiễm HBV giữa những người tham gia nghiên cứu (hình 1).



Ghi chú: Màu đỏ là các chủng phân lập từ Đà Nẵng; Màu xanh các chủng phân lập từ Thái Nguyên.

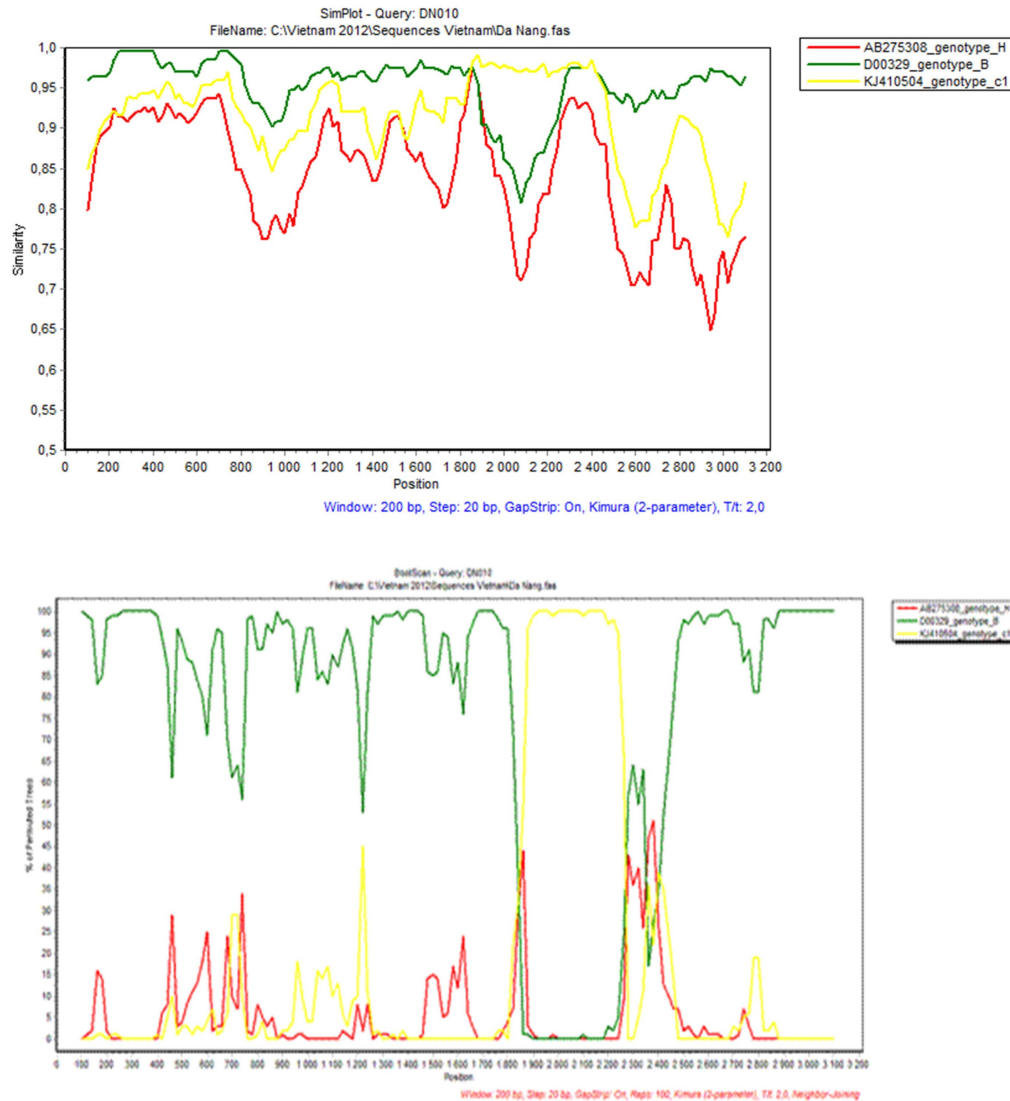
Dựa trên vùng quyết định kháng nguyên “a” của gen S từ 21 mẫu dương tính DNA /HBV đã xác định được ba tuýp huyết thanh: ayw1, adr, adrq- (bảng 3). Tất cả các mẫu phân tuýp B4 thuộc tuýp huyết thanh ayw1, trong khi 4 mẫu phân tuýp C1 thuộc tuýp huyết thanh adr và một mẫu thuộc tuýp huyết thanh adrq-, kết quả này cho thấy quần thể HBV lưu hành trên nhóm sinh viên ở Việt Nam không đồng nhất.

Bảng 3. Đặc điểm vị trí các axit amin trong vùng quyết định huyết thanh “a” trên protein S của 21 mẫu HBV tại Thái Nguyên và Đà Nẵng năm 2018

Typ huyết thanh HBV	Tổng số mẫu HBV	Các vị trí axit amin quan trọng trong vùng quyết định huyết thanh "a" của protein S						
		122	127	140	159	160	177	178
ayw1	16	R	P	T	A	K	V	P
adr	4	K	P	T	A	R	V	P
adrq-	1	K	P	T	A	R	A	P

Tại vùng quyết định kháng nguyên “a” trong vùng preS/S của bộ gen chỉ có 1 mẫu ở Thái Nguyên xác định được đột biến thay thế hiếm gặp G145K thuộc về đột biến liên quan đến trốn miễn dịch vắc-xin (vaccine escape mutation) [17]. Ở Việt Nam các biến thể HBV mang đột biến trốn miễn dịch vắc xin G145R, D144A, G145A đã được xác định trên bệnh nhân viêm gan B mạn tính và bệnh nhân ung thư tế bào gan [18]. Không tìm thấy đột biến bổ sung nào ở vị trí E164 và I195 trên các mẫu nghiên cứu, nhưng có một đột biến ở vùng core promotor T1753C. Trong số 21 mẫu huyết thanh được nghiên cứu không có mẫu nào có sự thay thế axit amin liên quan đến đột biến kháng thuốc, tuy nhiên, có 1 mẫu xuất hiện hai đột biến BCP A1762T và G1762A, một mẫu chỉ có một đột biến A1762T. Tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Thành phố Hồ Chí Minh, trong số các mẫu huyết thanh từ bệnh nhân viêm gan mạn tính có 30,6% mang phân tuýp B4 có đột biến điểm G1896A ở vùng precore và 78,4% mẫu mang phân tuýp C1 có đột biến điểm A1762T và/hoặc G1764T trong vùng core promoter của bộ gen có liên quan đến ung thư tế bào gan [16]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Dũng và cộng sự trên 52 bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính đủ tiêu chuẩn điều trị thuốc kháng vi rút tại bệnh viện Bạch Mai cho thấy đột biến PC/BCP thường gặp nhất gồm BCP A1762T/ G1764A và PC G1896A có tỷ lệ xuất hiện lần lượt là 40,1% và 32,7%. Đột biến PC/BCP có liên quan với kiểu gen HBV, đột biến PC G1896A xuất hiện nhiều ở kiểu gen B (35,7%), đột biến BCP A1762T/G1764A gặp nhiều ở kiểu gen C (87,5%). Đột biến PC/BCP làm ảnh hưởng tới tổng hợp HBeAg, tỷ lệ đột biến cao (57,9%) ở nhóm bệnh nhân có xét nghiệm HBeAg (-). Đột biến PC G1896A có thể ức chế quá trình nhân lên của vi rút, tải lượng ADN HBV ở bệnh nhân có đột biến thấp hơn chủng vi rút tự nhiên [19].

Nghiên cứu đã tiến hành giải trình tự toàn bộ hệ gen HBV của 19 mẫu với kích thước 3215 bp. Trình tự gen được phân tích bằng phần mềm SimPlot 3.5.1 cho thấy có 15 (78,9%) trong số 19 mẫu thuộc phân tuýp B4 nằm trên vùng preS/S có sự tái tổ hợp trong vùng preC/C thuộc kiểu gen C (hình 2). Nghiên cứu của tác giả Junko Matsuo tại tỉnh Bình Thuận đã xác định được các biến thể HBV tái tổ hợp tương tự B4/C, trong số đó có 13,6% đột biến vùng promotor G1613A và 6,3% đột biến chèn đoạn ins1673-1697 vùng gen X [15].



Hình 2. Phân tích mẫu HBV DN010 thu thập từ Đà Nẵng bằng phần mềm SimPlot

Ghi chú: Kiểu gen của thể hệ bố mẹ được biểu thị bằng kiểu gen B và kiểu gen C1. Kiểu gen H của HBV được sử dụng như một nhóm ngoài. Độ tin cậy của Bootstrapping trên 1000 bản sao.

4. KẾT LUẬN

- Nghiên cứu đã phát hiện tỷ lệ kháng nguyên HBsAg là 3,5% và anti-HBc tổng số là 24,9%, tỷ lệ phát hiện anti-HCV là 0,4%.

- Phân tích cây phát sinh loài cho thấy có sự lưu hành của hai kiểu gen B và C. Tỷ lệ HBV thuộc phân tuýp B4 là 78,9%, chỉ có 21,1% là thuộc phân tuýp C1. Phát hiện 15/19 mẫu HBV mang tái tổ hợp B4/C. Có 1 mẫu ở Thái Nguyên xác định được đột biến trốn vắc xin G145K, 1 mẫu xuất hiện đột biến vùng core promotor A1762T và G1764A và 1 mẫu chỉ có một đột biến A1762T.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization, *Hepatitis B*, Fact sheet 24 June 2022; <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (дата обращения: 16.07.2022).
2. World Health Organization, *Hepatitis D*, Fact sheet 24 June 2022; <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> (дата бращения: 16.07.2022).
3. World Health Organization, *Global hepatitis report*, 2017; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1> (дата обращения: 16.07.2022).
4. Резолюция Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций A/RES/70/1 - Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 г; http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E.
5. Polaris Observatory HCV Collaborators, *Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study*, Lancet Gastroenterol. Hepatol., 2017, **2**:161-76
6. Flower B., Du Hong D., Vu Thi Kim H., Pham Minh K., B. Geskus R., Day J., S. Cooke G., *Seroprevalence of Hepatitis B, C and D in Vietnam: A systematic review and meta-analysis*, Lancet Reg. Health. West. Pac., 2022, **24**:100468.
7. Binh M. T., Hoan N. X., Van Tong H., Giang D. P., Sy B. T., Toan N. L., Song L. H., Bang M. H., Wedemeyer H., Meyer C. G., Kremsner P. G., Bock C. T., Velavan T. P., *HDV infection rates in northern Vietnam*, Sci. Rep., 2018, **8**(1):8047.
8. Vietnam Ministry of Health, *The national action plan for viral hepatitis prevention and control 2015-2019*, 2015; <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyết-dinh-739-QĐ-BYT-2015-phòng-chống-bệnh-viêm-gan-vi-rút-2015-2019-269703.aspx>.
9. Kramvis A., *Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus*, Intervirology, 2014, **57**(3-4):141-150.
10. Zhang Q., Wu G., Richards E., Jia S., Zeng C., *Universal primers for HBV genome DNA amplification across subtypes: a case study for designing more effective viral primers*, Virol. J., 2007, **4**:92.

11. Phạm Thị La, Vũ Bích Vân, *Nghiên cứu tình hình nhiễm HBV, HCV, HIV, giang mai ở người hiến máu tình nguyện tại Thái Nguyên (2003-6/2007)*, Tạp chí Khoa học và Công nghệ, 2009, **85**(09):105-110.
12. Trần Thị Thanh Thảo, *Khảo sát tỉ lệ nhiễm HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV ở người hiến máu tình nguyện tại Bệnh viện truyền máu huyết học*; <https://bthh.org.vn/69/khao-sat-ti-le-nhiem-hbsag-kt-hcv-kn-kt-hiv-o-nguoi-hien-mau-tinh-nguyen-tai-bv-tmhh-71031.html>.
13. Thi Thuy Linh Nguyen, Thi Thanh Hang Pham, Samuel So, Thi Hai Van Hoang, Thi To Uyen Nguyen, Thanh Binh Ngo, Minh Phuong Nguyen, Quang Hung Thai, Ngoc Khoi Nguyen, Thi Quynh Anh Le Ho, Quang Phuc Tran and Minh Khue Pham, *Knowledge, attitudes and practices toward Hepatitis B virus infection among students of medicine in Vietnam*, Int. J. Environ. Res. Public Health, 2021, **18**:7081.
14. Nguyễn Chí Tuyên, Nguyễn Anh Trí, *Kết quả sơ bộ tình hình thu gom máu và xét nghiệm sàng lọc các bệnh nhiễm trùng qua đường truyền máu tại các cơ sở truyền máu trong toàn quốc và tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 1994 đến tháng 6/2004*. Y học thực hành, 2004, **497**:173-174.
15. Bui T. T. T., Tran T. T., Nghiem M. N., Rahman P., Tran T. T. T., Dinh M. N. H., Le M. H., Nguyen V. V. C., Thwaites G., Rahman M., *Molecular characterization of hepatitis B virus in Vietnam*, BMC Infect. Dis., 2017, **17**(1):601.
16. Matsuo J., Do S. H., Yamamoto C., Nagashima S., Chuon C., Katayama K., Takahashi K., Tanaka J., *Clustering infection of hepatitis B virus genotype B4 among residents in Vietnam, and its genomic characters both intra- and extra-family*, PLoS One, 2017, **12**(7):e0177248.
17. Hoan N. X., Hoechel M., Tomazatos A., Anh C. X., Pallerla S. R., Linh L. T. K., Binh M. T., Sy B. T., Toan N. L., Wedemeyer H., Bock C. T., Kremsner P. G., Meyer C. G., Song L. H., Velavan T. P., *Predominance of HBV Genotype B and HDV genotype 1 in vietnamese patients with chronic hepatitis*, Viruses, 2021, **2013**(2):346.
18. Lazarevic I., Banko A., Miljanovic D., Cupic M., *Immune-escape hepatitis B virus mutations associated with viral reactivation upon immunosuppression*, Viruses, 2019, **11**(9):778.
19. Tong M. J., Blatt L. M., Kao J. H., Cheng J. T., Corey W. G., *Precore/basal core promoter mutants and hepatitis B viral DNA levels as predictors for liver deaths and hepatocellular carcinoma*, World. J. Gastroenterol, 2006, **12**(41):6620-6626.
20. Nguyễn Văn Dũng, Bùi Thị Lan Anh, Nguyễn Thùy Linh, Trịnh Thị Ngọc, Nguyễn Thị Lan Anh, *Nghiên cứu đột biến vùng gen precore/core vi rút HBV trên bệnh nhân viêm gan B mạn tính tại bệnh viện Bạch Mai*, Tạp chí Y học dự phòng, 2013, Tập XXIII, **7**(143):19-29.

SUMMARY

INVESTIGATION OF HBV, HCV, HDV INFECTION PREVALENCE AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF HBV AMONG YOUNG ADULTS IN THAI NGUYEN, DA NANG IN VIETNAM

Hepatitis B (HBV), C (HCV), and D (HDV) are common infectious diseases that cause serious health consequences and lead to death due to dangerous complications such as acute liver failure, cirrhosis, and liver cancer. According to The World Health Organization estimates, there were about 354 cases of chronic HBV and HCV infection in 2019. Vietnam is a country that has high rates of HBV infection and an estimated 8.6 million people are infected with HBV. In this study, we identified the prevalence rates of HBV, HCV, and HDV in 1248 serum samples collected from healthy among young adults aged 18 to 29 years old (mean age: $20.3 \pm 1, 4$) in Thai Nguyen and Da Nang in 2018 by ELISA. We also identified the HBV genotype in HBV-DNA-positive samples, sequenced the preS/S gene, and analyzed the phylogenetic tree. The study result showed that the detection rate of HBsAg antigen is 3.5% and total anti-HBc is 24.9%, the detection rate of anti-HCV is low and the anti-HDV is not decided in the cohort of (18-29 years old) young adults in Thai Nguyen and Da Nang. The phylogenetic analysis showed there is a circulating of genotype B and genotype C. The rate of HBV belonging to the B4 subtype is 78.9% and belonging to the C1 subtype is only 21.1%. 15/19 samples of recombinant HBV detected is the genotype B4/C. The rare mutant G145K belonging to a vaccine escape mutation is identified in one of the HBV samples in Thai Nguyen; the core promoter double mutation A1762T/G1762A are identified in one of the HBV sample; and only one mutation A1762T is identified in one of the HBV sample.

Keywords: HBV, HCV, HDV, HbsAg, anti-HBs, anti-HBc, genotype, sequencing, viêm gan.

Nhận bài ngày 10 tháng 8 năm 2022

Phản biện xong ngày 19 tháng 10 năm 2022

Hoàn thiện ngày 19 tháng 11 năm 2022

⁽¹⁾ Viện Pasteur Xanh Pe-téc-bua, Liên bang Nga

⁽²⁾ Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga, Việt Nam

⁽³⁾ Trường Đại học Tổng hợp Xanh Pe-téc-bua, Liên bang Nga

⁽⁴⁾ Trung tâm Nghiên cứu y học quốc gia Almazov, Xanh Pe-téc-bua, Liên bang Nga

Corresponding: O. V. Kalinina

Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia

Mobile phone: 892.1746.3907; Email: olgakalinina@mail.ru