

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*

TRƯƠNG THÁI PHƯƠNG

**THEO DÕI TẢI LƯỢNG HIV THƯỜNG
QUY Ở BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ THUỐC
KHÁNG VI RÚT BẠC MỘT
TẠI KHU VỰC MIỀN BẮC VIỆT NAM**

Chuyên ngành: Vi sinh y học

Mã số: 62 72 01 15

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học 1: PGS. TS. Vũ Tường Vân

2: TS. Phạm Hồng Thắng

HÀ NỘI - 2021

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

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS. TS. Vũ Tường Vân**
- 2. TS. Phạm Hồng Thắng**

Phản biện 1: PGS.TS. Phạm Đức Mạnh – Bộ Y tế

Phản biện 2: TS. Cao Thị Thanh Thủy – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Phản biện 3: TS. Trần Tôn - Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh

Luận án đã được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

Vào hồi ... giờ ..., ngày ... tháng ... năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc Gia
2. Thư viện Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam là một trong những quốc gia có dịch HIV/AIDS phát triển mạnh ở khu vực châu Á - Thái Bình Dương. Theo số liệu Cục phòng chống HIV/AIDS (VAAC) năm 2018, con số tích lũy người nhiễm HIV được phát hiện (còn sống) là 210.450 người, số bệnh nhân AIDS còn sống là 102.448 bệnh nhân, số nhiễm HIV đã tử vong lũy tích là 93.990 trường hợp. Năm 2018, số nhiễm HIV được phát hiện là 10.453 trường hợp, số bệnh nhân được điều trị ARV là 135.055 (chiếm 64% tổng số người hiện nhiễm HIV).

Vào những năm 2000, tại các quốc gia phát triển, theo dõi định kỳ tải lượng vi rút ở bệnh nhân HIV điều trị ARV được thực hiện thường quy, cùng với giám sát thường xuyên tế bào lympho T-CD4 để đánh giá hiệu quả điều trị. Trong những năm gần đây, Tổ chức Y tế thế giới đã đưa ra khuyến cáo việc giám sát điều trị dựa vào lâm sàng và miễn dịch học còn nhiều hạn chế, làm chậm việc chẩn đoán việc thất bại điều trị, dẫn đến nguy cơ tăng sự kháng thuốc và giảm cơ hội thành công khi chuyển sang điều trị thuốc kháng vi rút bậc hai. Để đánh giá kết quả quá trình theo dõi tải lượng HIV thường quy trên bệnh nhân điều trị thuốc ARV bậc một được quản lý tại bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “THEO DÕI TẢI LƯỢNG HIV THƯỜNG QUY Ở BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ THUỐC KHÁNG VI RÚT BẬC MỘT TẠI KHU VỰC MIỀN BẮC VIỆT NAM” với hai mục tiêu sau:

1. *Đánh giá kết quả theo dõi tải lượng vi rút huyết tương thường quy và mức độ khả thi ban đầu của đo tải lượng vi rút bằng phương pháp DBS trên bệnh nhân điều trị thuốc ARV bậc một ở miền Bắc Việt Nam.*
2. *Mô tả đặc điểm vi rút học của bệnh nhân thất bại điều trị phác đồ bậc một tại bệnh viện Bạch Mai.*

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ HIV/AIDS

1.1.1. *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*

HIV là tác nhân của Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (Acquired Immuno Deficiency Syndrome-AIDS).

1.1.1.1. *Đặc điểm vi rút học HIV*

HIV có 2 typ là HIV-1 và HIV-2, chúng khác nhau về kháng nguyên, trọng lượng phân tử của các thành phần cấu trúc, thời gian mang bệnh, tỷ lệ gây nhiễm và tiến triển của bệnh khác nhau. HIV-1 có mặt trên toàn thế giới và là tác nhân gây dịch AIDS, trong khi HIV-2 tập trung chủ yếu ở Tây Phi, hiếm gặp ở nơi khác .

1.1.1.2 *Cấu trúc vi rút HIV-1*

Dưới kính hiển vi điện tử HIV là hạt vi rút hoàn chỉnh (virion) hình khối cầu, đường kính 80-100 nm. Cấu trúc gồm 3 lớp, từ ngoài vào trong.

1.1.2. *Sự nhân lên của vi rút*

Phân tử gp120 của vi rút gắn lên thụ thể CD4 (có trên bề mặt tế bào lympho T CD4 và một số tế bào khác) và các đồng thụ thể (CCR5 hoặc CXCR4) của tế bào đích, nhờ đó dẫn đến sự thay đổi cấu hình không gian và làm bộc lộ vị trí tác động của phân tử gp41 tham gia trong quá trình hòa màng giữa vi rút và tế bào đích. Nucleocapside của vi rút sẽ được phóng thích vào trong tế bào chất.

1.2. DỊCH TỄ HỌC NHIỄM HIV/AIDS

1.2.1. *Tình hình nhiễm HIV/AIDS trên thế giới*

Theo số liệu của UNAIDS, tính đến tháng 7/2019, thế giới có khoảng 37,9 triệu người (32,7 triệu-44,0 triệu) sống chung với HIV. Trong đó, tính

riêng năm 2018, có 1,7 triệu người nhiễm mới HIV và 770.000 nghìn người tử vong do AIDS, khoảng 36,2 triệu – 42 triệu người lớn và trẻ vị thành niên từ 15 tuổi đang sống chung với HIV và khoảng 1,7 triệu (1,3 triệu – 2,2 triệu) trẻ em <15 tuổi .

1.2.2. Tình hình nhiễm HIV/AIDS tại Việt Nam

Việt Nam là một trong những quốc gia có dịch HIV/AIDS phát triển mạnh ở khu vực châu Á - Thái Bình Dương. Theo báo cáo của Cục phòng chống HIV/AIDS (VAAC), năm 2018, cả nước có 250,000 người nhiễm HIV còn sống, phát hiện mới 10.453 trường hợp, cao hơn so với năm 2017 (9.249 trường hợp) và bệnh nhân tử vong do HIV/AIDS là 2.150 trường hợp , .

1.3. Tình hình điều trị ARV tại Việt Nam

Ở Việt nam, tính đến 2018, toàn quốc đã có 436 cơ sở điều trị ARV, cung cấp điều trị cho khoảng 138.000 người nhiễm HIV, đáp ứng điều trị cho trên 50% người nhiễm trên toàn quốc .

1.4. Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm HIV tại Việt Nam

1.4.1 Mục đích của xét nghiệm

- An toàn truyền máu và cấy ghép mô, nội tạng
- Giám sát dịch tễ HIV/AIDS
- Chẩn đoán nhiễm HIV
- Xét nghiệm theo dõi điều trị HIV/AIDS
- Dùng cho các mục đích nghiên cứu

1.4.2 Nguyên tắc xét nghiệm

- Đảm bảo tính bí mật, tự nguyện.
- Được tư vấn trước và sau xét nghiệm.
- Tuân thủ chiến lược, phương cách, quy trình xét nghiệm.
- Đảm bảo chất lượng xét nghiệm và an toàn sinh học.
- Kết nối với các chương trình dự phòng và chăm sóc điều trị

1.4.3 Các chiến lược xét nghiệm

- Chiến lược I (áp dụng cho an toàn truyền máu)
- Chiến lược II (áp dụng cho giám sát dịch tễ)
- Chiến lược III (áp dụng cho xét nghiệm chẩn đoán nhiễm HIV)

1.4.4. Thực hiện xét nghiệm chẩn đoán nhiễm HIV

Trong chẩn đoán HIV, xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng HIV là phương pháp tiêu chuẩn để xác định tình trạng nhiễm HIV ở những người trên 18 tháng tuổi. Các xét nghiệm vi rút học tìm kháng nguyên vi rút, các chất liệu di truyền RNA/DNA của vi rút có thể phát hiện tình trạng nhiễm HIV trong giai đoạn cửa sổ huyết thanh học, trường hợp khó chẩn đoán hoặc xét nghiệm lại.

1.4.4.1.1. Phương pháp gián tiếp: phát hiện sự hiện diện của kháng thể kháng HIV trong máu hoặc các dịch tiết để xác định tình trạng nhiễm HIV ở người lớn và trẻ em trên 18 tháng tuổi.

1.4.4.1.2. Phương pháp trực tiếp: phát hiện sự hiện diện các thành phần của HIV

- Phát hiện các axit nucleic của vi rút: +) HIV-ADN provirus (có trong tế bào nhiễm); +) HIV-ARN (vi rút tự do trong huyết tương).
- Phát hiện kháng nguyên vi rút trong máu (p24).

1.4.4.1.3 Phương pháp phát hiện đồng thời kháng nguyên và kháng thể, kỹ thuật phát hiện đồng thời kháng nguyên và kháng thể: Một số sinh phẩm dùng kỹ thuật phát hiện đồng thời kháng nguyên vi rút (p24) và kháng thể kháng HIV cho phép phát hiện sớm nhiễm HIV trong giai đoạn chuyển đổi huyết thanh.

1.5. Xét nghiệm theo dõi điều trị HIV/AIDS

1.5.1 Xét nghiệm đo tải lượng HIV

Có một số nguyên lý kỹ thuật như RT PCR, Branch DNA (bDNA), NASBA và Real time PCR (PCR theo thời gian thực) được sử dụng trong xét nghiệm định lượng HIV- RNA.

Ngày nay các sinh phẩm xét nghiệm tải lượng HIV dựa vào nguyên lý Real time PCR phổ biến có ưu điểm của các kỹ thuật là nhanh, cho kết quả sau vài giờ. Kỹ thuật có độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

1.5.1.1 Ý nghĩa của xét nghiệm tải lượng HIV

Xét nghiệm tải lượng vi rút của người nhiễm HIV là giá trị vi rút học đánh giá tình trạng bệnh nhân trước điều trị ARV, nhiều nghiên cứu về một số đặc điểm vi rút học của HIV cho thấy một số nhận xét về xác định biên độ của tải lượng HIV trên những người nhiễm HIV, nguy cơ lây truyền vi rút HIV chính là tải lượng HIV trong cơ thể người nhiễm.

1.5.1.2 Đo tải lượng HIV bằng kỹ thuật Real time PCR

Nguyên tắc của kỹ thuật Real time PCR phát hiện nhiễm HIV (kỹ thuật PCR theo thời gian thực): Real time PCR là phương pháp cho phép khuếch đại và xác định số lượng các chuỗi DNA được tạo ra trong từng chu kỳ nhiệt.

1.5.1.3 Đo tải lượng HIV trên mẫu giấy thấm giọt máu khô DBS (Dried Blood spot)

Kỹ thuật giọt máu khô sử dụng mẫu bệnh phẩm là giọt máu khô thay vì huyết tương trong xét nghiệm tải lượng vi rút. So với các phương pháp khác, kỹ thuật này có ưu điểm là dễ lấy, dễ bảo quản và an toàn, dễ vận chuyển khi không cần bảo quản lạnh và có thể chuyển gửi qua hệ thống bưu điện.

1.5.2 Xét nghiệm HIV kháng thuốc ARV

1.5.2.1 Thử nghiệm kiểu hình kháng thuốc (phenotyping)

Đây là phương pháp chính xác nhưng rất phức tạp và tốn kém, chỉ được thực hiện ở một vài phòng thí nghiệm trên thế giới. Thử nghiệm kiểu hình chủ yếu được dùng trong nghiên cứu và xác định lại các đột biến gen gây kháng thuốc. Các chủng vi rút được nuôi cấy trong môi trường có bổ sung ARV. Kết

quả được xác định bằng tỷ lệ CI 50 hoặc CI 90 (nồng độ ức chế 50 hoặc 90%) của chủng vi rút cần nghiên cứu so với chủng hoang dại nhạy cảm với thuốc.

1.5.2.2 Xét nghiệm kiểu gen (genotyping)

Phương pháp phát hiện các đột biến gen liên quan đến tính kháng với các loại thuốc ARV của HIV trong máu bệnh nhân

Xét nghiệm kiểu gen là xét nghiệm thông thường được sử dụng trong phát hiện HIV kháng thuốc.

1.5.2.3 Phân loại đột biến kháng thuốc

Đột biến là sự biến đổi bộ gen HIV, sự biến đổi này dẫn tới sự thay đổi axit amin so với chủng hoang dại, điều này làm giảm mức độ nhạy cảm của vi rút đối với thuốc ARV. Trong kết quả kháng thuốc, đột biến được thể hiện bằng sự kết hợp của các chữ cái và con số.

1.5.3 Xét nghiệm đếm tế bào lympho T-CD4

Các xét nghiệm đếm tế bào lympho T-CD4 ban đầu được thực hiện bằng cách sử dụng các hạt bi từ và đếm trên kính hiển vi. Tiếp đến, xét nghiệm đếm tế bào lympho T-CD4 dựa trên kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry) ngày càng trở nên phổ biến và cho đến nay phương pháp này được xem như là phương pháp chuẩn mực cho xét nghiệm đếm tế bào lympho T-CD4.

1.6. THEO DÕI ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

1.6.1 Theo dõi lâm sàng

Một trong các đánh giá được áp dụng phổ biến để đánh giá tình trạng bệnh và đáp ứng điều trị ở bệnh nhân HIV/AIDS là thông qua các triệu chứng lâm sàng và nhiễm trùng cơ hội kèm theo ở bệnh nhân.

1.6.2 Theo dõi số lượng tế bào CD4

Trong hơn hai thập kỷ qua, xét nghiệm đếm tế bào CD4 được coi là xét nghiệm cơ bản nhất trong việc đánh giá tình trạng và theo dõi tiến triển của

bệnh nhân HIV/AIDS. Số lượng tế bào CD4 là một dự báo quan trọng của sự tiến triển bệnh và tử vong những người sống chung với HIV/AIDS và là tiêu chuẩn chính để đánh giá điều kiện bắt đầu trị thuốc kháng vi rút, dự phòng các nhiễm trùng cơ hội và theo dõi đáp ứng điều trị .

1.6.3 Theo dõi tải lượng HIV

Tải lượng vi rút được xem xét theo các tiêu chí để xác định thất bại điều trị. Mặc dù giá thành các xét nghiệm hiện nay vẫn còn cao, nhưng việc kiểm tra tải lượng vi rút có thể giúp dự phòng các liệu pháp không cần thiết với chi phí cao hơn (phác đồ bậc 2). Hướng dẫn mới nhất của Tổ chức Y tế thế giới đã khuyến cáo theo dõi tải lượng vi rút thường quy, cùng với xét nghiệm CD4 và các đánh giá lâm sàng . Các nghiên cứu trên thế giới cũng đã chỉ ra xét nghiệm tải lượng vi rút thường quy có chi phí hiệu quả cao, đồng thời giảm thiểu các gánh nặng điều trị ở các bệnh nhân thất bại điều trị .

1.7. HIV KHÁNG THUỐC

HIV kháng thuốc là các trường hợp đang điều trị ARV nhưng có tải lượng HIV trên 1000 bản sao/ml và có đột biến HIV kháng thuốc. Các đột biến HIV kháng thuốc là đột biến chính có liên quan đến việc kháng một hoặc nhiều loại thuốc ARV phác đồ bậc 1 được sử dụng tại cơ sở nghiên cứu.

HIV kháng thuốc được phân làm 2 loại là HIV kháng thuốc lây truyền (TDR: transmitted drug resistance) và HIV kháng thuốc mắc phải (ADR: acquired drug resistance).

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân nhiễm HIV bắt đầu điều trị ARV theo phác đồ bậc một tại phòng khám ngoại trú bệnh viện Bạch Mai .

Tiêu chuẩn lựa chọn:

1. Tuổi ≥ 16 .
2. Có kết quả xét nghiệm HIV (+) được khẳng định theo chiến lược III của Bộ Y tế.
3. Đủ tiêu chuẩn điều trị ARV theo phác đồ bậc 1 của Bộ Y tế theo từng giai đoạn.
4. Hoàn thành khóa tập huấn bắt buộc về tuân thủ điều trị của Bộ Y tế
5. Đồng ý và ký bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Cỡ mẫu

Tất cả các bệnh nhân được đăng ký điều trị tại phòng khám ngoại trú Bệnh viện Bạch Mai và đủ tiêu chuẩn lựa chọn đều được mời tham gia nghiên cứu. Tổng cộng có 648 người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu với tỉ lệ đồng ý là 90%.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thuần tập, tiến cứu. Đối tượng nghiên cứu được theo dõi từ thời điểm trước điều trị đến 36 tháng sau điều trị.

a. Theo dõi tải lượng vi rút huyết tương thường quy và xác định đặc điểm vi rút học của bệnh nhân thất bại điều trị phác đồ bậc một

- Giám sát lâm sàng và xét nghiệm: Khám lâm sàng định kỳ, theo dõi trên xét nghiệm: 1 tháng sau khi điều trị ARV: CTM, AST, ALT. 6 tháng một lần: đếm TB lympho T CD4, CTM, AST, ALT

- Đo tải lượng vi rút: mỗi 6 tháng sau khi được điều trị ARV trong vòng 36 tháng trên 305 đối tượng. 343 người bệnh còn lại trong mẫu nghiên cứu được đánh giá tải lượng vi rút tại thời điểm trước điều trị, 36 tháng sau điều trị và các thời điểm nghi ngờ thất bại điều trị theo hướng dẫn của Bộ Y tế.
- Xác định gen kháng thuốc: chỉ thực hiện trên những bệnh nhân có tải lượng vi rút $> 1,000$ copies/ml.

b. Bước đầu đánh giá mức độ khả thi của đo tải lượng vi rút bằng phương pháp DBS-PBS

Lựa chọn ngẫu nhiên 79 bệnh nhân trong nhóm được làm TLVR định kỳ để tiến hành đo TLVR theo cả 2 phương pháp là huyết tương và giọt máu khô (DBS-PBS) tại các thời điểm M0, M6, M12, M24 và M36 (M0: thời điểm trước điều trị ARV, M6, M12, M24, M36: sau 6, 12, 24 và 36 tháng). Tổng cộng có 264 mẫu DBS được thu thập trong nghiên cứu này.

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được triển khai thực hiện tại Bệnh viện Bạch Mai, khoa Vi sinh, Phòng thí nghiệm chẩn đoán phân tử viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương, Phòng xét nghiệm Oxford Bệnh viện bệnh nhiệt đới TP HCM từ tháng 4/2011- tháng 11/2017.

2.2.3. Phân tích số liệu

Tỉ suất tử vong và tỉ suất xuất hiện gen kháng thuốc được tính toán bằng phân tích sống còn Kaplan – Meier. Kiểm định log-rank test được sử dụng để xác định sự khác biệt giữa các phân nhóm.

Mô hình hồi quy logistic được sử dụng để xác định các yếu tố liên quan đến ức chế vi rút ở bệnh nhân tại thời điểm sau 3 năm điều trị.

2.3. Thực hiện kỹ thuật xét nghiệm trong nghiên cứu

2.3.1. Cách lấy mẫu và bảo quản mẫu xét nghiệm đo tải lượng vi rút, xét nghiệm DBS-PBS, lưu mẫu xét nghiệm gen kháng thuốc, xét nghiệm sinh hóa, huyết học

a. Chuẩn bị và thu thập mẫu xét nghiệm đo tải lượng vi rút huyết tương, DBS-PBS

b. Xét nghiệm sinh hóa, huyết học

- Lấy máu xét nghiệm CTM, AST, ALT, đếm số lượng tế bào lympho T CD4.

2.3.2. Sinh phẩm và hoá chất, kỹ thuật thiết bị thực hiện

- Bộ sinh phẩm dùng trong kỹ thuật RT real-time PCR định lượng HIV-RNA trong huyết tương.

- Giấy Whatman 903r, đệm muối phosphat không chứa calcium và magnesium (PBS) trong ống mẫu CAP/CTM S.

- Xét nghiệm giải trình tự gen (sequencing) xác định gen đột biến kháng thuốc bằng máy giải trình tự hệ thống ABI 3130XL.

- Xét nghiệm sinh hoá thăm dò chức năng gan, huyết học.

2.3.3. Các bước tiến hành nội dung nghiên cứu theo sơ đồ tiến trình

- Tiến hành thu thập mẫu bệnh phẩm theo tiến trình ở đối tượng nghiên cứu tại phòng khám ngoại trú khoa Truyền nhiễm bệnh viện Bạch Mai.

- Triển khai các xét nghiệm theo quy định tại thời điểm trước khi điều trị ARV: CTM, AST, ALT, CD4, xét nghiệm đo tải lượng vi rút.

- Xét nghiệm theo dõi bệnh nhân điều trị theo định kỳ trên 2 nhóm nghiên cứu: CTM, AST, ALT, CD4,

- Đo tải lượng vi rút: mỗi 6 tháng sau khi được điều trị ARV trong vòng 36 tháng trên 305 đối tượng. 343 người bệnh còn lại được đánh giá tải lượng vi rút tại thời điểm trước điều trị, 36 tháng sau điều trị và các thời điểm nghi ngờ thất bại điều trị.

- Xét nghiệm phát hiện gen kháng thuốc kháng HIV khi có thất bại điều trị (dựa trên kết quả đo tải lượng vi rút).

- Tiến hành điều tra thông tin bệnh nhân theo biểu mẫu.

2.3.4. Các xét nghiệm

a. Các xét nghiệm về vi rút học

- Xét nghiệm đo tải lượng HIV, DBS-PBS được thực hiện tại khoa Vi sinh bệnh viện Bạch Mai
- Xét nghiệm xác định gen kháng thuốc kháng HIV: tại Phòng thí nghiệm chẩn đoán phân tử viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương - Phòng đạt tiêu chuẩn xét nghiệm kháng thuốc của WHO, Phòng xét nghiệm Oxford Bệnh viện bệnh nhiệt đới TP HCM

b. Các xét nghiệm thăm dò chức năng gan, huyết học, tế bào miễn dịch: xét nghiệm AST, ALT, CTM, tế bào lympho T CD4, thực hiện tại bệnh viện Bạch Mai

- Các xét nghiệm chẩn đoán nhiễm trùng cơ hội: HBV, HCV, CMV, nuôi cấy tìm vi nấm: thực hiện tại khoa Vi sinh bệnh viện Bạch Mai.

2.3.5. Kỹ thuật được sử dụng trong nghiên cứu

2.3.5.1 Xét nghiệm Đo tải lượng HIV: phát hiện và định lượng HIV - RNA trong huyết tương, DBS-PBS bằng bộ sinh phẩm COBAS®AmpliPrep/COBAS®TaqMan® HIV Test, version 2.0 trên hệ thống máy COBAS®AmpliPrep xử lý mẫu tự động và COBAS®TaqMan 48 Analyzer để tự động khuếch đại và phát hiện.

2.3.5.2 Xét nghiệm Giải trình tự xác định gen kháng thuốc

Các phân đoạn DNA được khuếch đại trong phản ứng giải trình tự có đầu tận cùng là các dideoxynucleotide triphosphate (ddNTP) được đánh dấu huỳnh quang do đó chúng sẽ phát ra ánh sáng huỳnh quang khi đi qua hệ thống chiếu sáng bằng tia laser của máy. Các tín hiệu màu sẽ được chuyển thành tín hiệu điện và hiển thị trên màn hình vi tính. Mỗi đỉnh biểu hiện cho một nucleic acid và mỗi màu biểu hiện cho một loại nucleic acid xác định.

2.4. Ý Đức

Trước khi tiến hành nghiên cứu, Ý đức của nghiên cứu được thông qua BIDMC tại Boston và Hội đồng khoa học và Ý đức của bệnh viện Bạch mai, Hội đồng Đạo đức Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân tại thời điểm được chọn vào nghiên cứu

Tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 648 bệnh nhân, nam giới chiếm phần lớn đối tượng nghiên cứu với 63%. Tuổi trung bình tại thời điểm trước khi bắt đầu điều trị ARV phác đồ bậc 1 của người bệnh là $35,1 \pm 8,7$ tuổi. Phần lớn đối tượng đều kết hôn (72,8%) và có 14,2% sống độc thân.

Tỉ lệ người bệnh học hết bậc THPT là 60,8%, trong đó có 18,3% hoàn thành bậc học Cao đẳng hoặc Đại học. Phần lớn đối tượng đều có việc làm với tỉ lệ thất nghiệp hoặc đang đi học chỉ chiếm 12,7%.

Lây truyền HIV qua quan hệ tình dục chiếm phần lớn mẫu nghiên cứu với tỉ 78,24%. Tỉ lệ đối tượng lây truyền qua tiêm chích ma túy chỉ chiếm 17,9%. Có 0,46% người bệnh lây truyền qua đường quan hệ đồng tính.

Bảng 3.3. Đặc điểm lâm sàng tại thời điểm trước khi bắt đầu điều trị ARV

Đặc điểm lâm sàng	Số lượng (N=648)	Tỉ lệ %
Giai đoạn lâm sàng		
Giai đoạn 1	300	46,3
Giai đoạn 2	48	7,4
Giai đoạn 3	70	10,8
Giai đoạn 4	230	35,5
Chỉ số BMI		
Thiếu cân	397	61,3
Bình thường	222	34,3
Thừa cân	29	4,5

Tại thời điểm trước khi bắt đầu điều trị thuốc ARV bậc 1, tỉ lệ người bệnh ở giai đoạn lâm sàng 4 là 35,5% và giai đoạn lâm sàng 3 là 10,8%. Trung bình chỉ số khối cơ thể BMI là 19,7 với tỉ lệ bệnh nhân thiếu cân lên tới 61,3%.

Bảng 3.4. Một số đặc điểm về điều trị HIV của bệnh nhân

Đặc điểm điều trị HIV	Số lượng (N=648)	Tỉ lệ %
Thời gian từ khi có XN HIV (+) đến khi điều trị ARV		
<1 tháng	247	38,2
1 - <12 tháng	236	36,5
12 - <36 tháng	82	12,7
≥ 36 tháng	82	12,7
Phác đồ ARV ban đầu		
AZT/3TC/NVP	186	28,8
AZT/3TC/NVP	81	12,5
TDF/3TC/EFV	357	55,2
Khác	23	3,6
Điều trị Cotrimoxazole	550	84,9
Điều trị Lao	93	14,4

Có 74,7% người bệnh được điều trị ARV trong vòng 1 năm sau khi phát hiện có xét nghiệm khẳng định HIV (+), trong đó có 38,2% được điều trị trong vòng 1 tháng. Phác đồ ARV ban đầu phổ biến nhất là TDF/3TC/EFV với tỉ lệ sử dụng là 55,2%. Tỉ lệ bệnh nhân được điều trị dự phòng Cotrimoxazole là 84,9% và điều trị lao đồng thời là 14,4%.

Bảng 3.5. Đặc điểm về xét nghiệm CD4 và xét nghiệm TLVR

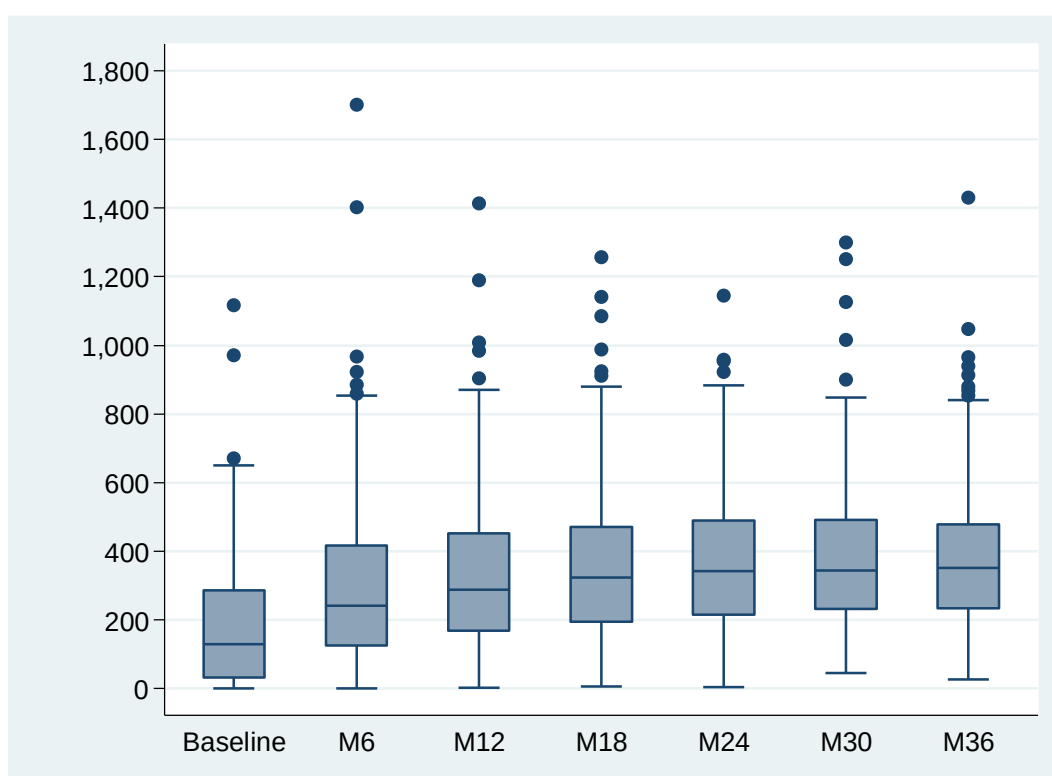
Đặc điểm TB CD4 và TLVR	Số lượng (N=648)	Tỉ lệ %
Số lượng TB CD4/cm ³		
<100	301	46,5
100 - <200	96	14,8
200 - <350	186	28,7
350 - <500	52	8,0
≥500	13	2,0
CD4 trung bình	162,8 ± 148,6	
Tải lượng vi rút (bản sao/mL)		
<20	11	1,7
20 - <1000	16	2,5

1000 - <5000	27	4,2
5000 - <10000	22	3,4
10000	572	88,3
TLVR trung bình	363,951 ± 843,627	

Tỉ lệ bệnh nhân có HIV ở giai đoạn tiến triển tại thời điểm trước khi bắt đầu điều trị ARV phác đồ bậc 1 lên tới 61,3%, trong đó có 46,5% có CD4 dưới mức 100 TB/cm³. Trung bình số lượng tế bào CD4 là 162,8 ± 148,6 TB/cm³. Trung bình tải lượng vi rút lên tới 363,951 ± 843,627 bản sao/ml. Tỉ lệ bệnh nhân có vi rút ở dưới ngưỡng phát hiện chỉ là 1,7%, trong khi đó, tỉ lệ có tải lượng vi rút HIV ≥ 10.000 bản sao/ml chiếm tới 88,3%.

3.2. Kết quả theo dõi điều trị của bệnh nhân

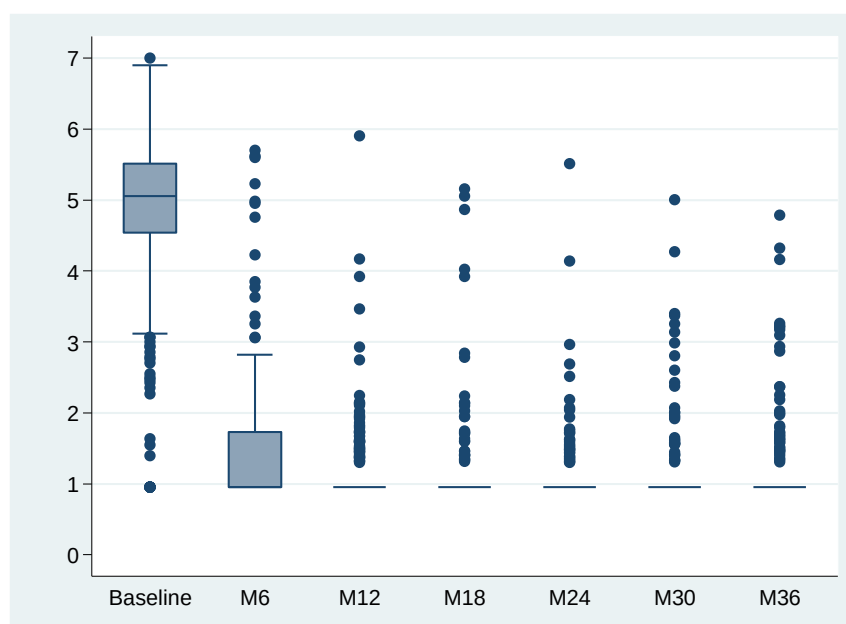
3.2.1. Xét nghiệm đếm tế bào lympho T-CD4



Biểu đồ 3.3. Tiến triển về trung vị số lượng tế bào CD4

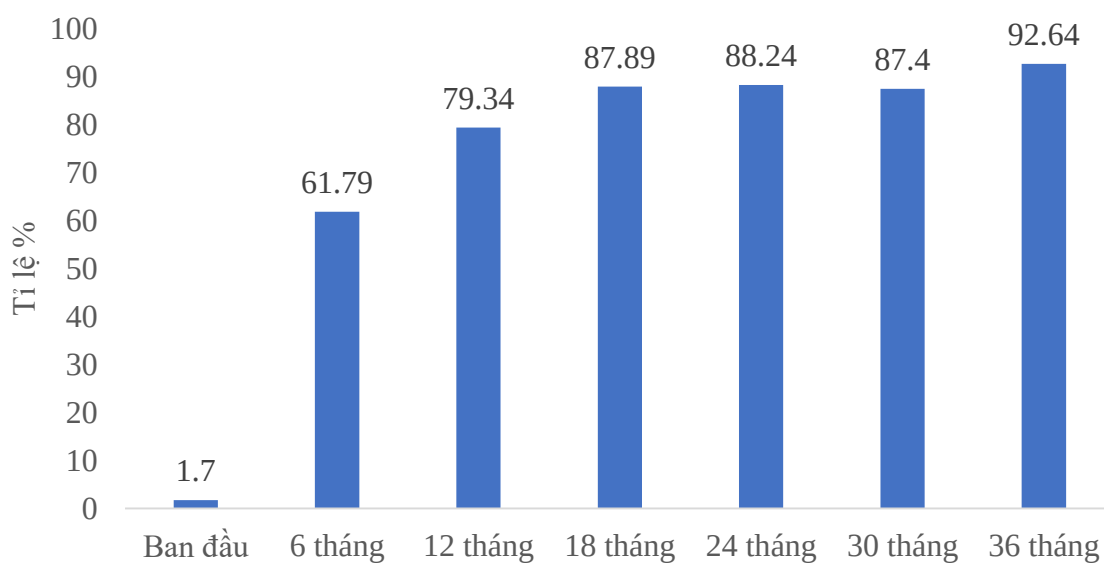
Tại thời điểm ban đầu, trung vị số lượng TB CD4 là 130 TB/cm³ (IQR=33 – 287). Sau 6 tháng, trung vị TB CD4 đã tăng lên 242 (IQR=125 – 417). Sau 36 tháng điều trị, trung vị CD4 là 352 (IQR=235 – 478).

3.2.2. Xét nghiệm tải lượng vi rút



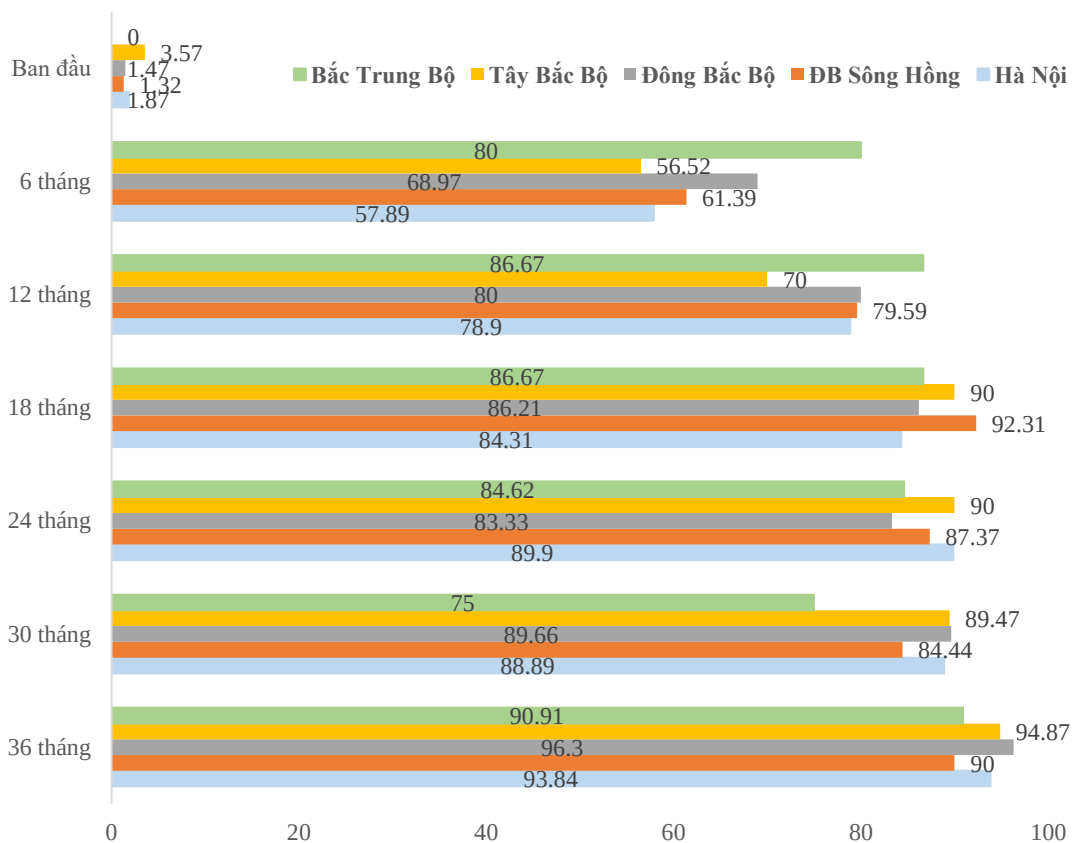
Biểu đồ 3.4. Tiến triển về trung vị tải lượng vi rút

Trước điều trị, trung vị log₁₀ TLVR ở đối tượng nghiên cứu là 5,05 (IQR=4,54 – 5,51). Sau 6 tháng điều trị, trung vị TLVR đã giảm đáng kể xuống 0,95 (tương đương dưới ngưỡng phát hiện <20 bản sao/ml) và tiếp tục duy trì ở các tháng tiếp theo.



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ bệnh nhân có TLVR < 20 bản sao/ml tại các thời điểm

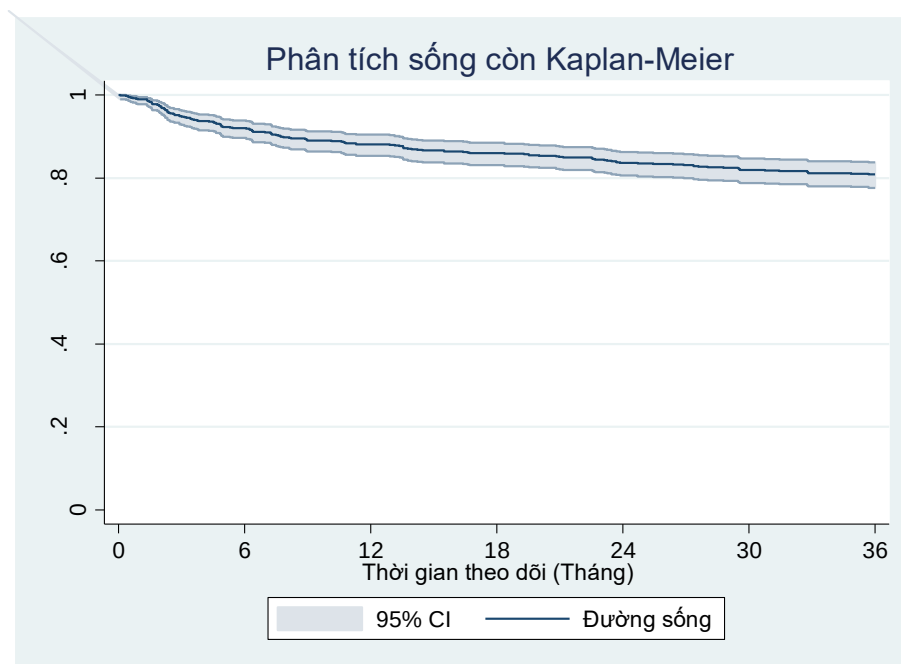
Tỉ lệ người bệnh có TLVR dưới ngưỡng phát hiện (<20 bản sao/ml) tại thời điểm trước khi bắt đầu điều trị ARV phác đồ bậc 1 là 1,7%. Tỉ lệ này tăng lên đáng kể tại các thời điểm sau đó, với 61,79% sau 6 tháng và 79,34 % sau 12 tháng. Tại các thời điểm 18, 24 và 36 tháng, tỉ lệ ghi nhận được lần lượt là 87,89%, 88,24% và 92,64%. Kiểm định Mc-Nemar cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm ban đầu và các thời điểm đánh giá sau đó.



Biểu đồ 3.6. Tỉ lệ bệnh nhân có TLVR <20 bản sao/ml tại các thời điểm theo vùng địa lý

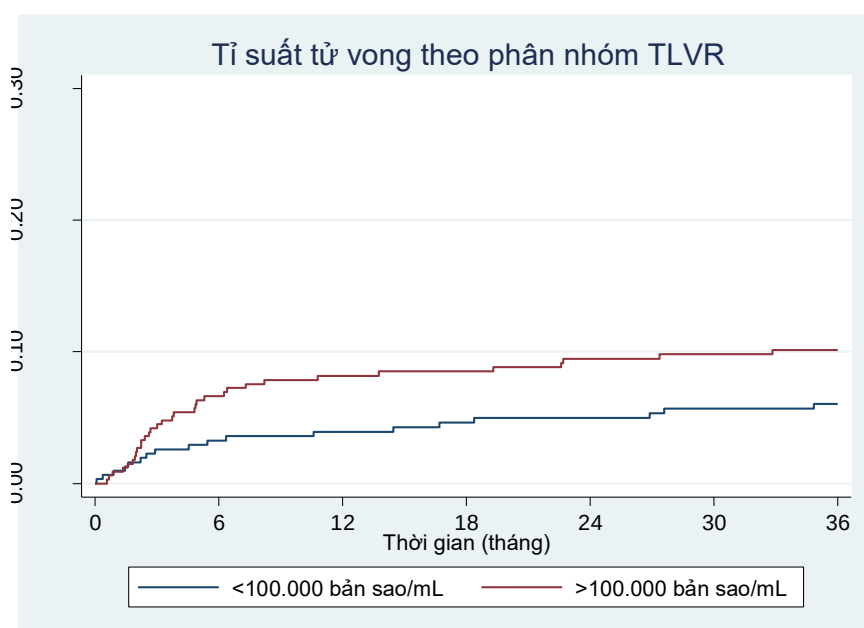
Không có sự khác biệt đáng kể về đáp ứng tải lượng vi rút ở người bệnh theo vùng địa lý sinh sống tại các bệnh nhân điều trị ARV phác đồ bậc 1 tại Bệnh viện Bạch Mai. Tại thời điểm 6 tháng, tỉ lệ người bệnh có TLVR $<$

20 bản sao/ml cao nhất ở vùng Bắc Trung Bộ với tỉ lệ 80% và thấp nhất ở Tây Bắc Bộ với 56,52%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,45$). Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (36 tháng sau điều trị), tỉ lệ người bệnh có TLVR ở dưới ngưỡng phát hiện tại Hà Nội là 93,84%, các tỉnh Đồng bằng Sông Hồng khác là 90%, Đông Bắc Bộ là 96,3%, Tây Bắc Bộ là 94,87% và tại các tỉnh Bắc Trung Bộ là 90,91% ($p=0,43$).



Biểu đồ 3.8. Tỉ suất duy trì điều trị của bệnh nhân theo thời gian

Tỉ suất duy trì điều trị sau 6 tháng điều trị là 92,0%, sau 12 tháng là 88,1%, 18 tháng là 86,0%, 24 tháng là 83,6%, 30 tháng là 81,9% và sau 36 tháng là 79,5%.



Biểu đồ 3.10. Tỉ suất tử vong theo phân nhóm TLVR

Tỉ suất tử vong chung của người bệnh trong nghiên cứu là 2,52/1000-bệnh nhân/năm. Người bệnh có TLVR ban đầu >100.000 bản sao/ml có tỉ suất tử vong cao hơn nhóm còn lại. Kiểm định log-rank test $p < 0,05$.

3.3. So sánh TLVR huyết tương và DBS-PBS

Bảng 3.11. Đặc điểm TLVR huyết tương và DBS-PBS trước và sau điều trị ARV

	Trước ARV		Sau ARV		Tổng (N=264)	
TLVR Plasma	Tần số	Tỉ lệ %	Tần số	Tỉ lệ %	Tần số	Tỉ lệ %
<20	0	0	145	78,38	145	54,92
20 - <1000	2	2,53	40	21,62	42	15,91
1000 - <5000	1	1,27	0	0	1	0,38
≥ 5000	76	96,2	0	0	76	28,79
TLVR DBS-PBS						
<400	4	5,06	178	96,22	182	68,94
400 - <1000	10	12,66	6	3,24	16	6,06
1000 - <5000	24	30,38	1	0,54	25	9,47
≥ 5000	41	51,9	0	0	41	15,53

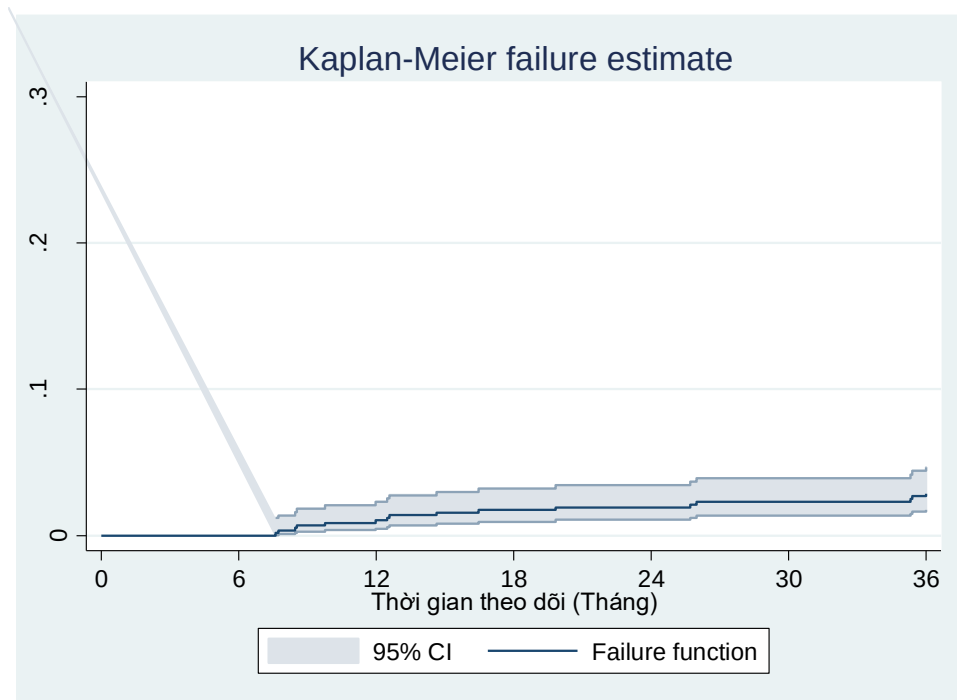
Tỉ lệ TLVR huyết tương dưới ngưỡng phát hiện là 54,92% và dưới 1000 bản sao/mL là 70,83%. Tỉ lệ có TLVR trên 5000 bản sao/ml là 28,79%. Phân tích TLVR bằng phương pháp DBS-PBS cho thấy tỉ lệ dưới ngưỡng <400 bản sao/ml là 68,94%; từ 400 - <1000 bản sao/ml là 6,06% và trên 5000 bản sao/ml là 15,53%.

Bảng 3.12. Độ nhạy và độ đặc hiệu của TLVR DBS-PBS so với TLVR huyết tương

DBS-PBS	Plasma	
	<1000	≥1000
Ngưỡng 1000 bản sao/ml		
<1000	186	12
≥1000	1	65
Độ nhạy	99,47%	
Độ đặc hiệu	84,42%	
Ngưỡng 5000 bản sao/ml	<5000	≥5000
<5000	188	35
≥5000	0	41
Độ nhạy	100%	
Độ đặc hiệu	53,95%	

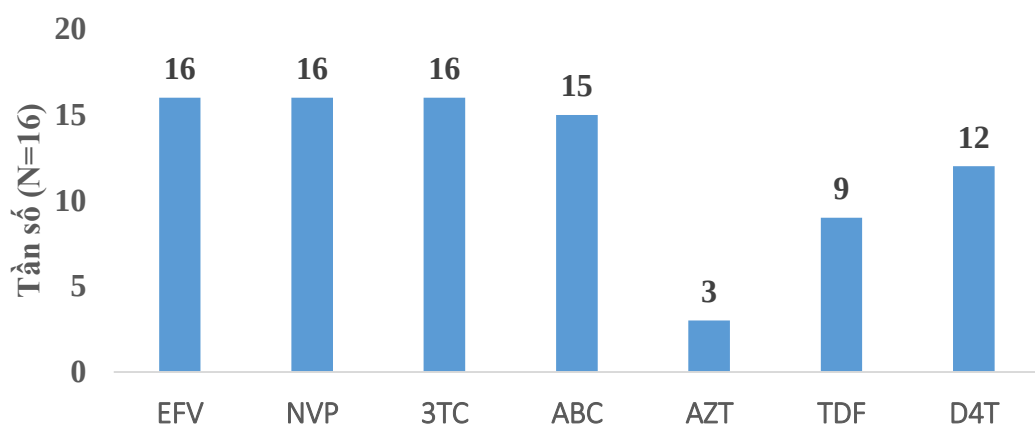
DBS-PBS có độ nhạy và độ đặc hiệu là 99,47% và 84,42% ở ngưỡng 1000 bản sao/ml, tuy nhiên, chỉ đạt độ đặc hiệu 53,95% ở ngưỡng 5000 bản sao/ml. Kết quả cho thấy phương pháp DBS có độ nhạy và độ đặc hiệu cao ở ngưỡng 1000 bản sao, tuy nhiên, độ đặc hiệu thấp ở ngưỡng 5000 bản sao.

3.4. Đặc điểm kháng thuốc và gen kháng thuốc



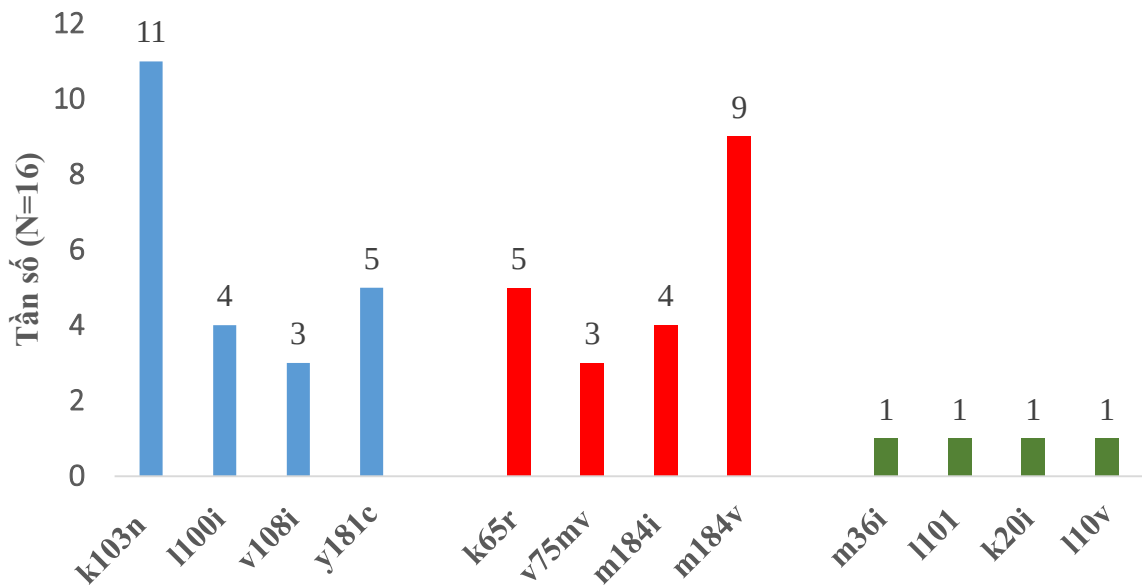
Biểu đồ 3.14. Tỷ suất xuất hiện gen kháng thuốc theo thời gian

Sau 36 tháng điều trị, có 16 bệnh nhân mang gen kháng thuốc với tỷ lệ 2,47% (16/648). Tỷ suất xuất hiện kháng thuốc ghi nhận được là 9,76/1000 bệnh nhân-năm. Giá trị trung vị thời gian từ khi bắt đầu điều trị ARV đến khi khẳng định xuất hiện gen kháng thuốc là 1,13 năm (IQR=0,77 – 2,15). Kháng thuốc ở người bệnh xuất hiện đầu tiên sau 6 tháng điều trị.



Biểu đồ 3.15. Số lượng kháng các thuốc ARV phổ biến (N=16)

EFV, NVP, 3TC có tỉ lệ kháng lên đến 100% (16/16 trường hợp), tiếp đến là ABC với 15/16 trường hợp và d4T là 12/16 trường hợp. AZT và TDF có tỉ lệ kháng thấp hơn với chỉ 3/16 đối với AZT và 9/16 trường hợp đối với TDF.



Biểu đồ 3.16. Các gen kháng thuốc phổ biến theo từng nhóm thuốc

Ở nhóm NNRTI, các gen phổ biến bao gồm k103n (11/16), y181c (5/16), l100i (4/16) và v108i là 3/16 trường hợp. Trên nhóm NRTI, m184v là gen kháng phổ biến nhất (9/16), tiếp đến lần lượt là k65r (5/16), m184i (4/16) và v75mv (3/16). 4 gen kháng PI được xác định bao gồm m36i, l10v, và 1 đối tượng có cả 2 gen kháng l101 và k20i.

3.5. Một số yếu tố liên quan đến kết quả theo dõi điều trị ức chế TLVR của bệnh nhân

Bảng 3.16. Một số yếu tố liên quan đến ức chế TLVR ở người bệnh nhân

Yếu tố	OR	95% CI		p
Giới tính				
Nam	1			
Nữ	1,42	1,18	1,72	<0,001
Nhóm tuổi				
18 - 30 tuổi	1			
31 - 40 tuổi	0,93	0,74	1,18	0,57
41 - 50 tuổi	0,84	0,61	1,15	0,28
>50 tuổi	0,90	0,63	1,29	0,57
Đường lây truyền				
Tiêm chích ma túy	1			
QHTD/Khác	0,94	0,71	1,25	0,67
Giai đoạn lâm sàng				
Giai đoạn 3 & 4	1			
Giai đoạn 1 & 2	1,43	1,18	1,74	<0,001
Nghiện thuốc lá				
Không	1			
Có	0,86	0,69	1,07	0,18
Nghiện rượu/bia				
Không	1			
Có	1,00	0,79	1,27	0,99
Đồng nhiễm viêm gan C				
Âm tính	1			
Dương tính	0,93	0,75	1,15	0,49
Điều trị ARV sớm <4 tuần				
Không	1			
Có	1,05	0,86	1,28	0,62
Phác đồ điều trị ARV				
Phác đồ chứa AZT/Khác	1			
Phác đồ TDF	0,97	0,80	1,19	0,80
Chỉ số khối cơ thể				
Thiếu cân	1			
Bình thường	1,30	1,05	1,60	0,02
CD4 (tế bào/cm³)				
<200	1			

Yếu tố	OR	95% CI		p
≥200	3,41	2,73	4,27	<0,001

Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy, nữ giới có xu hướng đạt ức chế vi rút cao hơn so với nam giới (OR=1,42, $p<0,001$). Các đối tượng có GĐLS 1 và 2 tại thời điểm ban đầu cũng có đáp ứng vi rút tốt hơn các bệnh nhân ở GĐLS 3 hoặc 4 (OR=1,43; $p<0,001$). Bệnh nhân có CD4 trên 200 tại thời điểm trước điều trị cũng có xu hướng đạt TLVR dưới ngưỡng cao hơn các bệnh nhân HIV tiến triển (OR=3,41; $p<0,001$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhân khẩu học của nhóm bệnh nhân nhiễm HIV trong nghiên cứu

4.1.1. Tuổi và giới tính

Trong thời gian gần đây, độ tuổi của người nhiễm HIV điều trị ARV tại Việt Nam và trên toàn thế giới đang có xu hướng tăng lên, nguyên nhân chủ yếu là do người bệnh có đáp ứng tốt với điều trị do đó tỷ lệ tử vong giảm và thời gian sống của người bệnh được cải thiện một cách đáng kể. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $35,1 \pm 8,7$ tuổi, trong đó, 2 nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất lại là 2 nhóm tuổi trẻ từ 18 – 30 (30,1%) và lứa tuổi cận trung niên từ 31 - 40 tuổi (chiếm 49,5%).

Về giới tính, nam giới chiếm đến 63% trong nhóm đối tượng nghiên cứu. Điều này phù hợp với tình hình chung khi dịch HIV/AIDS trong giai đoạn từ 2010 - 2013 tập trung chủ yếu ở đối tượng tiêm chích ma túy, trong đó nam giới chiếm phần lớn.

4.1.2. Tình trạng hôn nhân và việc làm

Đa phần bệnh nhân hiện đang sống cùng với vợ hoặc chồng, chiếm 72,8%. Đây là vấn đề rất đáng lưu tâm bởi trong 5 năm trở lại, dịch tại Việt Nam đang có xu hướng dịch chuyển từ tiêm chích ma túy sang quan hệ tình dục không an toàn.

Về việc làm, có tới 12,7% bệnh nhân hiện đang thất nghiệp, trong đó có một số hiện đang là học sinh/sinh viên. So với các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam, tỉ lệ người trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn, tuy nhiên vẫn ở mức đáng chú ý.

4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị ARV

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Tỉ lệ người bệnh trong nhóm nghiên cứu ở giai đoạn lâm sàng 4 là 35,5% và giai đoạn lâm sàng 3 chiếm 10,8%. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu tại Việt Nam trong giai đoạn từ 2013 – 2015 khi phần lớn người bệnh HIV đến điều trị HIV ở giai đoạn muộn, đặc biệt là tại các phòng khám tuyến trung ương.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, các bệnh nhân trong nghiên cứu phần lớn đều có tình trạng miễn dịch suy giảm trầm trọng và tải lượng vi rút ở mức rất cao tại thời điểm trước điều trị ARV. Các nghiên cứu tại các quốc gia khác cũng cho thấy, mặc dù CD4 trung bình trước điều trị có xu hướng tăng lên, tuy nhiên, tỉ lệ bệnh nhân có CD4 ở mức thấp vẫn chiếm tỉ lệ đáng kể.

4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Tỉ lệ bệnh nhân có viêm gan C là 36,7%, trong khi đó, tỉ lệ viêm gan B thấp hơn với 13,1%. Kết quả này phù hợp với nhiều báo cáo trước đó tại Việt Nam khi tỉ lệ viêm gan C đặc biệt cao trên nhóm người nhiễm HIV. Nguyên nhân phần lớn là do đặc điểm tương tự về đường lây truyền giữa HIV và HCV trên nhóm đối tượng nghiện chích ma túy.

4.2.3. Vai trò của xét nghiệm CD4 tại thời điểm trước điều trị

Đánh giá mối tương quan định lượng giữa CD4 và TLVR, kết quả cho thấy không có sự tương quan giữa chỉ số này. Điều này phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới khi định lượng tải lượng vi rút không phản ánh tình trạng suy giảm miễn dịch của bệnh nhân. Đánh giá tình trạng suy giảm miễn dịch của bệnh nhân đóng vai trò quan trọng trong việc khởi động các can thiệp điều trị bao gồm dự phòng và điều trị nhiễm trùng cơ hội, đặc biệt ở các bệnh nhân điều trị muộn.

4.3. Xét nghiệm TLVR bằng phương pháp DBS

Xét nghiệm TLVR bằng phương pháp giọt máu khô (DBS) đang ngày càng được sử dụng phổ biến trong việc mở rộng xét nghiệm TLVR HIV tại Châu Phi và Châu Á. Ưu điểm của DBS là dễ thu thập, thuận tiện trong lưu trữ và vận chuyển hơn so với mẫu bệnh phẩm huyết tương. Dựa trên những báo cáo của một tổng quan hệ thống từ 43 nghiên cứu, WHO gần đây đã khuyến nghị ngưỡng phát hiện thất bại điều trị bằng DBS là 1000 bản sao/ml. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu của DBS vẫn có sự khác biệt tùy thuộc vào nền tảng của xét nghiệm TLVR. Cụ thể, tính đặc hiệu của xét nghiệm DBS trong trường hợp người bệnh ở mức độ nhiễm vi rút thấp hơn đã được đặt câu hỏi, vì sao DBS có thể cho kết quả đếm TLVR ở mức cao hơn so với huyết tương thông qua việc phát hiện RNA HIV liên quan đến tế bào. Hơn

Tại Việt Nam, nghiên cứu của chúng tôi là một trong những nghiên cứu đầu tiên đánh giá việc thực hiện xét nghiệm TLVR bằng phương pháp DBS so với phương pháp huyết tương đang được áp dụng thường quy tại các phòng khám HIV. Kết quả nghiên cứu phương pháp DBS-PBS cho kết quả với độ nhạy 99,47% và độ đặc hiệu là 84,42% ở ngưỡng 1000 bản sao/mL, tuy nhiên, độ đặc hiệu chỉ đạt là 53,95% ở ngưỡng 5000 bản sao/mL, điều này cho thấy, DBS sẽ có ý nghĩa thực tiễn cao hơn khi đo lường tải lượng vi rút sau điều trị ARV. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu đã được thực hiện trên thế giới.

Tác giả Ning Tang và cộng sự nghiên cứu trên 497 bệnh nhân HIV tại Bờ Biển Ngà cho thấy độ nhạy của phương pháp DBS có thể đạt 93% và độ đặc hiệu là 95% ở ngưỡng 1000 bản sao/ml theo khuyến cáo của WHO. Tương quan giữa xét nghiệm DBS và phương pháp huyết tương cũng đạt kết quả tốt với hệ số tương quan lần lượt là 0,896 và 0,901 ($p < 0,001$).

Các kết quả nghiên cứu đều cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu cao của phương pháp DBS khi so sánh với phương pháp TLVR huyết tương ở ngưỡng từ 1000 bản sao/mL trở lên. Đây cũng là ngưỡng khuyến cáo của Tổ chức Y thế giới trong xác định thất bại điều trị.

Sử dụng phương pháp DBS để xét nghiệm tải lượng vi rút là một phương pháp đầy hứa hẹn mang lại những lợi ích liên quan đến việc thu thập và xử lý mẫu bệnh phẩm. Đồng thời cho phép vận chuyển mẫu bệnh phẩm không cần chuỗi lạnh, tuy nhiên, việc sử dụng DBS cũng ảnh hưởng đến việc lựa chọn ngưỡng tải lượng vi rút trong đánh giá tiến triển điều trị.

4.4. Kết quả theo dõi điều trị và các yếu tố liên quan

4.4.1. Theo dõi tải lượng vi rút thường quy

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các bệnh nhân có đáp ứng điều trị tốt về tải lượng vi rút ở mức rất cao. Trung vị tải lượng vi rút của bệnh nhân đã giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện ngay trong 6 tháng đầu điều trị ARV. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mức ức chế vi rút dưới ngưỡng phát hiện (< 20 bản sao/ml) sau 36 tháng điều trị lên tới 92,64%. Kết quả này cao hơn so với một số nghiên cứu tại Hoa Kỳ và Châu Âu khi tỷ lệ đạt ức chế vi rút chỉ từ 58 – 85%. Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác Suresh Rangarajan thực hiện trên 1255 bệnh nhân người lớn điều trị ARV ít nhất 1 năm tại 4 tỉnh báo cáo tỷ lệ bệnh nhân đạt mức tải lượng vi rút < 1000 bản sao/mL là 93%, cao hơn so với kết quả nghiên cứu này. Một nghiên cứu khác được thực hiện bởi tác giả Vũ Quốc Đạt và cộng sự trên 365 người bệnh điều trị 16 phòng khám ngoại trú

trên toàn quốc đã báo cáo tỉ lệ ức chế vi rút sau 36 tháng là 95,1% . Nghiên cứu của Junko Tanuma và cộng sự thực hiện năm 2017 cũng cho thấy kết quả tương tự khi tỉ lệ người bệnh đạt mức TLVR dưới ngưỡng phát hiện sau 12 tháng là 95,5% . Tuy nhiên, ngưỡng phát hiện trong các nghiên cứu này là 1000 bản sao/mL, cao hơn rất nhiều so với ngưỡng phát hiện là 20 bản sao/mL mà bộ sinh phẩm mà chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu.

Trong thập kỷ trước, việc mở rộng điều trị ARV ở các nước có nguồn lực hạn chế đòi hỏi cách tiếp cận đơn giản . Do năng lực phòng thí nghiệm không đáp ứng đủ, nên nhiều chương trình đã giảm thiểu việc theo dõi đáp ứng điều trị bằng xét nghiệm nhằm tối ưu cho việc mở rộng điều trị. Tuy nhiên, với sự phát triển của trang thiết bị kỹ thuật cùng nguồn lực cho HIV ngày càng tăng, TLVR đã dần trở thành một tiêu chuẩn vàng trong theo dõi và đánh giá đáp ứng điều trị kháng vi rút ở người nhiễm HIV/AIDS. Hướng dẫn mới nhất của Tổ chức Y tế thế giới đã khuyến cáo theo dõi tải lượng vi rút thường quy, cùng với xét nghiệm CD4 và các đánh giá lâm sàng .

Tỉ lệ cao (>90%) bệnh nhân trong nghiên cứu đạt mức ức chế vi rút sau 36 tháng điều trị ARV cho thấy hiệu quả của chương trình điều trị tại Việt Nam và triển vọng đáp ứng được các mục tiêu 90 – 90 – 90 mà Bộ Y tế đề ra.

4.4.2. Các yếu tố liên quan đến ức chế tải lượng vi rút

Phân tích từ mô hình hồi quy logistic cho thấy, tình trạng lâm sàng kém và suy giảm miễn dịch nặng nề trước điều trị có liên quan đến việc đáp ứng vi rút học kém hơn. Cụ thể, các bệnh nhân có số lượng tế bào lympho T-CD4<200 tế bào/cm³ và ở giai đoạn lâm sàng 3 hoặc 4 có nguy cơ không đạt mức ức chế vi rút cao hơn gấp 1,43 – 3,41 lần so với các nhóm bệnh nhân còn lại. Điều này phản ánh chính xác các kết luận từ các nghiên cứu trên thế giới khi tải lượng vi rút >100.000 bản sao/mL có sự liên quan chặt chẽ tới việc suy giảm số lượng tế bào CD4 và tiến triển tới giai đoạn AIDS ở bệnh nhân

HIV/AIDS. Nghiên cứu của các tác giả Rangarajan và Tanuma cũng báo cáo kết quả tương tự khi các bệnh nhân có HIV tiến triển có đáp ứng điều trị thấp hơn đáng kể. Đây là kết quả của việc phát hiện và đăng ký điều trị muộn của bệnh nhân. Nhiều nghiên cứu tại Việt Nam đã cho thấy, mặc dù tiêu chuẩn điều trị ARV đã được mở rộng nhanh chóng trong thời gian gần đây, nhưng người bệnh đăng ký điều trị muộn vẫn chiếm tỉ lệ cao. Kết quả này có thể giải thích do sự kết hợp giữa các yếu tố xã hội, bao gồm lo sợ kỳ thị và phân biệt đối xử và tình trạng lâm sàng. Điều này cần được cải thiện nhanh chóng, đặc biệt trong bối cảnh Việt Nam triển khai ARV tới tuyến huyện với điều kiện cơ sở vật chất và trình độ chuyên môn thấp hơn so với các cơ sở điều trị tuyến Trung ương. Một số các yếu tố khác liên quan tới đáp ứng về tải lượng vi rút ở bệnh nhân bao gồm giới tính và tình trạng dinh dưỡng. Nam giới có xu hướng đáp ứng vi rút kém hơn so với nữ giới, đồng thời, các bệnh nhân thiếu cân ($BMI < 18,5$) cũng có đáp ứng tải lượng vi rút thấp hơn so với các bệnh nhân có BMI ở mức bình thường. Tuân thủ điều trị là yếu tố quan trọng liên quan đến đáp ứng vi rút ở người nhiễm HIV. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về ức chế tải lượng vi rút giữa các mức tuân thủ điều trị ở người bệnh.

4.5. Gen kháng thuốc

4.5.1. Tỉ lệ kháng thuốc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 16 trường hợp thất bại điều trị ARV phải chuyển sang phác đồ bậc 2, 100% bệnh nhân có thất bại điều trị đều có kháng ít nhất với một thuốc điều trị. Trên 16 bệnh nhân trong cả 2 nhóm quan sát được giải trình tự gen kháng thuốc, tỉ lệ kháng thuốc ghi nhận được rất cao ở nhóm NNRTI, trong đó, EFV và NVP có tỉ lệ kháng 100%. Ở nhóm NRTI, các thuốc 3TC, ABC đều có tỉ lệ kháng cao. Hầu hết các thuốc

nhóm PI đều không ghi nhận có kháng thuốc, với chỉ 3 trường hợp mang gen kháng.

4.5.2. Gen đột biến kháng thuốc

Đột biến M184V gặp với tỷ lệ rất cao, chiếm 56,25% (9/16) trong số bệnh nhân có đột biến kháng NRTI, có thể do tất cả các phác đồ bậc một chúng ta đang sử dụng đều có lamivudine là thuốc chọn lọc đột biến này.

Các đột biến đề kháng NRTI trong đó đột biến K65R có vai trò trong đề kháng tenofovir chiếm tỷ lệ 31,25% (5/16 bệnh nhân HIV mang gen kháng). Tenofovir đã trở thành thuốc được ưu tiên lựa chọn cho các phác đồ ARV bậc một. Tuy nhiên khi tenofovir được sử dụng rộng rãi, cũng sẽ có nguy cơ kháng thuốc trong những năm tới.

Các đột biến đề kháng NNRTI hay gặp nhất là K103N (11 bệnh nhân mang gen kháng), Y181C/I (8 bệnh nhân mang gen kháng) và G190A/S (3 bệnh nhân mang gen kháng, đều là các đột biến liên quan đến đề kháng chéo trong nhóm NNRTI, có thể giúp lý giải tình trạng bị đề kháng cao của hầu hết các thuốc trong nhóm NNRTI.

KẾT LUẬN

1. Đánh giá kết quả theo dõi tải lượng vi rút huyết tương thường quy và bước đầu đánh giá mức độ khả thi của đo tải lượng vi rút bằng phương pháp DBS trên bệnh nhân điều trị thuốc ARV bậc một ở miền Bắc Việt Nam

- Tỷ lệ bệnh nhân có tải lượng vi rút dưới ngưỡng phát hiện (<20 bản sao/mL) tại thời điểm trước khi bắt đầu điều trị ARV phác đồ bậc 1 là 1,7%. Tỷ lệ này tăng lên đáng kể sau khi bệnh nhân được điều trị ARV.

Tại các thời điểm 6, 12, 18, 24, 30 và 36 tháng sau khi điều trị, tỉ lệ bệnh nhân có tải lượng vi rút dưới ngưỡng phát hiện lần lượt là 61,79%, 79,34%, 87,89%, 88,24%, 87,4% và 92,64%.

- Ở ngưỡng 1000 cp/mL, độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp DBS-PBS lần lượt 99,47% và 84,42%. Tuy nhiên, ở ngưỡng 5000 bản sao/mL độ đặc hiệu của phương pháp DBS-PBS chỉ đạt được 53,95% . Điều này cho thấy, DBS sẽ có ý nghĩa thực tiễn cao hơn khi đo lường tải lượng vi rút sau điều trị ARV.

2. Mô tả đặc điểm vi rút học của bệnh nhân thất bại điều trị phác đồ bậc một tại bệnh viện Bạch Mai

- Sau 36 tháng điều trị, có 16 bệnh nhân mang gen kháng thuốc với tỉ lệ 2,47% (16/648). Tỷ suất xuất hiện kháng thuốc ghi nhận được là 9,76/1000 bệnh nhân-năm. Giá trị trung vị thời gian từ khi bắt đầu điều trị ARV đến khi kháng định xuất hiện gen kháng thuốc là 1,13 năm (IQR=0,77 – 2,15). Kháng thuốc ở người bệnh xuất hiện đầu tiên sau 6 tháng điều trị.
- Các chủng HIV mang gen đột biến với nhóm NNRTI là k103n, y181c), l100i và v108i; Với nhóm NRTI là các gen m184v k65r, m184i và v75mv; 4 gen kháng PI được ghi nhận là m36i, l10v và k20i.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Trương Thái Phương, Nguyễn Thị Tuyết Mai, Bùi Minh Vượng, Đỗ Duy Cường, Vũ Tường Vân (2018), “Tương quan giữa số lượng tế bào CD4, tải lượng HIV với giai đoạn lâm sàng ở bệnh nhân trước điều trị ARV tại bệnh viện Bạch Mai năm 2012 - 2015”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 28, số 11 - 2018, tr. 93-99.

2. Trương Thái Phương, Lê Thị Ngân, Lê Trung Dũng, Đỗ Duy Cường, Vũ Tường Vân (2018), “Đánh giá đáp ứng tải lượng vi rút HIV và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân HIV/AIDS điều trị tại bệnh viện Bạch Mai từ 2012 - 2015 ”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 28, số 11 - 2018, tr. 100-109.