

# Y HỌC

# CỘNG ĐỒNG

ISSN 2354-0613

JOURNAL OF  
COMMUNITY  
MEDICINE

VIỆN SỨC KHỎE CỘNG ĐỒNG - TỔNG HỘI Y HỌC VIỆT NAM



**TR3:** THỰC HÀNH ĐI BUÔNG THƯỜNG QUY Ở ĐIỀU DƯỠNG VIÊN TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HÀ NỘI NĂM 2017

**TR25:** TỶ LỆ SỰ CỐ TRONG VẬN CHUYỂN CẤP CỨU NỘI VIÊN TẠI KHOA CẤP CỨU & CHỐNG ĐỘC - BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG, NĂM 2017

**TR58:** TUÂN THỦ QUY TRÌNH TIÊM TÍNH MẠCH QUA ĐẶT KIM LƯƠN CỦA ĐIỀU DƯỠNG TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG CẦN THƠ, 2017

**TR88:** THỰC TRẠNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ HÀI LÒNG CỦA KHÁCH HÀNG ĐỐI VỚI CHẤT LƯỢNG DỊCH VỤ KHÁM CHỮA BỆNH TẠI KHOA KHÁM BỆNH, BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG NĂM 2017



Số: 41 tháng 11+12/2017



VIỆN SỨC KHỎE CỘNG ĐỒNG

## MỤC LỤC

- Thực hành đi buồng thường quy ở điều dưỡng viên tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội năm 2017** **3**  
Trương Thị Mỹ Hà, Nguyễn Duy Ánh, Đỗ Mạnh Hùng, Nguyễn Quỳnh Anh
- Một số yếu tố ảnh hưởng đến động lực nơi làm việc ở điều dưỡng viên tại các khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2017** **9**  
Nguyễn Hồng Vũ, Đỗ Mạnh Hùng, Lã Ngọc Quang, Nguyễn Thanh Hà
- Thực trạng hài lòng của bệnh nhân với việc tiếp đón và thời gian chờ đợi tại khoa Khám bệnh, Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2017** **15**  
Vũ Thị Tú Uyên, Phạm Thu Hiền, Lã Ngọc Quang, Nguyễn Thanh Hà
- Stress nghề nghiệp ở điều dưỡng viên trong quá trình chăm sóc bệnh nhi tại Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2017** **21**  
Trần Văn Thơ, Phạm Thu Hiền, Lã Ngọc Quang, Nguyễn Thanh Hà
- Tỷ lệ sự cố trong vận chuyển cấp cứu nội viện tại khoa Cấp cứu & chống độc - Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2017** **25**  
Đỗ Quang Vĩ, Đỗ Mạnh Hùng, Lã Ngọc Quang, Nguyễn Thanh Hà
- Tỷ lệ bạo lực nơi làm việc ở điều dưỡng viên do bệnh nhân gây ra tại các khoa Lâm sàng, Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2017** **31**  
Đào Ngọc Phúc, Phạm Thu Hiền, Lã Ngọc Quang, Nguyễn Thanh Hà
- Đặc điểm viêm phổi tái nhiễm ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2017** **37**  
Phạm Ngọc Toàn, Lê Thị Minh Hương, Lê Thanh Hải
- Ứng dụng thang điểm phân loại bệnh nhân của Australia (ATS) trong phân loại bệnh nhân tại Khoa Cấp cứu - chống độc Bệnh viện Nhi Trung ương** **41**  
Đỗ Quang Vĩ, Lê Ngọc Duy, Phạm Ngọc Toàn
- Đánh giá hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân viêm mũi dị ứng do dị nguyên D.Pteronyssinus lứa tuổi 6-14 tuổi được điều trị bằng phương pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi** **45**  
Trần Thái Sơn, Vũ Minh Thục, Lương Xuân Tuyến, Phạm Văn Thúc, Nguyễn Quang Hùng, Nguyễn Thị Vinh Hà
- Thay đổi một số chỉ tiêu miễn dịch ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng do dị nguyên D. Pteronyssinus lứa tuổi 6-14 tuổi được điều trị bằng phương pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi** **49**  
Vũ Minh Thục, Trần Thái Sơn, Lương Xuân Tuyến, Nguyễn Thị Vinh Hà, Phạm Văn Thúc, Nguyễn Quang Hùng
- Sự thay đổi kiến thức, thực hành phòng chống bệnh không lây nhiễm của người cao tuổi khi triển khai mô hình phòng khám bác sĩ gia đình tại phường Trần Phú, quận Hoàng Mai, Hà Nội, năm 2017** **54**  
Lê Đức Hoàng, Nguyễn Minh Hoàng, Dương Kim Tuấn, Đỗ Mai Hoa
- Tuân thủ quy trình tiêm tĩnh mạch qua đặt kim luồn của điều dưỡng tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ, 2017** **58**  
Nguyễn Thị Kim Phượng, Ông Huy Thanh, Lê Ngọc Cửa, Đỗ Mai Hoa
- Đặc điểm phân tử gen FhbP của vi khuẩn Neisseria meningitidis lưu hành tại một số đơn vị quân đội khu vực miền Bắc Việt Nam từ 2008 -2017** **63**  
Lê Thu Trang, Trần Xuân Thạch, Triệu Phi Long, Trần Văn Lực, Nguyễn Thị Hoa, Nguyễn Thị Giang An, Đồng Văn Quyền, Nguyễn Minh Hoàng

### HỘI ĐỒNG CỐ VẤN

GS.TS. Lê Bách Quang (Chủ tịch)  
GS.TS. Đỗ Tất Cường  
GS.TS. Đào Văn Dũng  
GS.TS. Dunne Michael  
GS.TS. Đặng Tuấn Đạt  
GS.TS. Phạm Ngọc Đĩnh  
GS.TS. Lương Xuân Hiến  
GS.TS. Vương Tiến Hòa  
GS.TS. Phạm Văn Thúc

### TỔNG BIÊN TẬP

Đào Văn Dũng

### PHÓ TỔNG BIÊN TẬP

Trần Quốc Thắng

### BAN BIÊN TẬP

Phạm Ngọc Châu (Trưởng ban)  
Nguyễn Xuân Bái  
Đỗ Hòa Bình  
Phạm Văn Dũng  
Trần Văn Hưởng  
Phạm Vũ Khánh  
Nguyễn Văn Lành  
Lê Đình Phan  
Hoàng Cao Sạ  
Đình Ngọc Sỹ  
Văn Quang Tân  
Võ Văn Thanh  
Trần Nhân Thắng  
Võ Văn Thắng  
Phạm Văn Thao  
Ngô Văn Toàn  
Nguyễn Xuân Trường  
Nguyễn Anh Tuấn  
Hoàng Tùng

### BAN THƯ KÝ

Nguyễn Kim Phượng (Trưởng ban)  
Nguyễn Văn Chuyên

### BAN TRỊ SỰ

Trần Thị Bích Hạnh (Trưởng ban)  
Nguyễn Thị Thúy

### TRÌNH BÀY

Lương Đình Khánh

### TÒA SOẠN

24 Liễu Giai - Cống Vị - Ba Đình - Hà Nội  
Tel: 84-24 3762 1898 - Fax: 84-24 3762 1899  
Web: skcd.vn - yhoccongdong.vn  
Email: tapchihcd@gmail.com  
Giấy phép xuất bản: số 229/GP-BTTTT  
Cấp ngày 19/6/2013. Giấy phép sửa đổi  
bổ sung số 261/GP-BTTTT ngày 23/5/2016  
và số 3965/BTTTT-CBC ngày 31/10/2017

### IN TẠI

Công ty TNHH In Tân Huệ Hoa  
Giá: 60.000 đồng

<b>Kiến thức về tuân thủ điều trị HIV/AIDS của người chăm sóc trẻ tại Bệnh viện nhi Trung ương năm 2011</b>	<b>70</b>
Trần Tuấn Cường, Lê Thị Hương, Đoàn Thị Thùy Linh, Nguyễn Văn Lâm, Lưu Minh Châu	
<b>Ảnh hưởng của sức khoẻ răng miệng lên chất lượng cuộc sống người cao tuổi tỉnh Trà Vinh</b>	<b>75</b>
Phạm Thanh Bình, Ngô Thị Quỳnh Lan, Trần Thiện Thuận	
<b>Kiến thức và thực hành tiêm và truyền an toàn của điều dưỡng các khoa Lâm sàng Bệnh viện đa Khoa tỉnh Hà Giang 6 tháng đầu năm 2016</b>	<b>81</b>
Phạm Trí Dũng, Hoàng Thị Hoa, Phùng Thanh Hùng, Phạm Quỳnh Anh	
<b>Thực trạng và một số yếu tố ảnh hưởng đến sự hài lòng của khách hàng đối với chất lượng dịch vụ khám chữa bệnh tại khoa Khám bệnh, Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2017</b>	<b>88</b>
Nguyễn Thị Hiền, Lã Ngọc Quang, Hà Anh Đức	
<b>Chi phí điều trị của người bệnh sỏi đường mật tại khoa Gan mật Bệnh viện Việt Đức năm 2016</b>	<b>94</b>
Nguyễn Thị Thu Hương, Trần Xuân Bách, Trần Đình Thơ	
<b>Thực trạng quản lý chất thải rắn y tế tại các trạm y tế thuộc Trung tâm y tế Sóc Sơn năm 2017</b>	<b>99</b>
Nguyễn Thị Thanh Hương, Lê Thị Thanh Hương	
<b>Kiến thức về dịch vụ phòng khám bác sĩ gia đình của người dân phường Tân Tạo, quận Bình Tân, thành phố Hồ Chí Minh năm 2017</b>	<b>105</b>
Phạm Thanh Vũ, Trần Thiện Thuận	
<b>Thực trạng lượng clo dư và nhiễm vi sinh vật trong hệ thống ống phân phối nước máy tại thành phố Rạch Giá, 2017</b>	<b>111</b>
Kiều Lộc Thịnh, Lưu Văn Đức, Phạm Ngọc Châu	
<b>Nghiên cứu chất lượng thuốc Đông dược và dược liệu tại các nhà thuốc cổ truyền trong tỉnh Hậu Giang từ 2009 - 2013</b>	<b>117</b>
Nguyễn Hiếu An, Nguyễn Văn Lành	
<b>Kết quả thực hiện danh mục kỹ thuật khám chữa bệnh theo phân tuyến của Bộ Y tế tại Bệnh viện A Thái Nguyên năm 2016</b>	<b>127</b>
Nguyễn Thanh Tùng, Trịnh Văn Hùng	
<b>Xây dựng và chuẩn hóa bộ công cụ đánh giá sự hài lòng của sinh viên với hoạt động đào tạo tại Trường Cao đẳng Dược Trung ương Hải Dương</b>	<b>134</b>
Nguyễn Thanh Bình, Dương Ánh Tuyết, Trần Bá Kiên	
<b>Kiến thức, thái độ, thực hành về việc thực hiện Luật Giao thông đường bộ của học sinh trường Trung học phổ thông Nguyễn Đức Cảnh năm 2017</b>	<b>142</b>
Nguyễn Văn Tiến, Phạm Thị Thu Huyền, Đặng Thu Hằng, Nguyễn Thị Hiền, Nguyễn Thị Ngoan	

# ĐẶC ĐIỂM PHÂN TỬ GEN FHBP CỦA VI KHUẨN NEISSERIA MENINGITIDIS LƯU HÀNH TẠI MỘT SỐ ĐƠN VỊ QUÂN ĐỘI KHU VỰC MIỀN BẮC VIỆT NAM TỪ 2008 -2017

Lê Thu Trang<sup>1</sup>, Trần Xuân Thạch<sup>1</sup>, Triệu Phi Long<sup>2</sup>, Trần Văn Lực<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Hoa<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Giang An<sup>3</sup>, Đồng Văn Quyền<sup>1</sup>, Nguyễn Minh Hoàng<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

Viêm màng não mô cầu là một bệnh nguy hiểm trên người, do vi khuẩn não mô cầu *Neisseria meningitidis* gây ra, có khả năng lây lan nhanh thành dịch và thường để lại hậu quả lâu dài thậm chí là tử vong. Nhóm có nguy cơ cao là trẻ em dưới 5 tuổi và người trẻ tuổi từ 15 đến 24 tuổi, trong đó *N. meningitidis* serotype B (NmB) là tác nhân chính gây bệnh ở thanh niên. Các nghiên cứu gần đây chỉ ra protein vỏ liên kết yếu tố H ở người fHbp của NmB là đích vaccine tiềm năng. Trong nghiên cứu này, đặc điểm phân tử gen *fHbp* của một số chủng *N. meningitidis* thu thập tại các doanh trại quân đội ở miền Bắc Việt Nam được lần đầu đánh giá. Kết quả cho thấy trình tự gen *fHbp* có mức độ tương đồng khá cao giữa các chủng *N. meningitidis*, đa số chủng mang allele 14 và 17 (tương ứng peptide 7 và 19, nhóm đa hình 2/3 và 3). Tuy vậy cũng tìm thấy sự biến dị di truyền nhất định giữa các chủng của Việt Nam và các chủng trên thế giới, đặc biệt một số chủng mang biến dị mới chưa được phân loại tại vùng mã hóa của gen *fHbp*. Đây có thể là đại diện của một nhóm miễn dịch riêng cần được quan tâm nghiên cứu sâu hơn ở Việt Nam.

**Từ khóa:** Não mô cầu, nhóm huyết thanh, gen fHbp.

**ABSTRACT: MOLECULAR CHARACTERISTIC OFF HBP GENE FROM NEISSERIA MENINGITIDIS CAUSING BACTERIAL MENINGITIS AT SOME MILITARY UNITS IN NORTHERN VIETNAM, 2008-2017**

Bacterial meningitis is a dangerous human disease caused by meningococcal bacteria *Neisseria meningitidis*. It can quickly spread into an epidemic and leaves serious permanent sequaele, if not fatal. The highest-risk groups for bacterial meningitis are children under five years old

and adolescents between 15 and 24 years of age. Among all serotypes, *N. meningitidis* B (MnB) is the most common cause for bacterial meningitis in adolescents. Recent studies have identified factor H binding protein (fHbp) as a potential vaccine candidate for MnB. In this study, *fHbp* gene from *N. meningitidis* strains collected from various military units in Northern Vietnam was characterized for the first time. Our results showed that there was a high level of homology among the studied *fHbp* genes, with most bacterial strains carried allele 14 or 17 (equivalent to peptide 7 and 19, or immunological family variant 2/3 and 3, respectively). However, we also discovered some new *fHbp* sequence variants that have not been annotated. Those can be the representatives for a new immunological group of *N. meningitidis* from Vietnam that need to be further elucidated.

**Keywords:** *Neisseria meningitidis*, serogroup, fHbp gen.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi khuẩn não mô cầu *Neisseria meningitidis* là nguyên nhân chính gây bệnh viêm màng não mô cầu ở trẻ em và thanh niên, gây tỷ lệ tử vong cao hoặc để lại di chứng lâu dài khi không được chẩn đoán và điều trị kịp thời [1]. Tỷ lệ mang vi khuẩn não mô cầu khác biệt tùy từng độ tuổi và vùng địa lý, nhưng có xu hướng chung là tăng cao ở các nhóm cộng đồng sinh hoạt tập trung như ký túc xá, doanh trại quân đội [2]. Trên toàn thế giới, 6 type huyết thanh gây bệnh chủ yếu của *N. meningitidis* là A, B, C, W, X và Y, trong đó *N. meningitidis* B (NmB) là tác nhân gây bệnh chủ yếu ở thanh niên [3,4]. Hiện nay, vaccine được sử dụng rộng rãi tại nhiều quốc gia trong chiến lược phòng tránh viêm màng não là vaccine cộng hợp vỏ polysaccharide, tuy rất thành công trong việc khống chế dịch do NmA, NmC, NmY và NmW gây ra, lại đạt kết quả rất hạn chế với NmB [5].

1. Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm khoa học và công nghệ Việt Nam. Tác giả liên hệ: [nguyen.huong.m@gmail.com](mailto:nguyen.huong.m@gmail.com)

2. Viện Y học dự phòng quân đội

3. Trường Đại học Vinh

Trong vài năm trở lại đây, các nghiên cứu tìm kiếm những protein biểu hiện trên bề mặt vỏ NmB có khả năng trở thành đích phát triển vaccine đặc hiệu cho NmB chỉ ra protein liên kết yếu tố H ở người fHbp (Human factor H binding protein) có thể là ứng cử viên tiềm năng, nhờ tỷ lệ biểu hiện rộng rãi ở > 97% chủng NmB hiện đang lưu hành [6]. Về mặt miễn dịch, fHbp có thể được phân ra làm hai phân họ lớn, A và B, hoặc 3 nhóm đa hình chính, 1, 2 và 3. Phân họ A và nhóm đa hình 2 và 3 thể hiện tính miễn dịch chéo, nhưng hoàn toàn không tương tác miễn dịch với nhóm đa hình 1 và phân họ B [6,7]. Một số công ty dược lớn trên thế giới đã và đang nghiên cứu vaccine cộng hợp sử dụng vùng epitope đặc trưng của một số nhóm và phân họ của fHbp, chẳng hạn Trumenba (fHbp phân họ A và B) hay 4CMenB (Bexsero, fHbp phân họ B). Ngân hàng dữ liệu PubMLST (<https://pubmlst.org/neisseria/>) chứa dữ liệu kiểu gen và đa dạng hệ gen của hơn 43300 chủng *Neisseria spp.* trên khắp thế giới cho phép so sánh đối chiếu trình tự, định danh và tham khảo chéo giữa các hệ thống phân loại, định danh các gen, allele và nhóm đa hình đã biết của *N. meningitidis*.

Tại Việt Nam vaccine phòng viêm não mô cầu NmB hiện đều nhập từ nước ngoài, trong đó phổ biến là vaccine vỏ polysaccharide VA-MENGOC-BC (CuBa) và gần đây có 4CMenB (Bexsero, Norvatis), do đó có thể sẽ không có sự tương thích kháng nguyên cao với các chủng vi khuẩn đang lưu hành trong nước và làm giảm hiệu quả phòng bệnh của vaccine. Hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá mức độ đa hình di truyền cũng như đặc điểm phân tử của gen *fHbp* của các chủng *N. meningitidis* tại Việt Nam. Trong bài báo này chúng tôi trình bày kết quả giải trình tự nucleotide và phân tích đặc điểm di truyền cũng như quan hệ tiến hóa của gen *fHbp* của một số chủng *N. meningitidis* phân lập được trong giai đoạn 2009 - 2017 tại một số tỉnh miền Bắc Việt Nam. Những nghiên cứu về đặc điểm di truyền của gen *fHbp* sẽ là kết quả quan trọng giúp định hướng và đánh giá các chiến lược phát triển vaccine NmB tại Việt Nam trong tương lai.

## II. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Nuôi cấy và phân lập *N. meningitidis* từ mẫu bệnh phẩm

Mẫu bệnh phẩm là dịch nhầy họng hoặc dịch não tủy được thu tại các doanh trại quân đội trên một số tỉnh miền Bắc Việt Nam, cụ thể là Bắc Giang, Thái Nguyên, Vĩnh Phúc, Hà Nội và Hải Phòng, từ năm 2009 đến 2017 (Bảng 1). Phương pháp lấy, bảo quản, xử lý mẫu bệnh phẩm và thu thập số liệu lâm sàng được thực hiện theo các chuẩn thường quy. Vi khuẩn *N. meningitidis* được phân lập trên môi trường thạch máu 5%, ủ qua đêm ở 37°C có bổ sung

5% CO<sub>2</sub> và > 50% độ ẩm. Chủng thuần sau phân lập được định danh trên máy Vitek 2 Compact (bioMerieux, Pháp) bằng phương pháp hóa sinh tiêu chuẩn.

### 2.2. Tách chiết DNA tổng số vi khuẩn *N. meningitidis*

Mẫu vi khuẩn được giữ trong NaCl 0.9%, bổ sung thêm đệm chiết (4% SDS, 10 mM EDTA, 10 μl Proteinase K) và trộn đều bằng máy vortex. Hỗn hợp mẫu được ủ ở 60°C trong 2 tiếng, chiết hai lần với Phenol: Chloroform: Isoamyl Alcohol (25:24:1) và một lần với Chloroform: Isoamyl Alcohol (24:1) theo tỷ lệ 1:1. DNA tổng số sau đó được tủa qua đêm với isopropanol, tỉ lệ tương đương. Tủa DNA được rửa hai lần với ethanol lạnh 70% sau đó ly tâm trong điều kiện chân không với máy miVac trong 3 phút để loại hết ethanol. DNA tổng số sau đó được hòa lại vào đệm TE và bảo quản ở -20°C.

### 2.3. Định danh và xác định type huyết thanh của các chủng *N. meningitidis* bằng phương pháp PCR

Kết quả định danh trên máy Vitek 2 Compact được khẳng định lại bằng phương pháp PCR sử dụng hai cặp mồi đặc hiệu loài cho *N. meningitidis* là *ctrA* [8] và *sodC* [9] theo quy trình gợi ý của Trung tâm Kiểm soát và Phòng chống bệnh (CDC, Mỹ). Type huyết thanh của các chủng *N. meningitidis* đã phân lập được xác định bằng phương pháp PCR sử dụng hai cặp mồi đặc hiệu allele *synD* và *synE* [10].

### 2.4. Khuếch đại và giải trình tự gen *porA* và *fHbp* của các chủng *N. meningitidis* phân lập được

Trình tự các cặp mồi đặc hiệu và quy trình PCR dùng để khuếch đại toàn bộ vùng mã hóa protein của gen *fHbp* (895 bp) được tham khảo theo tài liệu hướng dẫn của Trung tâm Kiểm soát và Phòng chống bệnh (CDC, Mỹ) [11] với một số chỉnh sửa. Phản ứng PCR được tiến hành ở thể tích 25 μl sử dụng DreamTaq Master mix (Thermo Scientific); 50 ng DNA khuôn; 20 pmol mỗi xuôi CDC3UNI và 30 pmol mỗi ngược CDC5UNI. Phản ứng PCR được thực hiện theo phương pháp touchdown, cụ thể 95°C trong 5 phút; 30 chu kỳ: 94°C trong 1 phút, 65°C trong 1 phút (sau mỗi chu kỳ giảm 0,5°C), 72°C trong 1 phút; 15 chu kỳ: 94°C trong 1 phút, 50°C trong 1 phút, 72°C trong 1 phút; cuối cùng 72°C trong 2 phút và giữ máy ở 4°C sau khi kết thúc chu trình. Sản phẩm PCR được điện di kiểm tra trên agarose gel 1% trước khi tinh sạch và gửi giải trình tự hai chiều sử dụng cặp mồi CDC3UNI/CDC5UNI tại Hàn Quốc (Macrogen).

### 2.5. Xử lý số liệu

Trình tự các chuỗi nucleotide được phân tích bằng phần mềm Chromas (Technelysium, Úc). So sánh đối chiếu giữa các trình tự nucleotide trong nghiên cứu này với các trình tự nucleotide từ ngân hàng gen được thực hiện bằng phần mềm BioEdit v7.2.6.1. Quan hệ nguồn gốc phát sinh chủng

loại của các mẫu được phân tích bằng phần mềm MEGA7 [12], theo phương pháp tối đa tương đồng (maximum likelihood) với mức tin cậy bootstrap 1000.

### III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

#### 3.1. Kết quả định type huyết thanh của các chủng *N. meningitidis* phân lập được ở miền Bắc Việt Nam

Kết quả định type huyết thanh của 19 mẫu *N. meningitidis* trong nghiên cứu này cho thấy trong những năm gần đây, ở đối tượng thanh niên 19 – 25 tuổi, type

huyết thanh lưu hành phổ biến ở miền Bắc Việt Nam là type B, chiếm 73,7% (14/19) tổng số mẫu thu được trong nghiên cứu này (Bảng 1). Serogroup còn lại là nhóm C, chiếm 26,3% (5/19) tổng số mẫu thu được. Trong số 19 mẫu thu được trong nghiên cứu này, không thấy xuất hiện serogroup A, W, X và Y. Kết quả thu được phù hợp với các công bố gần đây tại Mỹ [6], Châu Âu [13] và Úc[14], theo đó NmB là type huyết thanh gây bệnh chủ yếu trong nhóm các chủng *N. neisseria* gây bệnh ở thanh thiếu niên đang lưu hành tại các khu vực này.

**Bảng 1. Danh sách các chủng *N. meningitidis* cung cấp trình tự gen *fHbp* cho phân tích quan hệ di truyền và nguồn gốc xuất xứ trong nghiên cứu này**

Ký hiệu mẫu	Địa điểm thu mẫu	Năm phân lập	Serogroup	fHbp		
				Allele <sup>a</sup>	Peptide <sup>b</sup>	Nhóm đa hình Novartis <sup>c</sup>
Ngọc	Vĩnh Phúc	2009	B	x	x	x
1237C	Hải Phòng	2012	C	17	19	2/3
37C	Hải Phòng	2012	B	17	19	2/3
40C	Hải Phòng	2012	C	17	19	2/3
14156	Hà Nội	2014	B/C	17	19	2/3
14155	Hà Nội	2014	C	17	19	2/3
14072	Bắc Giang	2014	B	x	x	x
14075	Bắc Giang	2014	B	x	x	x
14089	Bắc Giang	2014	B	x	x	x
14196	Thái Nguyên	2014	B	14	7	3
14157	Hà Nội	2014	C	17	19	2/3
1513	Hà Nội	2015	B	x	x	x
1532	Hà Nội	2015	B	x	x	x
16406	Hà Nội	2016	B	x	x	x
16408	Hà Nội	2016	B	x	x	x
16416	Hà Nội	2016	B	x	x	x
17084	Hà Nội	2017	B	14	7	3
17088	Hà Nội	2017	B	14	7	3
17090	Hà Nội	2017	B	14	7	3

a, b, c: Kết quả định danh đối chiếu trình tự DNA theo hệ phân loại allele, trình tự protein theo hệ phân loại peptide và nhóm đa hình Novartis tại ngân hàng dữ liệu PubMLST

(Oxford, Vương quốc Anh)

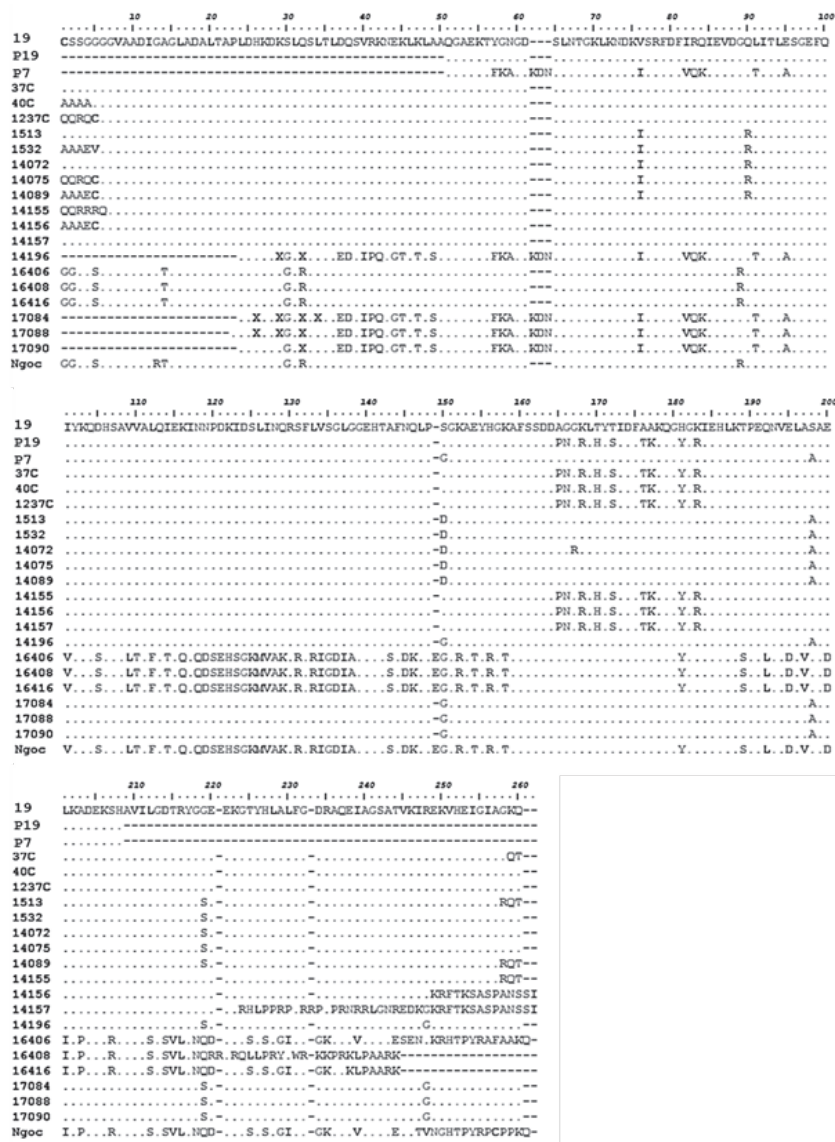
x: trình tự mới chưa được định danh allele



### 3.2. Phân tích trình tự gen *fHbp* của các chủng *N. meningitidis*

Các trình tự nucleotide của vùng mã hóa gen *fHbp* từ 19 chủng *N. meningitidis* thu được từ kết quả lắp ráp hai chiều giải trình tự sử dụng cặp mồi CDC3UNI/CDC5UNI trong nghiên cứu này được sử dụng để truy cập vào ngân hàng dữ liệu kiểu gen của *Neisseria spp.* (<https://pubmlst.org/neisseria/>). Kết quả định danh trình tự nucleotide, cũng như trình tự axit amin suy diễn của vùng mã hóa gen *fHbp* từ 19 chủng *N. meningitidis* được trình bày như trong Bảng 1. Theo đó, đa số vi khuẩn não mô cầu đang lưu hành ở miền Bắc Việt Nam thu được trong nghiên cứu này mang allele 17 (6/19 mẫu, 31,6%), tiếp đó là allele 14

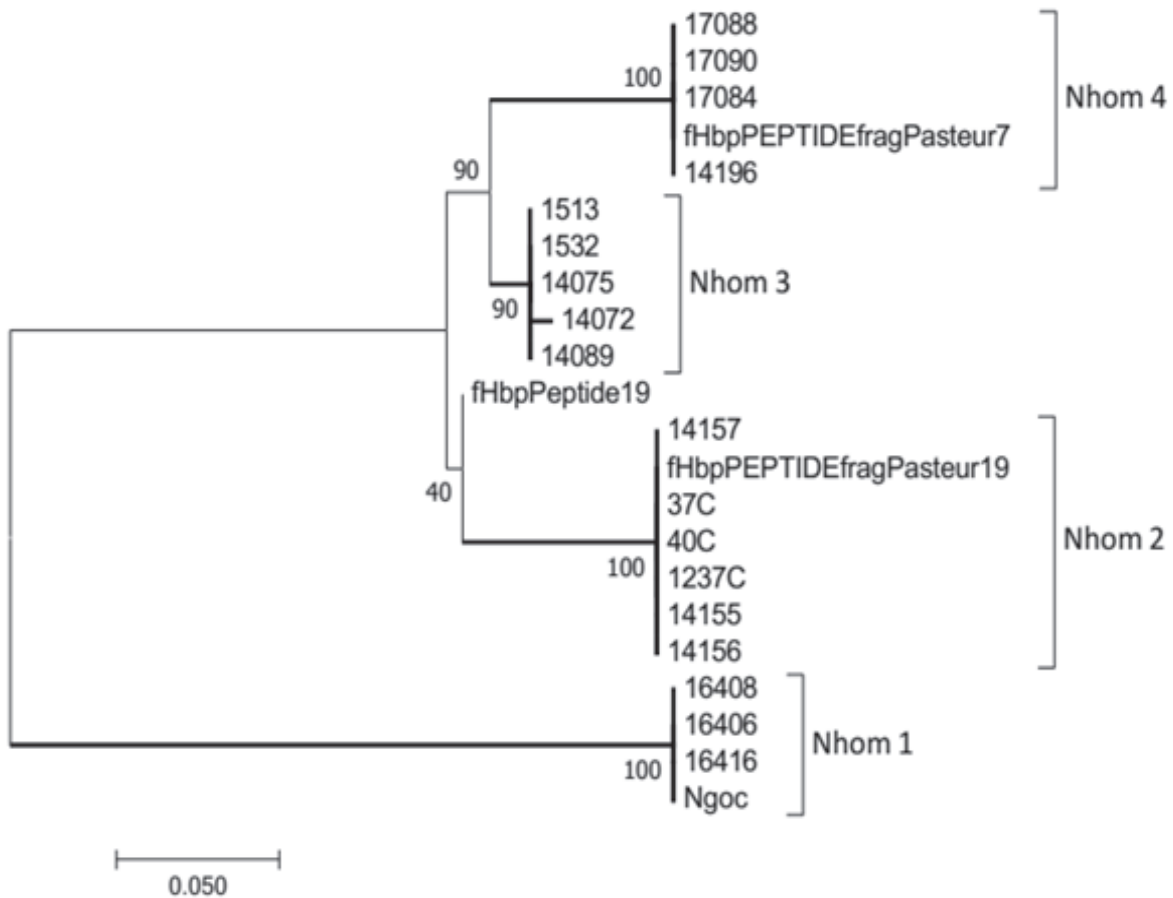
(4/19 mẫu, 21,1%) của locus *fHbp*. 9/19 mẫu thu được còn lại (47,3%) mang biến dị di truyền mới, chưa được định danh. Kết quả đối chiếu trình tự axit amin suy diễn cũng cho thấy đa số vi khuẩn não mô cầu hiện đang lưu hành ở miền Bắc Việt Nam biểu hiện nhóm đa hình 2/3 hoặc 3 (lần lượt là peptide 19 hoặc 7) của protein fHbp. Đây là những trình tự đã được chỉ ra có đáp ứng miễn dịch với vaccine 4CMenB (Bexsero) của Novartis hiện đã được FDA cấp phép ở Mỹ. 47,3% số mẫu thu được còn lại (9/19 mẫu) mang biến dị mới chưa được định danh. Phân tích so sánh trình tự chuỗi axit amin suy diễn của các chủng Việt Nam với các đoạn peptide từ ngân hàng dữ liệu PubMLST được trình bày như ở Hình 1.



**Hình 1.** So sánh trình tự axit amin của protein fHbp của các chủng *N. meningitidis* lưu hành tại miền Bắc Việt Nam với các trình tự fHbp truy cập từ ngân hàng dữ liệu PubMLST kiểu gen của *Neisseria spp.* (19: Peptide 19, P19: PEPTIDEfragment Pasteur 19, P7: PEPTIDEfragment Pasteur 7)

Sử dụng phần mềm MEGA7, bằng phương pháp tối đa tương đồng với hệ số tin cậy bootstrap 1000, kết quả đa hình di truyền và quan hệ phát sinh của các chủng *N. meningitidis* tại miền Bắc Việt Nam dựa vào trình tự axit amin của protein fHbp với các trình tự peptide đại diện các phân họ miễn dịch của fHbp trên thế giới được trình bày như ở Hình 2. Có thể thấy rõ các chủng *N. meningitidis* ở miền Bắc Việt Nam phân thành 4 nhóm đa hình di truyền rõ rệt, với 4 mẫu Ngọc, 16406, 16408, 16416 tập trung thành một nhánh riêng khác biệt rõ rệt (Nhóm 1) với các chủng còn lại của Việt Nam, cũng như các chuỗi peptide đã biết của protein fHbp tại ngân hàng dữ liệu PubMLST. Các mẫu còn lại của Việt Nam phân thành 3 nhóm nhỏ, trong đó Nhóm 2 (gồm các chủng 37C, 40C, 1237C, 14155, 14156, 14157) thể hiện mức độ tương đồng 100%

với đoạn peptide Pasteur 19, thuộc nhóm đa hình 2/3, của protein fHbp. Tất cả các chủng thuộc serotype C thu được trong nghiên cứu này đều thuộc nhóm nói trên. Nhóm 4 (gồm các chủng 14196, 17084, 17088, 17090) tập trung xung quanh đoạn peptide Pasteur 7, thuộc nhóm đa hình 3, của protein fHbp, mức độ tương đồng 100%. Các chủng 1513, 1532, 14072, 14075 và 14089 tập trung thành một nhóm riêng, Nhóm 3, có quan hệ di truyền gần với đoạn peptide Pasteur 7. Trong nhóm, riêng chủng 14072 thể hiện biến dị di truyền so với các chủng còn lại. Có thể thấy trình tự các chuỗi axit amin của protein fHbp từ các chủng *N. meningitidis* ở miền Bắc Việt Nam tập trung thành 4 nhóm rõ rệt, tuy vậy mức độ biến dị di truyền giữa các nhóm là không quá lớn.



**Hình 2.** Đa hình di truyền và quan hệ phát sinh chủng loại giữa các chủng *N. meningitidis* ở miền Bắc Việt Nam với các phân họ miễn dịch theo thành phần axit amin của protein fHbp phân tích bằng phần mềm MEGA7, theo phương pháp tối đa tương đồng. Đơn vị chiều dài các nhánh là số axit amin sai khác trên tổng số axit amin so sánh.

### 3.3. Mối quan hệ di truyền phát sinh chủng loại của các chủng *N. meningitidis* tại miền Bắc Việt Nam

Mối quan hệ di truyền của các chủng *N. meningitidis* tại miền Bắc Việt Nam được đánh giá dựa trên trình tự mã hóa protein của gen *fHbp*, sử dụng phương pháp tối

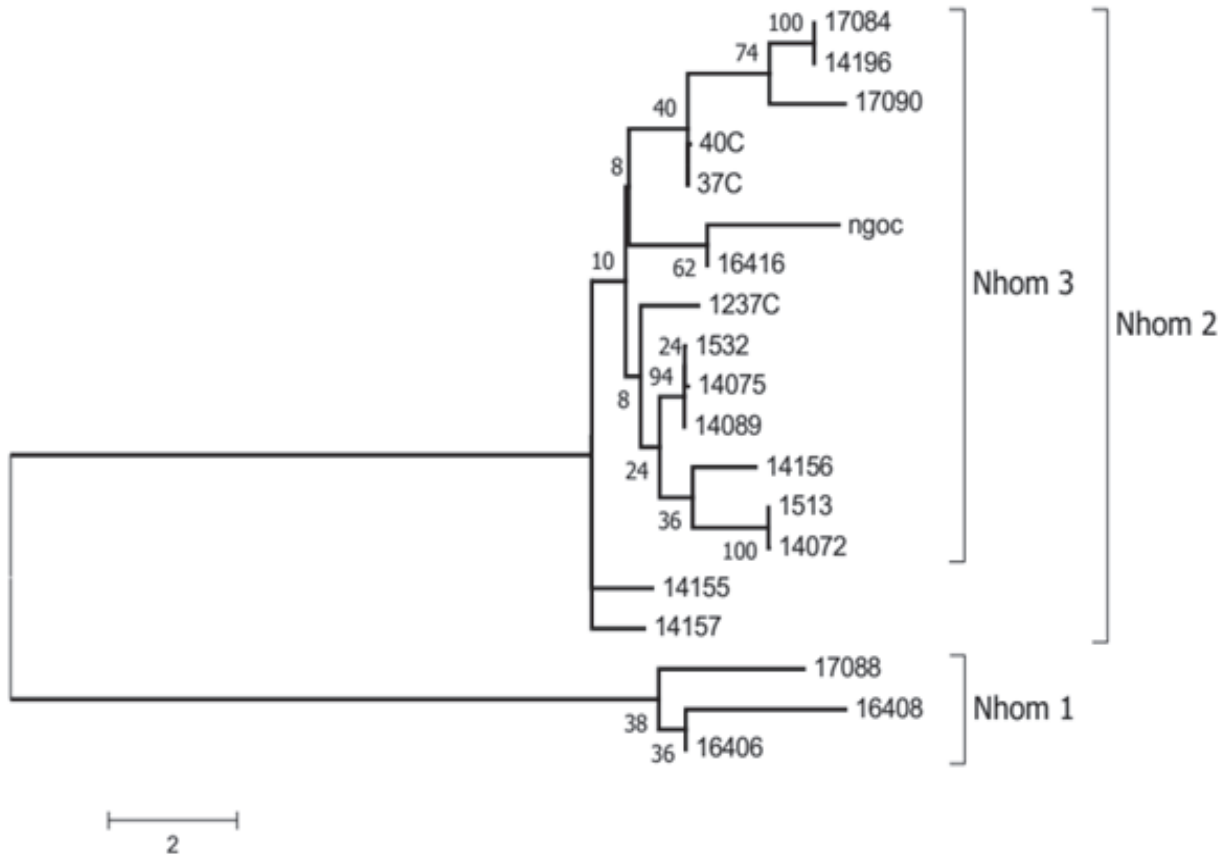
đa tương đồng của phần mềm MEGA7 với hệ số tin cậy bootstrap 1000, được trình bày ở Hình 3. Theo đó, tổng quan có thể thấy các chủng não mô cầu ở miền Bắc Việt Nam trong nghiên cứu này phân thành hai nhóm rõ rệt, Nhóm 1 gồm các chủng 16406, 16408 và 17088. Nhóm





2 có thể chia thành 2 phân nhóm nhỏ, một nhánh gồm 2 chủng 14155 và 14157, còn lại là phân nhóm lớn Nhóm 3, chia thành các phân nhánh nhỏ. Độ dài các nhánh của cây phát sinh chủng loại được dựng theo tỷ lệ, đơn vị là

mỗi sai khác nucleotide ở một vị trí. Một cách trực quan, có thể nhận định ngoài sự sai khác rõ rệt giữa các nhóm, các chủng trong từng nhóm thể hiện mức độ đồng nhất di truyền tương đối cao.



**Hình 3.** Quan hệ di truyền phát sinh chủng loại giữa các chủng *N. meningitidis* theo thành phần nucleotide của gen *fHbp* phân tích bằng phần mềm MEGA7, theo phương pháp tối đa tương đồng. Đơn vị chiều dài các nhánh là số sai khác nucleotide trên tổng số nucleotide so sánh

#### IV. KẾT LUẬN

*GenfHbp* là một trong số ít các gen mã hóa cho các protein bề mặt quyết định tính kháng nguyên vô của vi khuẩn *N. meningitidis* serotype B (NmB) hiện đang được nghiên cứu như là đích vaccine tiềm năng. Kết quả nghiên cứu đặc điểm gen *fHbp* của 19 chủng vi khuẩn *N. meningitidis* thu tại một số doanh trại quân đội ở miền Bắc Việt Nam cho thấy các chủng *N. meningitidis* hiện đang lưu hành tại miền Bắc Việt Nam thể hiện tính đồng nhất khá cao về mặt di truyền. Về đặc tính miễn dịch, tất cả các chủng serotype C thuộc nhóm đa hình 2/3 của protein fHbp, trong khi đó không có chủng nào thuộc serotype B thuộc phân nhóm miễn dịch này. Serotype

B thể hiện mức độ đa dạng di truyền cao hơn, phân bố thành 3 cụm, trong đó 1 cụm thuộc nhóm đa hình 3 của protein fHbp và 1 cụm có mức biến dị di truyền gần gũi với phân nhóm miễn dịch này. Đáng chú ý là 3 chủng NmB 16406, 16408 và 16416 phân lập tại Hà Nội trong năm 2016 thể hiện đặc điểm di truyền riêng, cụm thành một nhóm với chủng NmB Ngọc phân lập tại Vĩnh Phúc năm 2009, phân biệt hẳn với các chủng còn lại, không nằm trong các phân họ hoặc các nhóm đa hình miễn dịch đã biết của protein fHbp. Đây có thể là đại diện của một nhóm miễn dịch riêng cần được quan tâm nghiên cứu sâu hơn ở Việt Nam.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Read RC. *Neisseria meningitidis*; clones, carriage, and disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:391–395
2. Mariagrazia Pizza, Rino Rappuoli. *Neisseria meningitidis*: pathogenesis and immunity. *Current Opinion in Microbiology.* 2015; 23: 68-72
3. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med.* 2001;344:1378–1388
4. Soeters HM, McNamara LA, Whaley M, et al. Serogroup B meningococcal disease outbreak and carriage evaluation at a college – Rhode Island, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:606–607
5. Ashesh Gandhi, Paul Balmer & Laura J. York. Characteristics of a new meningococcal serogroup B vaccine, bivalent rLP2086 (MenB-FHbp; Trumenba®). *Postgraduate Medicine.* 2016; 128:6, 548-556
6. Fletcher LD, Bernfield L, Barniak V, et al. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein. *Infect Immun.* 2004;72:2088–2100
7. Masignani V, Comanducci M, Giuliani MM, et al. Vaccination against *Neisseria meningitidis* using three variants of the lipoprotein GNA1870. *J Exp Med.* 2003;197:789–799
8. Mothershed, E. A., C. T. Sacchi, A. M. Whitney, G. A. Barnett, G. W. Ajello, S. Schmink, L. W. Mayer, M. Phelan, T. H. Taylor, Jr., S. A. Bernhardt, N. E. Rosenstein, and T. Popovic. 2004. Use of real-time PCR to resolve slide agglutination discrepancies in serogroup identification of *Neisseria meningitidis*. *Journal of Clinical Microbiology.* 2004. 42:320-328
9. Dolan Thomas, J., C.P. Hatcher, D.A. Satterfield, M.J. Theodore, M.C. Bach, K.B. Linscott, X. Zhao, X. Wang, R. Mair, S. Schmink, K.E. Arnold, D.S. Stephens, L.H. Harrison, R.A. Hollick, A.L. Andrade, J. Lamaro-Cardoso, A.P.S. de Lemos, J. Gritzfeld, S. Gordon, A. Soysal, M. Bakir, D. Sharma, S. Jain, S.W. Satola, N.E. Messonnier, and L.W. Mayer. sodC-Based Real-Time PCR for Detection of *Neisseria meningitidis*. *PLoS One.* 2001; 6:e19361
10. Borrow, R., H. Claus, M. Guiver, L. Smart, D. M. Jones, E. B. Kaczmarski, M. Frosch, and A. J. Fox. Non-culture diagnosis and serogroup determination of meningococcal B and C infection by a sialyltransferase (siaD) PCR ELISA. *Epidemiology and Infection.* 1997. 118:111-117
11. Center for Disease Control. “Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis Caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*”. 1998. p. 20.
12. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. Kumar S, Stecher G, and Tamura K (2016) *Molecular Biology and Evolution* 33:1870-1874
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe. 2011
14. M.M. Lahra, R.P. Enriquez. Australian Meningococcal Surveillance Programme annual report, 2013. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2014. 38, E301-E308

