

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

DƯƠNG THỊ HIỂN

**MỘT SỐ CĂN NGUYÊN VI RÚT
GÂY HỘI CHỨNG VIÊM NÃO CẤP TẠI TỈNH
BẮC GIANG, 2004-2017**

Chuyên ngành: Vi sinh y học
Mã số : 62.72.01.15

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS. Phan Thị Ngà**
- 2. TS. Viên Quang Mai**

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án Tiến sĩ cấp Viện theo Quyết định số /QĐ-VSDTTU ngày / / 2020, tổ chức tại

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG
vào hồi giờ 00, ngày tháng năm 2020

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia
2. Thư viện Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung Ương

**DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Dương Thị Hiền, Đặng Thanh Minh, Đỗ Phương Loan, Bùi Minh Trang, Nguyễn Thành Luân, Phan Thị Ngà, Viên Quang Mai, (2018), “*Xác định một số căn nguyên vi rút Arbo, vi rút đường ruột và vi rút Herpes gây hội chứng viêm não cấp tại Bắc Giang, 2004-2017*”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 28(6): 9-17.
2. Dương Thị Hiền, Đỗ Phương Loan, Nguyễn Thành Luân, Bùi Minh Trang, Phan Thị Ngà, (2018), “*Một số đặc điểm phân tử của vi rút viêm não Nhật Bản tại tỉnh Bắc Giang, 2004-2017*”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 28(7): 105-114.
3. Dương Thị Hiền, Đỗ Phương Loan, Phạm Hồng Quỳnh Anh, Bùi Minh Trang, Phan Thị Ngà, (2019), “*Một số đặc điểm dịch tễ và phân tử của vi rút đường ruột gây hội chứng viêm não cấp tại tỉnh Bắc Giang, 2004-2017*”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 29(3): 9-17.

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TỪ VIẾT TẮT	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
Arbo	Arthropodborne	Mang bởi côn trùng tiết túc
ADN	Deoxyribonucleic acid	Axit Deoxyribonuclêic
ARN	Ribonucleic acid	Axit ribonucleic
BAV	Banna virus	Vi rút Banna
cDNA	Complement DNA	ADN bổ sung
DNT	Cerebrospinal fluid	Dịch não tủy
ELISA	Enzyme Linked Immunorbent assay	Thử nghiệm miễn dịch gắn enzyme
HCVNC	Acute Encephalitis Syndrome	Hội chứng viêm não cấp
HSV	Herpes simplex virus	Vi rút Hec-pec
MAC-ELISA	IgM Antibody Capture ELISA	Kỹ thuật ELISA tóm bắt IgM
NDiV	Nidovirus	Vi rút Nam Định
p	Probability	Xác suất
RT-PCR	Reverse transcriptaze polymerase chain reaction	Phản ứng chuỗi phiên mã ngược
VNNB	Japanese Encephalitis Virus	Viêm não Nhật Bản
VRĐR	Enterovirus	Vi rút đường ruột
WHO-TCYTTG	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng viêm não cấp (HCVNC) do vi rút là vấn đề y tế công cộng trên toàn thế giới do bệnh có tỷ lệ tử vong cao (10-20%), hoặc để lại một trong số các di chứng thần kinh nặng nề, là gánh nặng cho gia đình và xã hội. Trên thế giới, tỷ lệ hiện mắc của HCVNC do vi rút từ 3,5-7,4/100.000 dân, bệnh gặp ở mọi lứa tuổi nhưng cao hơn ở trẻ em. Tại Việt Nam, HCVNC do vi rút VNNB được ghi nhận ở hầu khắp các vùng nông thôn đồng bằng hoặc miền núi, là tác nhân hàng đầu gây HCVNC cho trẻ em Việt Nam. Ngoài căn nguyên VNNB gây HCVNC, một số tác nhân vi rút khác gây HCVNC cũng đã được phát hiện ở Việt Nam như vi rút đường ruột ECHO 30, vi rút Banna (BAV), vi rút Nam Định (NDiV) và vi rút herpes.

Bắc Giang là một tỉnh miền núi phía Bắc. Năm 1999, có vụ dịch viêm não lớn xảy ra với số mắc là 203 trường hợp, tử vong trên 30%, căn nguyên do vi rút VNNB được xác định là 33,3%, số còn lại không rõ nguyên nhân. Từ năm 2000, vắc xin phòng bệnh VNNB cho trẻ em ở tỉnh Bắc Giang đã được tăng cường sử dụng, nhưng giám sát thấy các trường hợp HCVNC vẫn còn là một vấn đề y tế cần quan tâm. Để góp phần vào việc giám sát, chẩn đoán, điều trị và dự phòng HCVNC, nghiên cứu "**Một số căn nguyên vi rút gây hội chứng viêm não cấp tại Bắc Giang, 2004-2017**" được thực hiện với hai mục tiêu:

1. Xác định một số căn nguyên vi rút Arbo, vi rút đường ruột và vi rút herpes gây hội chứng viêm não cấp tại Bắc Giang, 2004-2017.

2. Mô tả một số đặc điểm sinh học phân tử vi rút viêm não Nhật Bản, vi rút đường ruột gây hội chứng viêm não cấp tại Bắc Giang, 2004-2017.

Ý NGHĨA THỰC TIỄN VÀ ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- **Tính mới:** Đây là nghiên cứu đầu tiên về đặc điểm dịch tễ học, vi rút học, sinh học phân tử của một số căn nguyên vi rút gây HCVNC tại tỉnh Bắc Giang.
- **Tính ứng dụng:** Nghiên cứu cung cấp các số liệu cho khoa học ở Việt Nam và trên thế giới về tỷ lệ mắc, đặc điểm dịch tễ và đặc điểm phân tử một số vi rút gây HCVNC. Kết quả nghiên cứu có ứng dụng trong việc giám sát, chẩn đoán, phòng chống HCVNC do vi rút, có ý nghĩa trong việc giảng dạy cũng như nghiên cứu.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dài 137 trang (không kể tài liệu tham khảo và phụ lục), gồm 4 chương, 21 bảng, 30 hình, 1 ảnh. Đặt vấn đề 2 trang; Chương 1: Tổng quan (39 trang); Chương 2: Đối tượng, vật liệu và phương pháp nghiên cứu (19 trang); Chương 3: Kết quả nghiên cứu (38 trang); Chương 4: Bàn luận (34 trang); Kết luận (2 trang); Kiến nghị (1 trang); Danh mục các công trình đã công bố (1 trang). Tài liệu tham khảo: 140 tài liệu tham khảo; 12 phụ lục.

Chương I. TỔNG QUAN

1.1. Đặc điểm hội chứng viêm não cấp

1.1.1. Hội chứng viêm não cấp trên thế giới

HCVNC thường gây ra tình trạng bệnh cảnh lâm sàng nặng nề, thời gian nằm viện thường kéo dài, sử dụng nhiều kỹ thuật chẩn đoán và biện pháp điều trị tốn kém nhưng vẫn có thể để lại nhiều di chứng nặng nề, thậm chí tử vong. Đối với các ca bệnh HCVNC không xác định được căn nguyên trực tiếp từ tổ chức não mà thường xác định tác nhân gây bệnh qua xét nghiệm phát hiện kháng nguyên, kháng thể, dấu ấn vi rút hoặc vật liệu di truyền của vi rút... từ mẫu dịch não tủy, máu hoặc các bệnh phẩm lấy từ các vị trí ngoài hệ thống thần kinh trung ương. Trong một nghiên cứu phân tích của Jmor và cộng sự năm 2008

tập hợp từ 87 nghiên cứu về HCVNC trên toàn thế giới cho thấy ở các nước phương Tây tỷ lệ mắc HCVNC trong những năm gần đây trung bình là 7,4/100.000 dân. Tỷ lệ mắc HCVNC ở trẻ em là 10,5 đến 13,8/100.000 trẻ; tỷ lệ này trên người trưởng thành là khoảng 2,2/100.000 dân.

1.1.2. Hội chứng viêm não cấp ở Việt Nam

Tại Việt Nam, HCVNC được nghiên cứu từ thế kỷ 20, trong đó VNNB được biết từ năm 1952 theo công bố của hai tác giả người Pháp là Puyuelo H và Prévot M. Năm 1953 hai tác giả người Pháp này đã có một báo cáo về 98 trường hợp VNNB trong quân đội viễn chinh Pháp ở miền Bắc Việt Nam. Giám sát HCVNC nghi ngờ do vi rút là cơ sở để chẩn đoán/giám sát bệnh VNNB. Kết quả giám sát trong nhiều năm cho thấy với các khoảng thời gian khác nhau, tỷ lệ mắc VNNB có sự thay đổi do tác động của vắc xin phòng bệnh. Cụ thể, tỷ lệ mắc VNNB hàng năm dao động trong khoảng 4,16-4,78/100.000 dân (1994-1996); 2,57-4,16/100.000 dân (1996-2000) và 2,75-2,82/100.000 dân (2001-2004).

1.1.3. Hội chứng viêm não cấp ở Bắc Giang

Bắc Giang là một tỉnh miền núi phía Bắc, có địa hình đồng bằng, trung du xen lẫn với vùng đồi, núi; Về nông nghiệp chủ yếu chăn nuôi lợn, trồng lúa nước cũng như phát triển nhiều loại cây ăn quả khác. HCVNC do vi rút luôn là vấn đề sức khỏe nổi trội của tỉnh Bắc Giang trong nhóm các bệnh truyền nhiễm được ghi nhận nhiều năm qua. Tại Bắc Giang tỷ lệ mắc HCVNC giai đoạn 1995-1999 là 12,5/100.000 dân, năm 2000-2004 là 7,44/100.000 dân. Những nghiên cứu liên quan đến việc phát hiện các tác nhân gây HCVNC ở Bắc Giang được đề cập sau vụ dịch viêm não cấp năm 1999 có 203 trường hợp mắc, tỷ lệ tử vong/mắc là 32,5%, căn nguyên vi rút VNNB được xác định là 33,3%, số còn lại không rõ căn nguyên. Để khống chế số mắc và số tử vong do HCVNC ở Bắc Giang, vắc xin VNNB đã được tăng cường sử dụng để phòng bệnh cho trẻ em từ 1-5 tuổi trong toàn tỉnh từ 2000. Nhưng số các trường hợp HCVNC nghi ngờ do vi rút không giảm nhiều, các vụ

dịch vẫn xảy ra mang tính chất chu kỳ 2-3 năm (1999, 2001, 2004). Ngoài tác nhân vi rút VNNB gây HCVNC, những tác nhân vi rút khác gây HCVNC chưa được nghiên cứu một cách hệ thống, nên rất cần có một nghiên cứu tổng thể để xác định các tác nhân gây bệnh, là cơ sở khoa học để định hướng cho việc dự phòng bệnh được hiệu quả.

1.2. Phân loại căn nguyên vi rút gây hội chứng viêm não cấp

(1) *Nhóm vi rút lây truyền theo đường tiêu hóa hô hấp* như một số vi rút đường ruột (VRĐR) nhóm Entero-Picorna: Vi rút Nipah, Coxsackie nhóm B týp 1, 2, 3, 4, 5, 6; vi rút ECHO các týp 2, 5, 6, 7, 9, 14, 16, 30; vi rút Entero các týp 70,71. (2) *Nhóm vi rút lây truyền bởi các côn trùng chôn đốt, tiết tức* như muỗi, ve...: Gồm có vi rút VNNB, vi rút Tây sông Nile, vi rút viêm não ngựa Venezuela, vi rút viêm não ngựa miền Đông, vi rút viêm não ngựa miền Tây, vi rút Banna (BAV). (3) *Nhóm vi rút có thể gây viêm não-màng não cơ hội*: Vi rút Epstein Barr, vi rút herpes simplex (HSV) týp 1 và týp 2, vi rút Varicella Zoster, vi rút Cytomegalo.

1.3. Đặc điểm một số vi rút gây hội chứng viêm não cấp

1.3.1. Vi rút VNNB

Vi rút VNNB thuộc họ *Flaviviridae*, chi *Flavivirus*, vật liệu di truyền là ARN sợi đơn dương có chiều dài xấp xỉ 11kb. Vi rút VNNB là nguyên nhân hàng đầu gây HCVNC ở châu Á, ước tính hàng năm có khoảng 67.900 trường hợp mắc, tỷ lệ tử vong từ 10%-30% và tỷ lệ di chứng thần kinh có thể lên đến 30%-50%.

1.3.2. Vi rút Banna

Vi rút Banna thuộc chi *Seadornavirus*, họ *Reoviridae*, vi rút có vật liệu di truyền là ARN sợi kép gồm có 12 phân đoạn. Vi rút Banna được phân lập được từ dịch não tủy của bệnh nhân có HCVNC và từ máu bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân viêm não ở tỉnh Yunnan, Trung Quốc sau đó cũng phân lập được ở các vùng khác nhau từ bệnh nhân, từ muỗi ở Trung Quốc, Indonesia và Việt Nam.

1.3.3. Vi rút Nam Định

NDiV là thành viên của họ *Mesoniviridea*, vi rút có hình cầu, vật liệu di truyền là sợi đơn dương ARN với kích thước bộ gen 20,192kb. NDiV là một loại vi rút Arbo mới do muỗi truyền, được phân lập từ dịch não tủy của bệnh nhân HCVNC, từ muỗi *Culex quinquefasciatus* và muỗi *Aedes albopictus*. Các nghiên cứu về tỷ lệ mắc, đặc điểm phân bố theo lứa tuổi, địa dư, giới, thời gian...tại Việt Nam và trên thế giới còn nghèo nàn.

1.3.4. Vi rút đường ruột

VRĐR thuộc chi Enterovirus, họ *Picornavirida* gồm bảy loài gây bệnh cho người: *Enterovirus A-D* và *Rhinovirus A-C*. Trong khi A-C thường gây ra bệnh hô hấp nhẹ, còn A-D (EVs) là nguyên nhân quan trọng gây bệnh và tử vong trên thế giới. Tỷ lệ HCVNC do VRĐR khác nhau tùy theo vùng địa lý. Bệnh thường xảy ra vào mùa hè và mùa thu ở các vùng nhiệt đới và ôn đới; Còn ở các nước nhiệt đới và cận nhiệt đới ca bệnh xảy ra quanh năm. Tỷ lệ HCVNC do VRĐR chiếm khoảng 21-22% các trường hợp được xác định ở các vùng địa lý khác nhau.

1.3.5. Vi rút Herpes

Vi rút thuộc họ *Herpesviridae* có dạng hình cầu, đường kính 120-200nm, vật liệu di truyền là sợi ADN kép. Hiện nay, có 8 loại HSV gây bệnh cho người. trong đó có tít 1 dễ gây HCVNC nhất chiếm 90%; HSV-1 gây HCVNC thường có bệnh lý nặng và tỷ lệ tử vong rất cao.

Chương II

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

-Bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng HCVNC nghi ngờ do vi rút theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế và Tổ chức Y tế thế giới.

-Vi rút VNNB, VRĐR phân lập từ DNT bệnh nhân HCVNC.

2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu

- Thời gian thực hiện: 2015-2018

- Lấy mẫu bệnh phẩm, điều tra thông tin bệnh nhân HCVNC được thu thập tại Bệnh viện đa khoa Khu vực Lục Ngạn, Bệnh viện Đa khoa tỉnh và Bệnh viện Sản Nhi của tỉnh Bắc Giang.

- Nghiên cứu vi rút học được thực hiện tại Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Bắc Giang và Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu dịch tễ học mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiến cứu kết hợp với nghiên cứu phân tích trong phòng thí nghiệm.

- Ca bệnh có chẩn đoán lâm sàng HCVNC nghi ngờ do vi rút:

+ Giai đoạn 2004-2014: Hồi cứu phiếu điều tra, lấy toàn bộ bệnh nhân đủ mẫu bệnh phẩm huyết thanh kép và mẫu DNT.

+ Giai đoạn 2015-2017: Tiến cứu, tất cả bệnh nhân được lấy mẫu huyết thanh kép, mẫu DNT làm xét nghiệm

- Chẩn đoán phòng xét nghiệm xác định vi rút VNNB, vi rút Banna, vi rút Nam Định, VRĐR, HSVgây HCVNC.

- Mô tả đặc điểm phân tử vi rút VNNB, VRĐR: Giải trình tự toàn bộ số mẫu dương tính từ chủng phân lập (VRĐR), toàn bộ số mẫu dương tính từ phân lập hoặc/và NS1-ELISA (VNNB), xây dựng cây phát sinh loài.

- Vật liệu và kỹ thuật xét nghiệm trong phòng thí nghiệm:

+ Kỹ thuật MAC-ELISA chẩn đoán VNNB từ huyết thanh hoặc mẫu DNT: Sử dụng bộ sinh phẩm chẩn đoán VNNB xét nghiệm miễn dịch enzym phát hiện IgM (MAC-ELISA), do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

+ Kỹ thuật ELISA IgM gián tiếp phát hiện IgM kháng vi rút Banna vi rút Nam Định từ mẫu DNT: Sử dụng kháng nguyên vi rút Banna, kháng nguyên vi rút Nam Định tinh chế do Viện Y học Nhiệt đới, trường đại học Nagasaki cung cấp để gắn bản cho kỹ thuật ELISA gián tiếp, cộng hợp IgG kháng IgM người của hãng Sigma.

+ Kỹ thuật Realtime RT-PCR phát hiện vật liệu di truyền của VRĐR từ mẫu DNT: Sử dụng bộ sinh phẩm Sacace Enterovirus Real-TM, REF V16-50FRT.

+ Kỹ thuật Realtime PCR phát hiện vật liệu di truyền của HSV từ DNT: Sử dụng bộ sinh phẩm QIAgen Artus HSV-1/2 QS-RGQ kit.

+ Phân lập vi rút trên dòng tế bào C6/36 (VNNB) và tế bào Vero/Rda (VRĐR). Vi rút VNNB được định loại bằng kỹ thuật RT-PCR khuếch đại vùng gen E, thu sản phẩm PCR cho các kỹ thuật tinh sạch sản phẩm và giải trình tự bằng máy Sequencing. VRĐR được định typ, kỹ thuật NGS giải trình tự toàn bộ vùng gen VP1 (866bp) trên máy Illumina Miseq với phương pháp” paired-end”.

+ Số liệu của kết quả nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm tin sinh học như: Phần mềm GraphPad, DNA Star (Lasogene), MEGA 6.0.

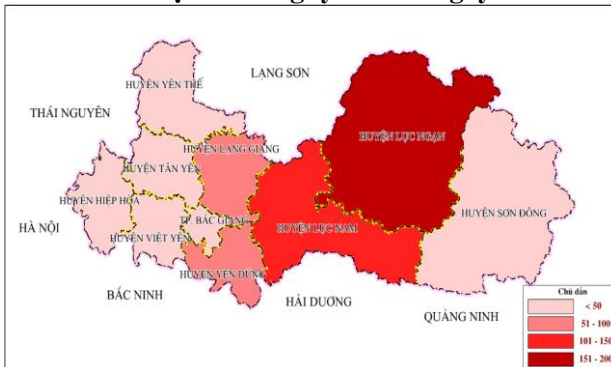
2.6. Xử lý số liệu

Số liệu được làm sạch và nhập vào máy tính và quản lý bằng phần mềm Epidata 3.1. Số liệu được xử lý bằng phần mềm Stata 14.

Chương III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Xác định một số căn nguyên vi rút Arbo, vi rút đường ruột, vi rút Herpes gây hội chứng viêm não cấp tại Bắc Giang, 2004-2017

3.1.1. Chẩn đoán xác định căn nguyên vi rút gây HCVNC



Hình 3.1. Phân bố ca mắc HCVNC tại Bắc Giang, 2004-2017

Trong giai đoạn 2004-2017, HCVNC xuất hiện ở 10/10 huyện, thành phố của tỉnh Bắc Giang với tổng số ca mắc là 594 trường hợp.

Bảng 3.1. Xác định tác nhân vi rút Arbo gây HCVNC bằng kỹ thuật ELISA tại Bắc Giang, 2004-2017

Loại mẫu		VNNB	BAV	NDiV
Dịch não tủy (n=594)	Tổng số mẫu	594	594	594
	Dương tính	97	112	28
	Tỉ lệ dương tính (%)	16,33	18,86	4,71
Huyết thanh I (n=594)	Tổng mẫu	594	-	-
	Dương tính	97	-	-
	Tỉ lệ dương tính (%)	16,33	-	-
Huyết thanh II (n=594)	Tổng mẫu	594	-	-
	Dương tính	120	-	-
	Tỉ lệ dương tính (%)	20,20	-	-

Tỷ lệ xác định dương tính với VNNB là 20,20%, dương tính với vi rút Banna là 18,86%, dương tính với vi rút Nam Định là 4,71%.

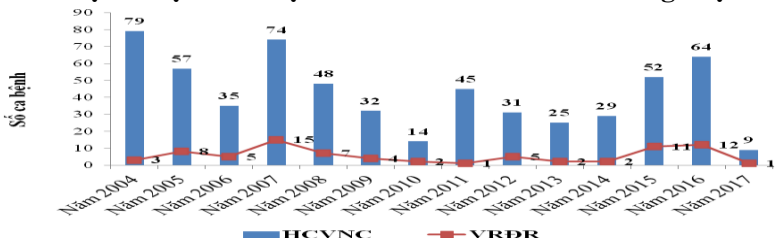
Bảng 3.2. Xác định một số tác nhân vi rút gây HCVNC bằng kỹ thuật sinh học phân tử tại Bắc Giang, 2004-2017

Tác nhân vi rút	Realtime PCR		Realtime RT-PCR		Tỷ lệ dương tính /tổng số (%)
	Số mẫu xét nghiệm	Dương tính	Số mẫu xét nghiệm	Dương tính	
HSV	594	0	-	-	0/594 (0,00)
VRĐR	-	-	594	78	78/594 (13,13)

Tỷ lệ xác định dương tính với VRĐR là 13,13%, chưa phát hiện được trường hợp nào dương tính với cặp môi đặc hiệu các vi rút herpes.

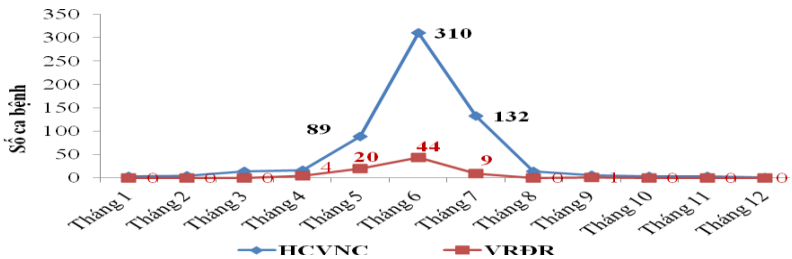
3.1.2. Một số đặc điểm dịch tễ HCVNC do vi rút

3.1.2.1. Một số đặc điểm dịch tễ HCVNC do vi rút đường ruột



Hình 3.4. Phân bố ca bệnh HCVNC do VRĐR theo năm, 2004-2017

Phân bố HCVNC do VRĐR gặp ở tất cả các năm, những năm có ca mắc cao hơn là năm 2007 (15 ca), năm 2016 và năm 2015 (11-12 ca).



Hình 3.5. Phân bố ca bệnh HCVNC do vi rút đường ruột theo tháng, 2004-2017

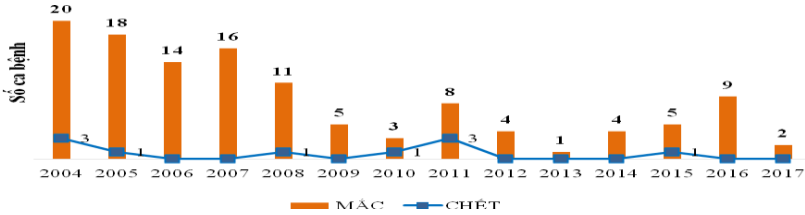
HCVNC do VRĐR xuất hiện từ tháng 4 đến tháng 7 trong năm, số mắc cao trong ba tháng hè chiếm 93,59% (73/78), đỉnh dịch là tháng 6.

Bảng 3.5. Phân bố ca mắc HCVNC do vi rút đường ruột theo nhóm tuổi, 2004-2017

Nhóm tuổi	HCVNC			HCVNC do VRĐR		
	n	%	Mắc/100.000	n	%	Mắc/100.000
<15	464	78,12	8,60	61	78,21	1,13
≥ 15	130	21,88	0,77	17	21,79	0,10
Tổng	594	100	2,67	78	100	0,35

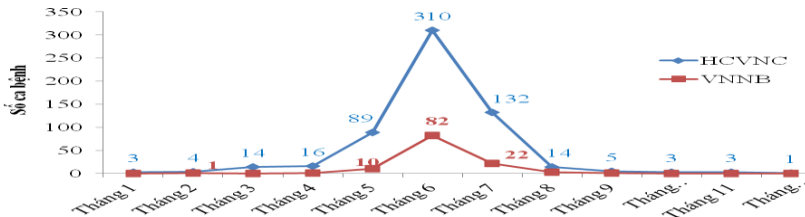
Tỷ lệ mắc tập chung ở nhóm dưới 15 tuổi là 8,6/100.000, cao gấp 11 lần so với nhóm trên 15 tuổi là 0,77/100.000.

3.1.2.2. Một số đặc điểm dịch tễ HCVNC do vi rút VNNB



Hình 3.8. Phân bố ca mắc VNNB theo năm, 2004-2017

VNNB phân bố ở tất cả các năm, trong đó tập trung cao từ 2004-2008 và các năm 2011, năm 2016.



Hình 3.9. Phân bố ca bệnh VNNB theo tháng, 2004-2017

Số ca mắc VNNB xuất hiện từ tháng 2 đến tháng 9 trong năm, trong đó số ca mắc cao tập trung vào các tháng 5-7 chiếm 95%. Riêng tháng 6 số ca mắc cao nhất chiếm 68,33% (82/120).

Bảng 3.8. Phân bố ca bệnh VNNB theo tuổi trung bình mắc VNNB, 2004-2017

Giai đoạn	Tuổi trung bình mắc viêm não Nhật Bản			
	VNNB	Tuổi trung bình	Trung vị	95%CI
2004-2008	79	7,27	6	6 – 9
2009-2013	21	9,76	9	7 – 13

Giai đoạn	Tuổi trung bình mắc viêm não Nhật Bản			
	VNNB	Tuổi trung bình	Trung vị	95%CI
2014-2017	20	10,2	12	7 – 13
Tổng	120	8,20	7,00	7 – 9

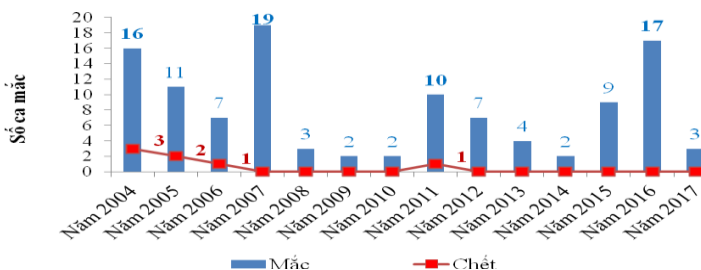
Tuổi trung bình mắc VNNB dựa trên 120 ca bệnh là 8,2 tuổi, tuổi trung bình nằm trong khoảng 7-9 với độ tin cậy 95%. Giai đoạn 2004-2008 tuổi trung bình mắc bệnh là 7,27 thấp hơn giai đoạn 2014-2017 là 10,2 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.9. Phân bố ca bệnh viêm não Nhật Bản theo nhóm tuổi, 2004-2017

Nhóm tuổi	Mắc		Chết		Tỉ lệ Chết /Mắc (%)
	n	%	n	%	
<15	105	87,50	9	90,00	8,57
≥ 15	15	12,50	1	10,00	6,67
Tổng	120	100	10	100	8,33

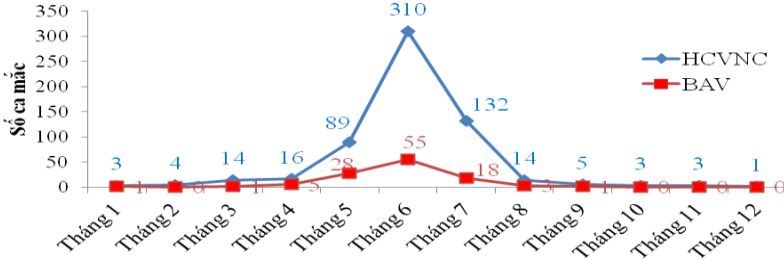
Ca bệnh VNNB gặp ở các nhóm tuổi, nhưng chủ yếu tập trung cao ở nhóm <15 tuổi; Tỷ lệ số mắc ở nhóm tuổi <15 chiếm tới 87,50% còn nhóm ≥ 15 chỉ có 2,50%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.1.2.3. Một số đặc điểm dịch tễ HCVNC do vi rút Banna



Hình 3.16. Phân bố HCVNC do vi rút Banna theo năm, 2004-2017

Viêm não do vi rút Banna gặp ở tất cả các năm, trong tổng số 112 ca HCVNC do vi rút Banna, giai đoạn 2004-2017, số ca mắc cao tập trung ở các năm 2004, 2007, 2011 và 2016.



Hình 3.17. Phân bố HCVNC do vi rút Banna theo tháng, 2004-2017

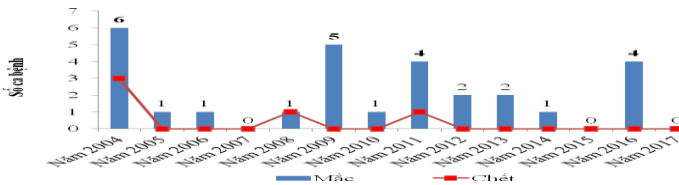
Viêm não do vi rút Banna xuất hiện từ tháng 1 đến tháng 9 trong năm. Số ca mắc tăng dần từ tháng 4 đến tháng 8. Tổng số ca mắc trong ba tháng hè là 90,18%, đỉnh cao nhất là tháng 6 với 49,11%.

Bảng 3.13. Phân bố ca mắc viêm não Banna theo nhóm tuổi, 2004-2017

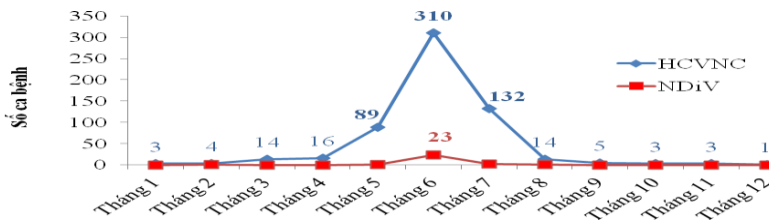
Nhóm tuổi	Mắc		Chết		Tỉ lệ Chết /Mắc (%)
	n	%	n	%	
<15	81	72,32	7	100	8,64
≥ 15	31	27,68	0	0,00	0,00
Tổng	112	100	7	100	6,25

Các trường hợp HCVNC do BAV gặp ở tất cả các nhóm tuổi, nhưng tập trung cao ở nhóm <15 tuổi.

3.1.2.4. Một số đặc điểm dịch tễ HCVNC do vi rút Nam Định



Hình 3.23. Phân bố HCVNC do vi rút Nam Định theo năm, 2004-2017



Hình 3.24. Phân bố HCVNC do vi rút Nam Định theo tháng, 2004-2017

HCVNC được xác định do NDiV thấp, chiếm 4,71%. Trong số 28/594 trường hợp xác định dương tính, số ca mắc tập trung từ tháng 4 - 8 trong năm, cao nhất là tháng 6 chiếm 82,14%.

3.1.2.5. Một số đặc điểm dịch tễ học của viêm não do vi rút xác định
Bảng 3.15. Một số đặc điểm dịch tễ học của viêm não vi rút xác định, 2004-2017

Đặc điểm phân bố viêm não do vi rút xác định		Số mắc (n=302)	Tỷ lệ (%)	Mắc /100.000
Phân bố theo mùa	Xuân	10	3,31	0,05
	Hạ	283	93,71	1,27
	Thu	9	2,98	0,04
	Đông	0	0,00	0,00
Phân bố theo khu vực	Thành phố	21	6,95	1,15
	Trung du	130	43,05	1,06
	Miền Núi	151	50,00	1,86
Phân bố theo giới	Nam	181	59,93	1,65
	Nữ	121	40,07	1,08
Phân bố theo nhóm tuổi	<1 tuổi	14	4,64	3,78
	1-4 tuổi	84	27,81	5,97
	5-9 tuổi	82	27,15	4,84
	10-14 tuổi	57	18,87	2,97
	< 15 tuổi	237	78,48	4,39
	≥ 15 tuổi	65	21,52	0,39

Tỷ lệ mắc viêm não vi rút ở khu vực miền núi cao hơn 1,6 lần so với khu vực trung du và thành phố, tỷ lệ mắc ở nam cao hơn nữ giới, nhóm dưới 15 tuổi mắc cao gấp 11,26 lần so với nhóm trên 15 tuổi.

3.2. Một số đặc điểm phân tử vi rút VNNB, vi rút đường ruột gây HCVNC tại Bắc Giang, 2004-2017

3.2.1. Một số đặc điểm sinh học phân tử của vi rút VNNB



Hình 3.30. Cây phát sinh loài được xây dựng từ trình tự toàn bộ vùng gen E (1917bp) vi rút VNNB GI và GIII tại Bắc Giang, 2004-2017

Trên cây phát sinh loài, xác định 01 chủng vi rút VNNB có ký hiệu 04VN76 phân lập từ bệnh nhân VNNB năm 2004 là GIII, cùng nhóm với các chủng VNNB GIII phân lập ở Việt Nam trước 2004. Các mẫu vi rút VNNB phát hiện từ dịch não tủy (03 mẫu), trong đó 02 mẫu phát hiện năm 2007 có ký hiệu 07CSF215, 07CSF235 và 01 mẫu phát hiện năm 2017 có ký hiệu 17CSF02 đều thuộc GI phân nhóm GI-b.

Bảng 3.18. Độ khác biệt ở mức nucleotide giữa các vi rút VNNB GI và GIII ở Bắc Giang với các chủng vi rút VNNB khác ở Việt Nam và trong khu vực

Genotype	Tiêu chí so sánh	p-distance	Khoảng giá trị
Genotype I	Giữa các vi rút VNNB GI ở Bắc Giang	2,6%	0,6%–3,7%
	Giữa các vi rút VNNB GI ở Bắc Giang và các chủng GI ở Việt Nam	3,5%	0,3%–6,8%
	Giữa các vi rút VNNB GI ở Bắc Giang và các chủng khác trong khu vực	6,1%	1,7%–9,9%
Genotype III	Giữa chủng GIII ở Bắc Giang và các chủng GIII ở Việt Nam	2,5%	0,4%–5,6%

Sự khác biệt về mặt nucleotide giữa các vi rút VNNB GI tại Bắc Giang và các chủng GI khác tại Việt Nam là 3,5%. Kết quả so sánh độ khác biệt ở mức nucleotide giữa các vi rút VNNB GI ở Bắc Giang và các chủng GI-b khác trong khu vực như Thái Lan, Nhật Bản, Cam Pu Chia, Hàn Quốc, Trung Quốc là 6,1%. Sự khác biệt về mặt nucleotide giữa chủng GIII Bắc Giang với các chủng GIII khác của Việt Nam giao động trong khoảng là 2,5%.

Bảng 3.19. Đặc điểm các acid amin thay thế của vi rút VNNB phát hiện ở Bắc Giang so với chủng GI chung (chủng Consensus*)

STT	Vị trí amino acid	Amino acid thay thế		Kiểu thay thế
		Chủng chuẩn	Vi rút VNNB ở Bắc Giang	
1	316	Tyr	Asp	Không bảo tồn
2	328	Ser	Met	Không bảo tồn
3	410	Arg	Cys	Không bảo tồn
4	414	Leu	Ser	Không bảo tồn
5	421	Glu	Gly	Không bảo tồn
6	424	Thr	Ile	Không bảo tồn
7	427	Lys	Ser	Không bảo tồn
8	603	Arg	Ser	Không bảo tồn

Kết quả giải trình tự vùng gen E của vi rút VNNB GI ở Bắc Giang xác định có 8 vị trí thay đổi acid amin với kiểu thay thế không bảo tồn. Phân tích haloptype tại 4 vị trí acid amin tương ứng là 123, 209, 227 và 408 các vi rút VNNB GI phát hiện ở Bắc Giang đều có haloptype là NKSS (Asparagine-Lysine-Serine-Serine).

3.2.2. Một số đặc điểm sinh học phân tử của vi rút đường ruột

Bảng 3.20. Phân bố theo năm của các typ huyết thanh VRDR gây HCVNC, 2004-2017*

Năm	Typ huyết thanh				
	E4	E6	E30	E33	Tổng
2006		1	1		2
2009	1				1
2010			1		1
2012		4	1	2	7
2013			2		2
2014			1		1
2015			1		1
Tổng	1 (6,7%)	5 (33,3%)	7 (46,7%)	2 (13,3%)	15 (100%)

Trong số 78 mẫu xác định dương tính là VRĐR bằng kỹ thuật sinh học phân tử, chỉ có 15/78 chủng phân lập trên tế bào RDa (19,2%) và được xác định được typ huyết thanh dựa trên toàn bộ vùng gen VP1.

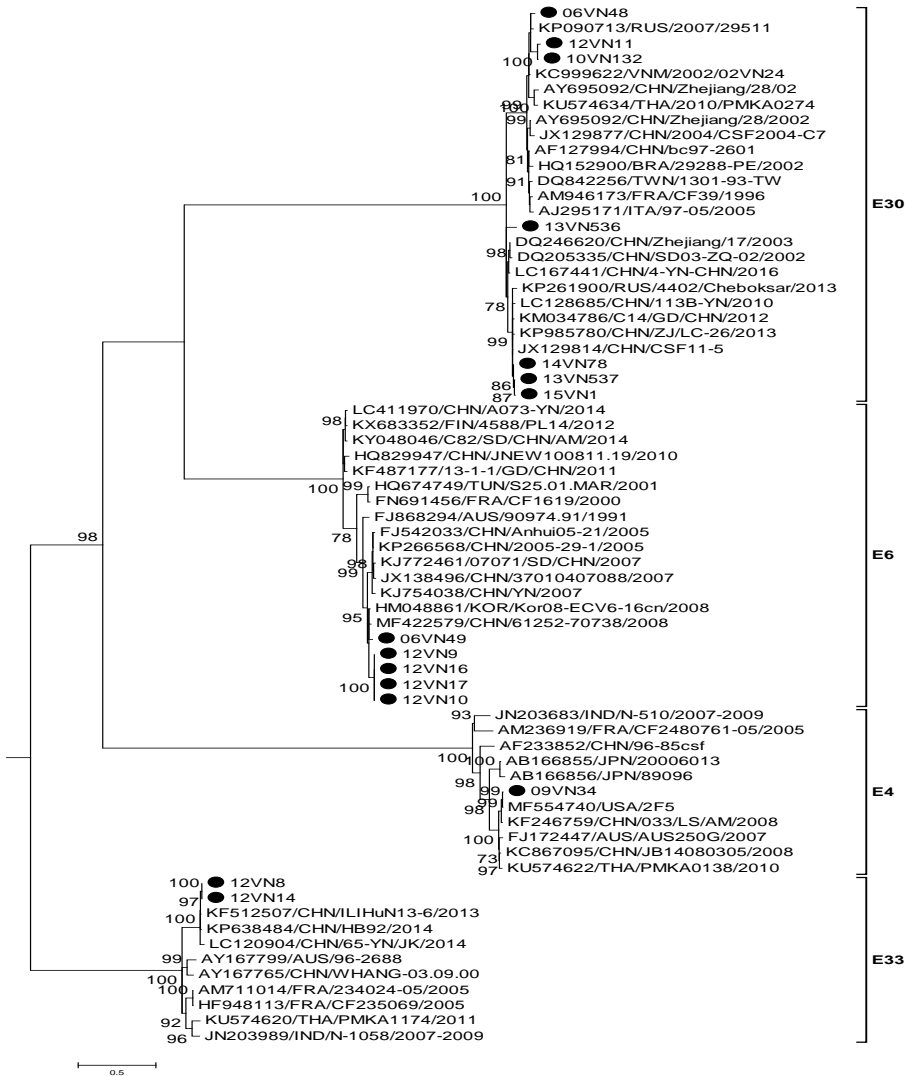
Bảng 3.21. Độ khác biệt ở mức độ nucleotide giữa các VRĐR ở Bắc Giang và với các chủng khác trong cùng một typ huyết thanh

Kiểu gen	Chủng	Độ tương đồng ở mức nucleotide (%)	Khoảng dao động (%-%)
E30	Nhóm 1 Bắc Giang	94,1	92,8- 97,9
	Phân nhóm 1 – nước khác	91,6	89,0-95,8
	Phân nhóm 2 Bắc Giang	94,7	89,8-99,4
	Phân nhóm 2 – nước khác	95,0	88,8-99,2
	Các chủng tại Bắc Giang	86,1	83,2- 99,4
E6	Các chủng tại Bắc Giang	97,6	94,0-100,0
	Bắc Giang – nước khác	89,9	85,5-97,0
E33	Các chủng tại Bắc Giang	100	-
	Bắc Giang – nước khác	85,3	83,3-98,7
E4	Bắc Giang – nước khác	87,2	79,7-98,3

Trên cây phát sinh loài, các chủng E30 phát hiện tại Bắc Giang trong nghiên cứu này chia thành hai phân nhóm với độ tương đồng giữa hai nhóm là 86,1%. Các chủng E6 phát hiện trong nghiên cứu này có độ tương đồng ở mức nucleotide là 97,6%.

Cả hai chủng E33 của Bắc Giang cùng phát hiện được năm 2012 có độ tương đồng tuyệt đối ở vùng gen VP1 (100%). Khi so sánh trên Genbank, chúng có độ tương đồng cao nhất với các chủng tại Trung Quốc, Thái Lan với độ tương đồng là 85,3%.

Trong cơ sở dữ liệu của ngân hàng gen, các chủng có typ huyết thanh E4 được công bố, chủ yếu từ Trung Quốc, Thái Lan, Úc, Mỹ, Pháp và Nhật Bản. Trong nghiên cứu này, lần đầu tiên phát hiện E4, có độ tương đồng ở mức nucleotide với chủng E4 ở các nước là 87,2%.



Hình 3.32. Cây phát sinh loài vùng gen VP1(866bp) vi rút đường ruột tại Bắc Giang, 2004 - 2017.
(Các chủng được đánh dấu tròn đen (●) là các chủng phát hiện tại Bắc Giang trong giai đoạn 2004–2017 trong nghiên cứu này)

Chương IV. BÀN LUẬN

4.1. Xác định một số căn nguyên vi rút Arbo, vi rút đường ruột, vi rút Herpes gây hội chứng viêm não cấp tại Bắc Giang, 2004-2017

4.1.1 Chẩn đoán xác định căn nguyên vi rút gây HCVNC

Trong tổng số 594 ca bệnh HCVNC tại Bắc Giang giai đoạn 2004-2017 đã xác định được 50,84% trường hợp bị HCNC do 1 trong số 4 tác nhân vi rút, đó là vi rút đường ruột, vi rút VNNB, vi rút Banna và vi rút Nam Định. Trong nghiên cứu này, không phát hiện được trường hợp nào bị HCVNC do các vi rút herpes. Số ca phát hiện được ít nhất một nguyên nhân trên tổng số ca mắc HCVNC là 302/594 (50,84%). Tỷ lệ phát hiện được căn nguyên vi rút gây HCVNC trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới và tại miền Nam Việt Nam, tỷ lệ phát hiện được tác nhân trong khoảng 30-60%.

4.1.2. Một số đặc điểm HCVNC do vi rút

4.1.2.1. Một số đặc điểm HCVNC do vi rút đường ruột

Nghiên cứu tại Bắc Giang xác định tỷ lệ HCVNC do VRĐR ruột chiếm 13,13% (78/594). Tỷ lệ xác định HCVNC do vi rút đường ruột khác nhau tùy theo vùng địa lý, kết quả nghiên cứu xác định căn nguyên HCVNC do vi rút đường ruột tại miền Trung giai đoạn 2015-2017 (11,2%), miền Nam Việt Nam giai đoạn 1996–2008 (9,3%), tại Sơn La năm 2015 (2,3%). Sự khác nhau về tỷ lệ theo vùng địa lý cũng đã được khẳng định trong kết quả nghiên cứu tại một số quốc gia trên thế giới, HCVNC do VRĐR tại Mỹ giai đoạn 2011-2014 (51,6%), tại Anh giai đoạn 2004-2013 (29%-52%), tại Trung Quốc giai đoạn 2013-2016 (22,1%; Jinan) giai đoạn 2014-2017 (46,79%; ZheJiang).

4.1.2.2. Một số đặc điểm HCVNC do vi rút viêm não Nhật Bản

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ xác định căn nguyên vi rút VNNB gây HCVNC là 20,20%. So sánh tỷ lệ mắc VNNB tại Bắc Giang giai đoạn 2004-2017 với giai đoạn trước có sự thay đổi theo xu hướng giảm dần. Tuổi trung bình ca bệnh VNNB giai đoạn 2004-2008 (7,27) thấp hơn giai đoạn

2009-2013 (9,76) và giai đoạn 2014-2017 (10,2). Như vậy, có sự dịch chuyển nhóm tuổi mắc VNNB tại Bắc Giang theo chiều hướng tuổi mắc VNNB cao hơn những năm trước đây. Hầu hết các ca bệnh VNNB do chưa được tiêm vắc-xin phòng bệnh (64,17%), hoặc tiêm không đầy đủ (35,83%). Cho thấy, cần tăng cường công tác truyền thông về việc thực hiện sử dụng vắc xin phòng bệnh VNNB đầy đủ và tuân thủ tiêm nhắc lại theo hướng dẫn của nhà sản xuất để tăng cường miễn dịch đảm bảo hiệu quả phòng bệnh VNNB.

4.1.2.3. Một số đặc HCVNC do vi rút Banna

HCVNC do vi rút Banna là căn nguyên thứ hai sau VNNB gây HCVNC tại Bắc Giang. Trong số các trường hợp xác định dương tính, nhóm có tỷ lệ số mắc cao là nhóm >15 tuổi. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Hoàng Minh Đức về sự phân bố theo nhóm tuổi của HCVNC do vi rút Banna. Tuy nhiên, khi phân tích tỷ lệ mắc trên 100.000 dân theo nhóm tuổi, cho thấy tỷ lệ mắc cao gặp ở nhóm <10 tuổi, tỷ lệ mắc thấp nhất ở nhóm trên 15 tuổi, kết quả này phù hợp với đặc điểm chung HCVNC do vi rút Arbo, gặp chủ yếu ở nhóm <15 tuổi.

4.1.2.4. Một số đặc HCVNC do vi rút Nam Định

Tỷ lệ xác định dương tính NDIV là 4,71%, số ca mắc rải rác ở các năm 2004-2006, 2008-2014 và năm 2016. Tỷ lệ phát hiện thấp hơn khi so sánh với kết quả nghiên cứu tại miền Bắc Việt Nam giai đoạn 1998-2004, tỷ lệ xác định HCVNC do vi rút Nam Định là 12% trong số các trường hợp HCVNC. Vi rút Nam Định là vi rút mới được phát hiện, cần có các nghiên cứu tiếp tục về vi rút học, cơ chế bệnh sinh, nguồn lây, véc tơ truyền bệnh để có biện pháp bảo vệ sức khỏe cộng đồng.

4.2. Đặc điểm sinh học phân tử của vi rút viêm não Nhật Bản, vi rút đường ruột gây hội chứng viêm não cấp tại Bắc Giang, 2004-2017

4.2.1. Một số đặc điểm sinh học phân tử của vi rút VNNB

Kết quả phân tích trên cây phả hệ xác định định chủng vi rút phân lập 2004 có ký hiệu 04VN76 là vi rút VNNB genotype III, còn 03 mẫu vật liệu di

truyền của vi rút VNNB 2007 và 2017 đều thuộc genotyp I. Trong nghiên cứu này, vi rút VNNB genotype I được phát hiện trực tiếp từ 3 mẫu lâm sàng của bệnh nhân VNNB là một thành công rất đáng ghi nhận. Phân tích một số biến đổi về acid amin của các vi rút VNNB GI lưu hành ở Bắc Giang xác định có 8 vị trí thay đổi acid amin nhưng chúng đều là sự thay thế không bảo tồn. Kết quả phân tích haplotype của vi rút VNNB tại Bắc Giang đều là NKSS. Đây là kiểu haplotype đặc trưng cho kiểu gen GI với điểm đặc biệt của kiểu haplotype này là có chứa asparagine (N) ở vị trí acid amin 123.

Vị trí acid amin 123 quyết định khả năng nhân lên cũng như khả năng gây bệnh của vi rút VNNB. Vị trí 123 nằm trên domain II, có vai trò quan trọng trong việc hình thành cấu trúc bậc 2 của protein E, đồng thời, việc thay đổi acid amin trên domain II cũng ảnh hưởng đến độc lực của vi rút do ảnh hưởng đến cấu trúc không gian của vi rút. Theo y văn, cho đến nay mới chỉ phát hiện được 04 chủng VNNB có chứa asparagine ở vị trí 123 trên quần thể người, còn trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm được thêm 3 mẫu vi rút VNNB nữa có chứa asparagine (N) ở vị trí acid amin 123, nâng tổng số vi rút/chủng vi rút VNNB GI phân lập từ bệnh nhân có acid amin này. Việc thay đổi acid amin từ serin (acid amin trung tính) sang asparagine (acid amin có tính acid) có thể làm thay đổi pH tối ưu cho quá trình thay đổi cấu trúc không gian của vi rút trước khi hòa màng.

4.2.2. Một số đặc điểm sinh học phân tử của vi rút đường ruột

Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định được typ huyết thanh của 19,2% (15/78) số chủng được xác định là VRĐR gây HCVNC. Tải lượng của vi rút trong dịch não tủy của bệnh nhân HCVNC thường rất thấp, thời gian tồn tại ngắn, do đó việc định typ vi rút trực tiếp bằng giải trình tự từ mẫu lâm sàng thường không có hiệu quả. Vì vậy, việc phân lập vi rút được thực hiện với mẫu được khẳng định dương tính với VRĐR bằng kết quả Realtime RT-PCR để thu vật liệu di truyền của vi rút trong mẫu nuôi cấy, tăng khả năng thành công cho việc giải trình tự toàn bộ vùng gen VP1 của chủng VRĐR. Các chủng VRĐR

phân lập tại Bắc Giang thuộc về VRĐR nhóm B, kết quả nghiên cứu phù hợp với các công trình nghiên cứu và giám sát dịch tễ học phân tử các VRĐR trên thế giới xác định nhóm B là nhóm chiếm ưu thế gây HCVNC. Các tít huyết thanh phát hiện được là E6, E30, E33 và E4 trong đó E30 chiếm ưu thế nhất với tỷ lệ là 46,7%, tiếp đến là E6 với tỷ lệ 33,3%. So với kết quả nghiên cứu năm 2003 EV từ dịch não tủy bệnh nhân HCVNC, E30 chiếm tỷ lệ ưu thế gần như tuyệt đối (96,6%), còn lại là E6 thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự gia tăng của E6. Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới cho thấy E30 và E6 là tít gây HCVNC phổ biến nhất trên toàn cầu. Ngoài ra, nghiên cứu này còn phát hiện thêm sự lưu hành của E33, cũng như E4 gây HCVNC. Đây là lần đầu tiên tại Việt Nam công bố phát hiện được E4 từ bệnh nhân HCVNC (2009), bổ sung vào dữ liệu của ngân hàng Genbank với số lượng chỉ có 10 chủng E4 được công bố. Phân tích đặc điểm phân tử của toàn bộ vùng gen VP1, vùng gen có vai trò quan trọng trong cơ chế sinh miễn dịch với VRĐR, cho thấy các chủng VRĐR E30 tại Bắc Giang từ 2004-2017 có mức độ tương đồng về mặt di truyền là 94,1%-94,5%. Sự khác biệt về mặt di truyền này cũng không khác biệt quá nhiều với các nước khác trên thế giới, tương ứng với hai phân nhóm là 91,6% và 95%. Điều này cho thấy, các chủng VRĐR lưu hành tại Bắc Giang, Việt Nam không có sự khác biệt so với các chủng trên thế giới, chúng không tiến hóa thành một phân nhóm độc lập đặc trưng cho Việt Nam mà có mối quan hệ di truyền gần gũi với các chủng của các quốc gia khác trên thế giới.

Nghiên cứu này tuy chỉ tập trung vào các trường hợp HCVNC ở một địa phương, nhưng là một trong số ít những nghiên cứu phân tích đặc điểm phân tử của các tít huyết thanh VRĐR gây HCVNC. Kết quả nghiên cứu này sẽ đóng góp lớn vào việc kiểm soát HCVNC và dự đoán về tít huyết thanh VRĐR gây HCVNC trong tương lai như tít E18 đã được phát hiện ở Trung Quốc nhưng chưa được phát hiện ở Việt Nam.

KẾT LUẬN

1. Xác định một số căn nguyên vi rút Arbo, vi rút đường ruột, vi rút Herpes gây hội chứng viêm não cấp tại Bắc Giang, 2004-2017

- Trong giai đoạn 2004-2017, tỷ lệ mắc HCVNC tại Bắc Giang là 2,67/100.000 dân. Có 50,84% (302/594) các trường hợp HCVNC được xác định nguyên nhân gồm có 4 tác nhân đó là vi rút VNNB là 20,20%; vi rút Banna là 18,86%; VRĐR là 13,13%; vi rút Nam Định là 4,71%; Trong nghiên cứu này chưa phát hiện được vi rút herpes gây HCVNC.

- Một số đặc điểm HCVNC do 4 tác nhân vi rút đã được xác định, chủ yếu tập trung ở nhóm tuổi dưới 15, tỷ lệ số mắc ở nam cao hơn nữ, chủ yếu xảy ra trong mùa hè từ tháng 4 đến tháng 8, đỉnh cao vào tháng 6 và xuất hiện ở 10/10 huyện, thành phố của tỉnh Bắc Giang.

- Các trường hợp bị VNNB có 64,17% là chưa tiêm phòng vắc xin phòng bệnh; 35,83% là tiêm vắc xin không đầy đủ, hoặc không tiêm nhắc lại để củng cố miễn dịch. Nghiên cứu xác định có sự dịch chuyển nhóm tuổi mắc VNNB theo chiều hướng ở nhóm tuổi cao hơn.

2. Một số đặc điểm phân tử vi rút viêm não Nhật Bản, vi rút đường ruột gây hội chứng viêm não cấp tại Bắc Giang, 2004-2017

- Đặc điểm phân tử của vi rút VNNB: Trong giai đoạn 2004-2017 đã xác định có vi rút VNNB GI và GIII lưu hành ở Bắc Giang gây HCVNC. Chúng vi rút VNNB phân lập 2004 thuộc genotype III và 3 mẫu vi rút VNNB phát hiện từ dịch não tủy bệnh nhân VNNB, 2007 và 2017 đều thuộc genotype I, phân nhóm GI-b. Sự khác biệt về trình tự nucleotide giữa các chủng vi rút VNNB genotype III ở Bắc Giang và các khu vực khác của Việt Nam là 2,5%. Sự khác biệt về trình tự nucleotide giữa các mẫu vi rút VNNB GI tại Bắc Giang với các chủng vi rút VNNB GI khác tại Việt Nam và các chủng GI-b trong khu vực là

3,5%-6,1% với 8 vị trí thay đổi acid amin với kiểu thay thế không bảo tồn. Phân tích haloptype của ba mẫu vi rút tại 4 vị trí acid amin tương ứng là 123, 209, 227 và 408, cả ba chủng đều có haloptype là NKSS.

- Đặc điểm phân tử của vi rút đường ruột: Vi rút đường ruột gây HCVNC được phát hiện ở Bắc Giang, 2004-2017 thuộc về nhóm B. Phát hiện được 4 týp VRDR gây HCVNC đó là E6, E30, E33 và E4; E6 và E30 chiếm ưu thế nhất với tỷ lệ lần lượt là 46,7% và 33,3%. Týp E33 chiếm tỷ lệ 13,3% và lần đầu tiên phát hiện được chủng E4 ở Việt Nam với tỷ lệ là 6,7%. Týp E30 phát hiện rải rác trong nhiều năm và có độ tương đồng cao với các chủng lưu hành trên thế giới (91,6%- 95%). Độ tương đồng của các chủng E6, E33 và E4 so với các chủng cùng týp huyết thanh trên thế giới tương ứng là 89,9%; 85,3% và 87,2%.

KIẾN NGHỊ

1. Trong nghiên cứu này mới phát hiện được 50,84% nguyên nhân gây HCVNC do 4 loại tác nhân vi rút, còn gần 50% số trường hợp HCVNC chưa được xác định căn nguyên, nên cần có nghiên cứu tiếp theo để xác định những căn nguyên chưa biết gây HCVNC ở Bắc Giang. Trong số các tác nhân gây HCVNC ở Bắc Giang, vi rút VNNB đã có vắc xin dự phòng, nhưng các trường hợp bị VNNB do chưa được sử dụng vắc xin đúng/đầy đủ và tiêm nhắc lại. Cần tiếp tục tăng cường sử dụng vắc xin VNNB để chủ động phòng bệnh hiệu quả.
2. Nghiên cứu về đặc điểm phân tử của một số vi rút gây HCVNC cho thấy các vi rút đường ruột phát hiện ở Bắc Giang có độ tương đồng cao với các vi rút trong khu vực và các nước láng giềng, cho thấy cần tăng cường dự phòng bệnh với những tác nhân lây truyền trực tiếp khi chưa có vắc xin dự phòng.