

# HỢP TÁC



**Emerging Infectious Diseases – A Global Threat**  
Bệnh nhiễm trùng mới nổi dậy  
– Mối đe dọa toàn cầu

**Malaria – Can it be beaten?**  
Sốt rét – Có thể bị đánh bại?

**Drug Resistance – The implications for Public Health**  
Kháng thuốc – những hệ lụy  
cho y học cộng đồng



## HỢP TÁC

**The collaboration in clinical and applied research between Viet Nam and Oxford University, supported by the Wellcome Trust UK, began in 1991...**

Hợp tác nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ứng dụng giữa Việt Nam và Đại Học Oxford được tổ chức Wellcome Trust Anh tài trợ từ năm 1991...

The Hospital for Tropical Diseases (HTD) in Ho Chi Minh City hosts the Oxford University Clinical Research Unit (OUCRU) which has major collaborative programmes throughout Viet Nam.

In Hanoi the collaboration started in 2001 and is based at the National Institute of Tropical and Infectious Diseases, the National Institute of Hygiene and Epidemiology, the National Hospital for Paediatrics and within the Ministry of Health.

In HCMC, the Clinical Research Unit started in a renovated leprosy ward, before moving to a specialist unit for clinical investigation, and more recently, funded by the Vietnamese Government, a dedicated institute for clinical research. This institute houses the routine hospital laboratories, the research laboratories and the administrative centre of the collaboration and OUCRU.

The Unit has evolved since 1991 although the research continues to focus on the following core areas:

- Dengue
- Emerging infectious diseases
- Infections of the brain (viral encephalitis, pyogenic and tuberculous meningitis and eosinophilic meningitis)
- Influenza including H5N1
- Malaria
- Opportunistic infections related to HIV
- TB/HIV/hepatitis co-infections
- Tetanus
- Typhoid
- Zoonotic infections

Additional areas of interest include diphtheria, shigella, fascioliasis, and *Streptococcus suis* infections.

Our work puts clinical and public health research at the centre with an integrated clinical science programme encompassing patient-orientated clinical research, immunology, host and pathogen genetics, pharmacology, epidemiology, mathematical modeling and microbiology. We have a particular interest in the interface between human and animal health.

The joint research programme takes place throughout Viet Nam with major centres in HCMC and Hanoi and over 20 Provinces. The Unit is fully integrated into the activities of the public health system and has extensive links with the Universities of HCMC and Hanoi and all the relevant national authorities and ministries.

We have a dedicated training programme from undergraduate BSc students through Masters and PhD to post-doctoral studies with the latter enjoying joint appointments with major Universities in Viet Nam and the Clinical Research Units in Hanoi and HCMC.

We currently have 40 Vietnamese PhD students and more than 15 Masters students. The PhD students are registered for their degree at international universities (Oxford, Cambridge, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Liverpool, Open University UK) or with Vietnamese universities. The students conduct their research predominantly in Viet Nam with periods of work internationally as driven by their individual research projects.

By supervising these students in Viet Nam to an international standard we believe we offer the best chance of facilitating science for the long term, building a critical mass of Vietnamese clinicians and scientists dedicated to its development. Post-doctoral appointments established between leading Universities in Viet Nam and the Clinical Research Unit enable Vietnamese scientists to teach, develop research programmes and their careers at these Universities while retaining a link with an international centre of excellence.

The integration within the health and academic systems in Viet Nam and superb working relationships and trust built up over two decades gives us a unique opportunity to contribute to the public health and research needs of Viet Nam. We hope that we thereby play a role in the development of this country and make a significant contribution to global health.

Đơn vị nghiên cứu lâm sàng đại học Oxford đặt trụ sở trong Bệnh viện Bệnh nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh, là nơi có những dự án hợp tác trên khắp đất nước Việt Nam.

Từ năm 2001, Đơn vị nghiên cứu lâm sàng đã bắt đầu hợp tác với các Viện Y Học Lâm Sàng Các Bệnh Nhiệt Đới Quốc Gia Viện Vệ Sinh Dịch Tễ Trung Ương và Bệnh Viện Nhi Trung Ương.

Tại thành phố Hồ Chí Minh, Đơn Vị Nghiên Cứu Lâm Sàng bắt đầu hoạt động tại cơ sở của khoa được sửa chữa từ khoa bệnh Phong cũ, sau đó xây dựng thêm một đơn vị chuyên khoa để nghiên cứu lâm sàng và gần đây với sự tài trợ của chính phủ Việt Nam, xây dựng một viện nghiên cứu bao gồm các phòng xét nghiệm thường quy của bệnh viện, các phòng xét nghiệm nghiên cứu và bộ phận hành chính cho Đơn Vị Nghiên cứu Lâm Sàng.

Qua không ngừng phát triển từ 1991, OUCRU tiếp tục tập trung và mở rộng nghiên cứu trên các lĩnh vực:

- Bệnh cúm, bao gồm cúm A H5N1
- Các bệnh nhiễm trùng cơ hội ở bệnh nhân nhiễm HIV
- Các bệnh truyền nhiễm mới nổi
- Đờng nhiễm lao/HIV/viêm gan
- Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương (viêm não, viêm màng não mủ, lao màng não và viêm màng não tăng bạch cầu ái toan)
- Những bệnh nhiễm trùng lây từ động vật
- Sốt rét
- Sốt xuất huyết dengue
- Thương hàn
- Uốn ván

Bạch hầu, lỵ trực trùng, sán lá gan, liên cầu lợn.

Chúng tôi đặt trọng tâm vào các nghiên cứu lâm sàng, các nghiên cứu về sức khỏe cộng đồng, kết hợp với các chương trình nghiên cứu lâm sàng trên những lĩnh vực miễn dịch, di truyền, dược học, dịch tễ học, mô hình toán học và vi sinh vật học. Chúng tôi đặc biệt quan tâm đến sự tương tác giữa sức khỏe con người và động vật.

Với bộ phận chủ lực tại thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội, các chương trình nghiên cứu còn

hợp tác với trên 20 tỉnh thành. OUCRU còn tham gia các hoạt động chăm sóc sức khỏe cộng đồng và đang mở rộng cộng tác với các trường đại học tại thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội cùng với các cơ quan, đơn vị có thẩm quyền cấp quốc gia và cấp bộ.

Chúng tôi cung cấp chương trình đào tạo từ cử nhân đến thạc sĩ, tiến sĩ khoa học và nghiên cứu hậu tiến sĩ hợp tác giữa các trường Đại học lớn trên Việt Nam và OUCRU ở thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội.

Chúng tôi hiện đang hướng dẫn 40 nghiên cứu sinh, và hơn 15 học viên thạc sĩ. Các nghiên cứu sinh đăng ký tại các trường đại học quốc tế (Đại Học Oxford, Đại Học Cambridge, Đại Học Vệ Sinh và Y Học Nhiệt Đới London, Đại Học Liverpool, Đại Học Mở Anh) cũng như các trường đại học trong nước. Các nghiên cứu sinh thực hiện đề tài của mình chủ yếu tại Việt Nam và tùy vào đề tài nghiên cứu của từng cá nhân, nghiên cứu sinh có thể thực hiện một số công việc ở nước ngoài.

Chúng tôi tin tưởng rằng, qua theo dõi giúp đỡ cho các nghiên cứu sinh Việt Nam, chúng tôi đã và đang cung cấp lâu dài những cơ hội nghiên cứu khoa học tốt nhất, đào tạo một lượng đáng kể các bác sĩ lâm sàng và những nhà khoa học tận tụy vì sự phát triển của đất nước Việt Nam. Sự phối hợp giữa ở thời kỳ sau khi tốt nghiệp tiến sĩ giữa các trường đại học hàng đầu Việt Nam và OUCRU tạo cơ hội cho các nhà khoa học Việt Nam có thể giảng dạy, phát triển các chương trình nghiên cứu và sự nghiệp của mình trong khi vẫn giữ mối liên hệ với một trung tâm nghiên cứu khoa học tiêu chuẩn quốc tế.

Sự liên kết giữa hệ thống học thuật và y tế tại Việt Nam và quan hệ tốt đẹp trong hoạt động, cùng lòng tin được hình thành trong hơn hai thập niên qua đưa đến cho chúng tôi một cơ hội quý giá được đóng góp vào các nhu cầu về y tế cộng đồng cũng như nghiên cứu. Qua đó chúng tôi hy vọng rằng sẽ đóng góp vào sự phát triển của đất nước này cũng như đóng góp đáng kể vào sức khỏe của toàn cầu.

# CONTENTS NỘI DUNG



22



36

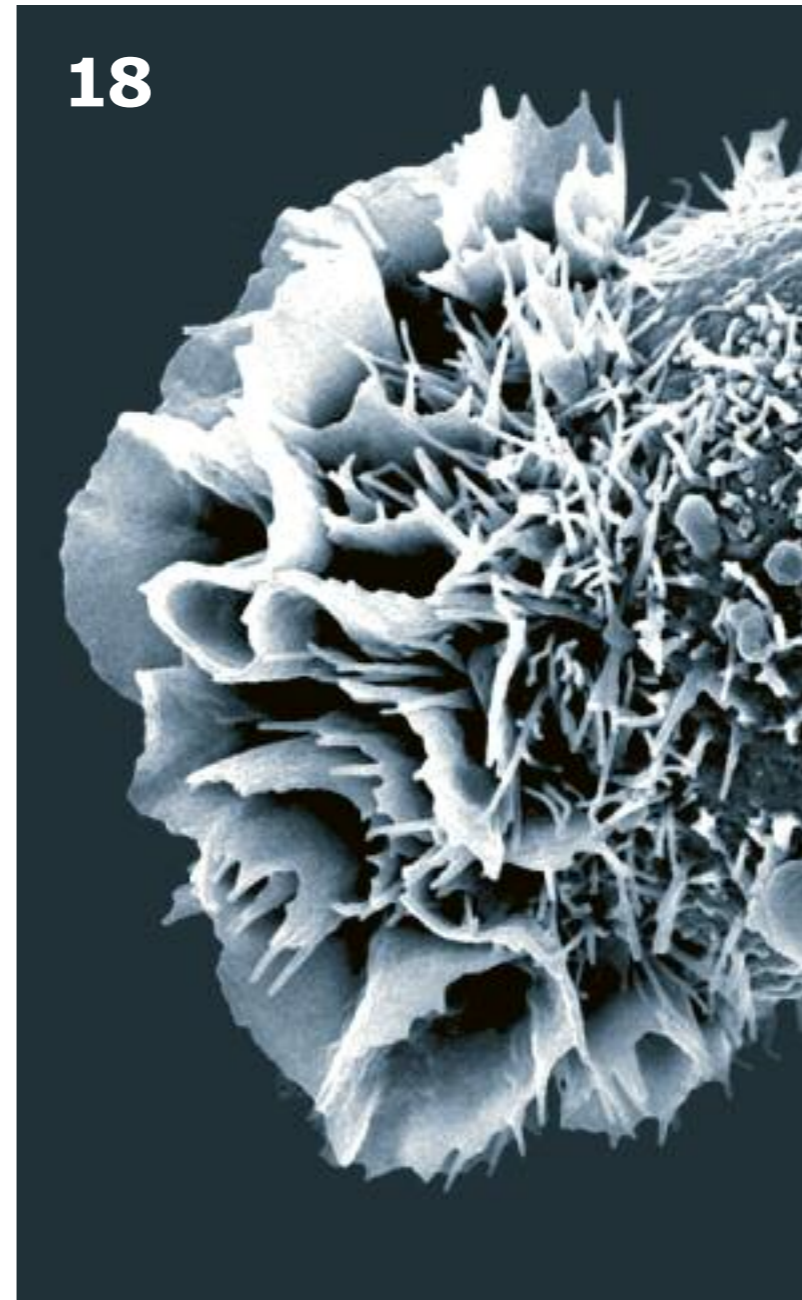


30



06

12 青



18

06 Cúm gia cầm: một hiểm họa đối với sức khỏe của người và động vật

12 Một đóng góp vào phòng chống sốt rét trên thế giới

16 Ngôn ngữ dùng trong khoa học

18 Chúng vi khuẩn đã thích nghi để gây bệnh trên người

22 Một vi khuẩn gây nhiều bệnh

26 Con người, dân số và môi trường

28 Con người trong di truyền học

30 Thăm dò các thuốc cổ truyền Việt Nam

32 Sốt xuất huyết – thách thức mới cho sức khỏe cộng đồng trên toàn cầu

36 Nhiễm trùng trong não bộ

40 Tính kháng thuốc ở vi khuẩn

42 Quá trình hình thành và phát triển của OUCRU

44 Hợp tác



32

- 06 Avian Influenza: A Threat To Animal And Human Health
- 12 A Contribution To Worldwide Malaria Control
- 16 The Language Of Science
- 18 A Human Adapted Bacterial Pathogen
- 22 One Bacteria: Many Diseases
- 26 People, Populations And The Environment
- 28 The Human Side of Genetics
- 30 Exploration Of Traditional Vietnamese Pharmacopeia
- 32 Dengue – An Emerging Global Health Challenge
- 36 Infections Of The Brain
- 40 Antimicrobial Drug Resistance
- 42 History of OUCRU
- 44 Collaborations

# Avian Influenza: A Threat To Animal And Human Health

## Cúm gia cầm: một hiểm họa đối với sức khỏe của người và động vật



**Influenza A viruses can cross the species barrier from water birds to humans.**

*Virus cúm A có thể truyền nhiễm chéo từ các loài thủy cầm sang người.*

Influenza pandemics occur when novel subtypes of influenza A viruses, to which no immunity exists, cross the species barrier from their natural reservoir of water birds and adapt to efficient transmission between humans.

### A series of unfortunate events

During the previous century, such human pandemics occurred three times, in 1918, 1957 and 1968, killing millions of people. In 1997, the world braced itself for a new pandemic when 18 people in Hong Kong were infected with a highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus during large scale outbreaks with the same virus in poultry. While the immediate threat of a pandemic was averted by culling all poultry in Hong Kong, precursors of the responsible viruses continued to circulate and evolve in Asia. In 2003, highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses re-emerged, causing extensive outbreaks amongst poultry in several southeast Asian countries. Since then, influenza H5N1 viruses have reached endemic levels among birds across large parts of SE Asia, and have spread to Europe and Africa. While pandemic spread in birds has therefore already occurred, the viruses fortunately have so far not evolved towards efficient transmission between humans. Since 2003, almost 400 human H5N1 infections have been reported of whom more than 60% have died. Gaining as much knowledge as possible from these sporadic human H5N1 infections could help us to prepare for the worst should these highly virulent viruses cause an influenza pandemic in humans.

### Human H5N1 infections: what have we learned in Viet Nam?

The Hospital for Tropical Diseases and OUCRU have been involved in clinical research on human influenza H5N1 infections since the virus hit the southern provinces of Viet Nam. Functioning as the tertiary infectious diseases referral hospital for the south of Viet Nam, the first patients suspected of H5N1 infection were admitted to the Hospital for Tropical Diseases in January 2004. Through joint efforts with hospitals in Hanoi, the first comprehensive report detailing the clinical



Đại dịch cúm xảy ra khi một phân týp virus cúm A hoàn toàn mới, chưa gây đáp ứng miễn dịch trên người, vượt qua sự khác biệt về loài, từ các ổ chứa tự nhiên là các loài thủy cầm, thích nghi và lan truyền hữu hiệu trên người.

### Các sự kiện không mong muốn

Trong thế kỉ trước, những đại dịch như thế đã xảy ra 3 lần, vào các năm 1918, 1957 và 1968, cướp đi sinh mạng của hàng triệu người. Năm 1997, thế giới đã phải chống chọi lại hiểm họa của một đại dịch mới khi có tổng cộng 18 người ở Hồng Kông đã bị nhiễm virus cúm gà độc lực cao týp A (H5N1) trong các trận dịch lớn do các virus này gây ra trên gia cầm. Trong khi hiểm họa đại dịch trước mắt đã được dập tắt bằng cách tiêu hủy tất cả gia cầm ở Hồng Kông, các virus tiền thân của chủng virus cúm này vẫn tiếp tục lưu hành và tiến hóa ở châu Á. Năm 2003, các chủng virus cúm độc lực cao H5N1 tái trở dậy, gây ra các trận dịch lớn trên gia cầm ở nhiều nước Đông Nam Á. Từ đó, cúm H5N1 đã trở thành bệnh dịch trên gia cầm ở vùng Đông Nam Á, và đã lan sang châu Âu và châu Phi. Trong khi virus này đã gây ra đại dịch cúm trên gia cầm, rất may là chúng vẫn chưa tiến hóa đến mức có thể truyền nhiễm hữu hiệu trên người. Từ năm 2003, có gần 400 trường hợp nhiễm virus cúm H5N1 đã được ghi nhận với tỉ lệ tử vong cao hơn 60%. Những hiểu biết tường tận dựa trên những trường hợp bệnh riêng lẻ với virus cúm H5N1 sẽ giúp chúng ta chuẩn bị tốt hơn để đối phó, trong tình huống xấu nhất, với một đại dịch cúm trên người một khi xảy ra.

**Influenza H5N1 viruses are at endemic levels among birds in SE Asia.**

*Virus cúm H5N1 đang tồn tại trên gia cầm ở mức độ lưu dịch trong khu vực Đông Nam Á.*

syndrome in the first 10 cases of human H5N1 infections was published in the New England Journal of Medicine within 6 months of the first patient being diagnosed. This was soon followed by a report in the same journal describing systematic disease with H5N1 infections beyond pulmonary disease alone. In the same report, the first evidence of extrapulmonary virus dissemination to blood, cerebrospinal fluid and gastrointestinal tract was documented. Owing to the systematic collection of detailed clinical data and specimens during the course of infection from the 18 patients admitted to HTD during two outbreaks in 2004 and 2005, more insight could be gained into the pathogenesis of disease and the efficacy of treatment. We showed that a fatal outcome of H5N1 infections was associated with high respiratory virus loads, the occurrence of viremia and high blood levels of certain chemokines and cytokines, suggesting that H5N1-associated disease results from tissue damage caused by the direct effects of viral replication as well as by the inflammatory response to the virus.

Most patients admitted to the Hospital for Tropical Diseases were immediately treated with the neuraminidase-inhibitor oseltamivir (Tamiflu). Detailed analyses in treated H5N1 patients showed that viral resistance to oseltamivir may emerge during treatment and is associated with poor clinical outcome. On the other hand, rapid treatment-induced suppression of viral replication was associated with good outcomes, even when treatment was started late, which indicated the importance of adequate antiviral therapy. Further clinical studies aimed at improving treatment and understanding of H5N1 disease clearly are much needed. Such studies are facilitated by the recently established SE Asian Influenza Clinical Research Network (SEAICRN), funded by the NIH/NIAID and the Wellcome Trust.

SEAICRN constitutes a partnership between 12 hospitals in Thailand, Indonesia and Viet Nam, the University of Oxford, NIH/NIAID, the Wellcome Trust and WHO, and focuses on clinical research, including treatment studies, on human H5N1 infections, other forms of (severe) influenza and other emerging diseases.

**The viruses have not yet evolved towards efficient transmission between humans.**  
*Virus cúm vẫn chưa tiến hóa đến mức có thể truyền nhiễm hữu hiệu trên người.*



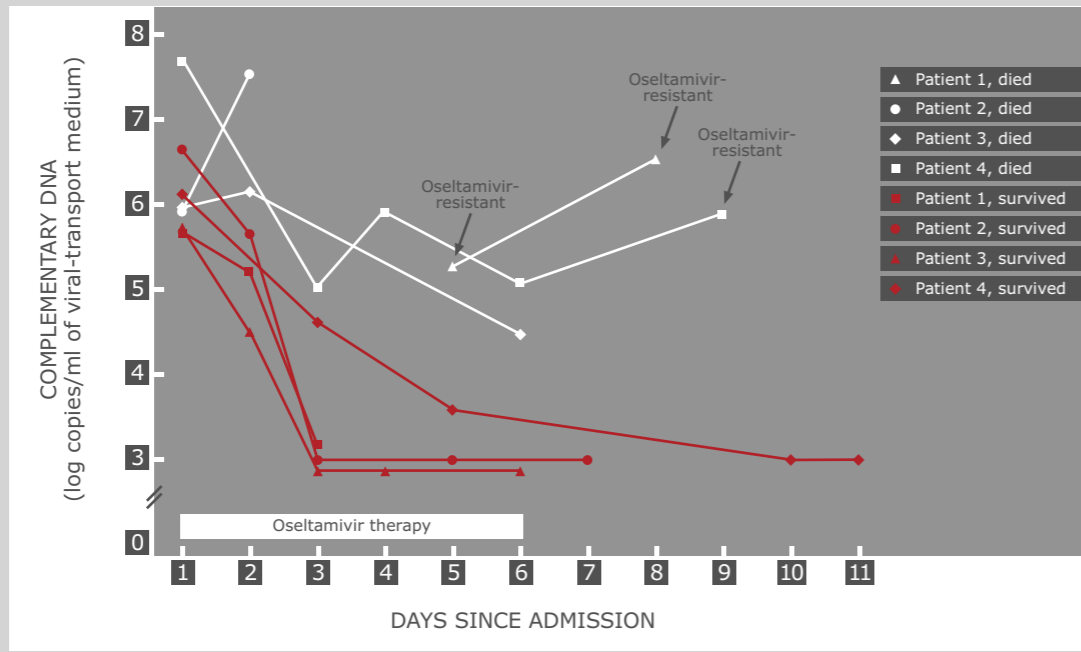
**Nhiễm trùng với virus H5N1: chúng ta đã học được gì từ Việt Nam?**

Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới và OUCRU đã phối hợp nghiên cứu lâm sàng bệnh cúm H5N1 ngay từ khi chúng xuất hiện ở các tỉnh miền nam của Việt Nam. Hoạt động với vai trò là một bệnh viện bệnh nhiễm trùng tuyến sau cùng ở các tỉnh phía nam, Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới đã tiếp nhận những bệnh nhân nghi nhiễm cúm H5N1 đầu tiên vào tháng Giêng năm 2004. Cùng với sự hợp tác với các bệnh viện ở Hà Nội, chúng tôi đã nghiên cứu mô tả chi tiết các triệu chứng lâm sàng trên 10 bệnh nhân nhiễm cúm do H5N1 đầu tiên ở Việt Nam, và nghiên cứu này đã được công bố trên tạp chí Y Học Nước Anh Mới chỉ trong vòng 6 tháng sau khi ca bệnh đầu tiên được xác nhận.

Ngay sau đó, cũng trên tạp chí Y Học Nước Anh Mới, chúng tôi đã mô tả các trường hợp biến chứng toàn thân, ngoài hệ hô hấp, trên các bệnh nhân nhiễm trùng với virus cúm H5N1. Trong báo cáo đó, lần đầu tiên chúng tôi ghi nhận có sự xâm nhiễm của virus cúm vào máu, dịch não tủy và hệ tiêu hóa.

Từ việc thu thập các dữ liệu lâm sàng và mẫu bệnh phẩm ở các giai đoạn khác nhau của 18 bệnh nhân nhập viện trong các đợt dịch năm 2004 và 2005, chúng tôi đã có những hiểu biết sâu hơn về cơ chế bệnh sinh cũng như hiệu quả của điều trị. Chúng tôi đã chứng minh có sự liên quan giữa tử vong với tải lượng virus cao ở đường hô hấp, sự xuất hiện của virus trong máu và hàm lượng của một số chemokine và cytokine máu cao, điều đó chứng tỏ bệnh cúm H5N1 là kết quả của các tổn thương mô do tác động trực tiếp của sự nhân bản virus cũng như tác động của hệ miễn dịch đáp ứng lại nhiễm trùng. Hầu hết các bệnh nhân nhập bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới được điều trị ngay lập tức với thuốc ức chế men neuraminidase oseltamivir (Tamiflu). Các phân tích chi tiết trên các bệnh nhân được điều trị cho thấy virus kháng oseltamivir có thể trở dậy trong quá trình điều trị và liên quan đến tiên lượng xấu. Ngược lại, điều trị ức chế nhanh chóng ngăn virus nhân bản liên quan một kết cục tốt, ngay cả khi điều trị được bắt đầu muộn, điều đó chứng tỏ tầm quan trọng của việc điều trị kháng virus đúng mức. Các nghiên cứu lâm sàng tiếp theo của chúng tôi tập trung vào việc nâng cao hiệu quả điều trị và tìm hiểu sâu hơn về bệnh cúm. Những nghiên cứu như thế đang được thực hiện cùng với sự hình thành Mạng Lưới Nghiên Cứu Lâm Sàng Cúm Đông Nam Á (SEAICRN), được tài trợ bởi NIH/NIAID và tổ chức Wellcome Trust.

**Viral load measurements in throat swabs of 8 patients during hospital stay.**  
*Kết quả đo hàm lượng virus trên các mẫu phết họng của 8 bệnh nhân nằm viện.*



**Exposure to Influenza A virus can happen at any time.**  
*Phơi nhiễm với virus cúm A có thể xảy ra ở bất cứ thời điểm nào.*

**And what are we still learning?**

Besides ongoing or planned clinical studies within SEAICRN, several other aspects of H5N1 influenza are currently addressed:

• *Virus evolution*

The gravest global concern is that current avian H5N1 viruses will evolve towards efficient infection of and transmission between humans. For this reason, understanding possible evolutionary pathways and monitoring the evolution of current H5N1 viruses are essential. These questions are addressed in several ongoing collaborative projects with multiple partners using a variety of approaches, including glycoarray, crystallography, and whole genome deep sequence analyses. As many of the answers will lie in the interface between animal and human health, the existing links between HTD and OUCRU and veterinary health institutes are essential to address these topics.

• *Antibody-based treatment and prevention*

In collaboration with the Institute for Research in Biomedicine, Switzerland and the US NIH/NIAID, potent and broadly reactive human monoclonal antibodies were derived from B cells of Vietnamese patients who survived clade 1 H5N1 infections. Plans for further characterization and clinical development of these monoclonals as well as for the production of new human monoclonal antibodies derived from patients infected by other genetic clades of H5N1 viruses are in progress for the benefit of Viet Nam and the region.

• *Host susceptibility to infection and disease*

The epidemiology of human H5N1 infections with its frequent clustering of cases within families could point to genetic differences in susceptibility to infection. Studies addressing this question are currently ongoing in Viet Nam (in collaboration with the Genome Institute Singapore) and may be expanded to involve other countries within SEAICRN. Beside genetic differences in host susceptibility, previous exposure to other influenza viruses may influence susceptibility to infection or severity of disease by the possible existence of cross-reactive antibodies or T-cells. Recent studies in collaboration with the Weatherall Institute of Molecular Medicine UK indeed showed functional cross-reactivity against H5N1 internal proteins of memory T-cells from healthy Vietnamese and English individuals. Further characterization of cross-reactive epitopes and the implications of these findings for cross-protection between influenza strains and vaccine development are topics of further and ongoing research.



**Và chúng tôi vẫn còn học hỏi thêm được những gì?**

Bên cạnh các nghiên cứu đang được thực hiện cũng như đã hoạch định trong SEAICRN, nhiều khía cạnh khác của cúm H5N1 cũng đang được nghiên cứu:

• *Tiến hóa virus*

Mối quan tâm toàn cầu hiện nay là các chủng virus cúm gia cầm H5N1 sẽ tiếp tục tiến hóa theo hướng gây bệnh và lan truyền dễ dàng hơn trên người. Chính vì thế, sự hiểu biết và theo dõi sự tiến hóa virus cúm H5N1 hiện nay rất cần thiết. Những thắc mắc trên sẽ được làm sáng tỏ trong nhiều dự án hợp tác nghiên cứu đang được thực hiện với nhiều đối tác, sử dụng nhiều cách tiếp cận, bao gồm việc ứng dụng các kỹ thuật glycoarrays, crystallography, và giải trình tự bộ gen lặp lại nhiều lần. Vì hầu hết các câu trả lời có được nằm trong mối tương quan giữa sức khỏe của người và động vật, sự hợp tác giữa HTD/OUCRU và các viện thú y là rất cần thiết.

• *Điều trị bằng kháng thể và phòng ngừa*

Từ hợp tác với Viện Nghiên Cứu Sinh-Y Học Thụy Sĩ và NIH/NIAID Hoa Kỳ, các kháng thể đơn dòng có khả năng đáp ứng rộng đã thu nhận được từ tế bào B của các bệnh nhân người Việt được cứu sống sau khi bị nhiễm virus cúm H5N1 thuộc tiểu nhóm di truyền 1. Kế hoạch trong tương lai là nghiên cứu sâu hơn về đặc tính và ứng dụng lâm sàng của các kháng thể này, cũng như sản xuất các kháng thể đơn dòng mới từ các bệnh nhân bị nhiễm bởi những virus cúm H5N1 thuộc các tiểu nhóm di truyền khác.

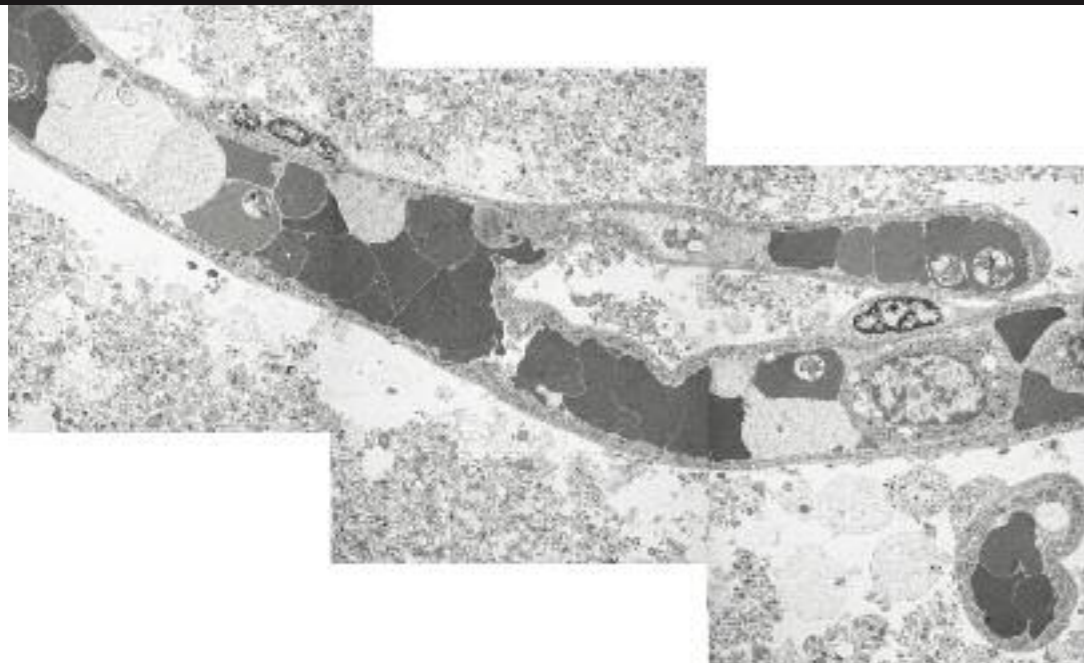
• *Sự cảm thụ của ký chủ đối với nhiễm trùng và bệnh tật*

Nghiên cứu dịch tễ học các trường hợp nhiễm trùng cúm H5N1 và sự xuất hiện của nhiều nhóm gia đình bị bệnh cho thấy có sự khác biệt di truyền trong sự cảm nhiễm. Các nghiên cứu làm sáng tỏ vai trò của yếu tố di truyền đang được thực hiện ở Việt Nam (hợp tác với Viện Di Truyền Học Singapore) và nghiên cứu này có thể sẽ được mở rộng với sự tham gia của nhiều quốc gia khác trong mạng lưới SEACIRN. Bên cạnh sự khác biệt di truyền đối với sự cảm nhiễm, sự phơi nhiễm đối với các virus cúm khác trước đây cũng có thể ảnh hưởng đến sự cảm nhiễm hay mức độ trầm trọng của bệnh do rất có thể có sự tồn tại của các kháng thể hay tế bào T có khả năng bảo vệ chéo. Các nghiên cứu hợp tác gần đây với Viện Y Phân Tử Weatherall Anh Quốc cho thấy các tế bào T của những người Việt và Anh khỏe mạnh có khả năng phản ứng chéo với các protein nằm trong lớp vỏ virus cúm H5N1. Đặc tính của các biểu vị đáp ứng chéo và ý nghĩa của các phát hiện này đối với sự phát triển vaccine là những hướng nghiên cứu đang và sẽ được thực hiện.



**Chest x-rays of a patient with avian flu showing rapid disease progression over five days.**  
*X-quang ngực của một bệnh nhân cúm gà cho thấy sự tiến triển nhanh chóng của bệnh sau năm ngày.*

**Evidence of the destruction caused to the bird population.**  
*Bằng chứng của sự sụt giảm tổng đàn gia cầm.*



**Sequestration of malaria parasites to blood vessels causes the damage in patients with severe malaria by blocking the flow of blood.**

Sự ẩn cư của các ký sinh trùng sốt rét trong các mạch máu gây tổn thương cho bệnh nhân sốt rét ác tính do gây tắc dòng máu lưu thông.

# A Contribution To Worldwide Malaria Control

## Một đóng góp vào phòng chống sốt rét trên thế giới

When the collaboration between the Hospital for Tropical Diseases and OUCRU started in 1991 malaria was arguably the most important public health emergency facing Viet Nam.

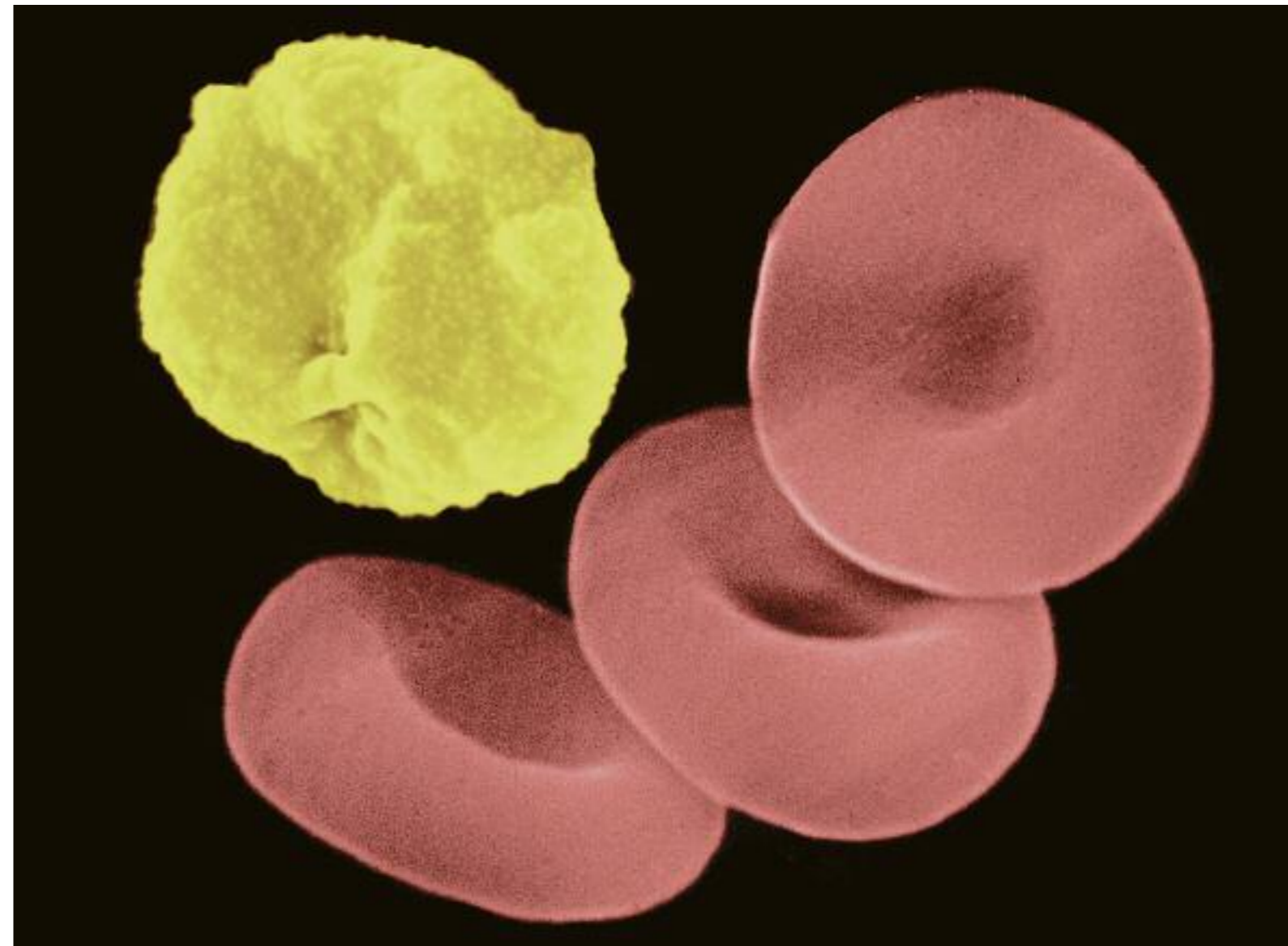
Thousands of Vietnamese people, mostly living in rural parts of the country were dying of falciparum malaria. Drug resistance was spreading rendering the classical anti-malarial drugs useless.

On the dedicated Malaria Ward at the Hospital for Tropical Diseases between 500 and 1000 patients a year were admitted with an 80-90% mortality in those with kidney failure.

In addition thousands were admitted with uncomplicated malaria. In the provincial hospitals the situation was even worse.

The country faced a resurgence of multi-drug resistance falciparum malaria with precious few options for treatment and control. How different the situation looks now. The same dedicated malaria ward at the Hospital for Tropical Diseases admitted 30 patients with severe malaria in 2008 with an overall mortality of 5%.

Provincial Public Health Authorities and the Institutes of Malaria, Parasitology and Epidemiology still face the challenge of ensuring that



**A malarial parasitized red blood cell and three uninfected red cells.**

Một hồng cầu có ký sinh trùng sốt rét và 3 hồng cầu bình thường.

Sốt rét, vào năm 1991, lúc khởi động sự hợp tác giữa Đơn Vị Nghiên Cứu Lâm Sàng và Bệnh viện Bệnh nhiệt đới, là một vấn đề sức khỏe cộng đồng cấp bách nhất mà Việt Nam phải đối phó.

Hàng ngàn người dân Việt Nam, đa số sống trong vùng thôn quê, đã tử vong vì sốt rét. Hiện tượng kháng thuốc đã làm cho các loại thuốc trị sốt rét cổ điển trở thành vô dụng.

Tại khoa Sốt Rét ở Bệnh viện Bệnh nhiệt đới mỗi năm có đến từ 500 đến 1000 bệnh nhân vào viện và tỷ lệ tử vong đến 80-90% với biến chứng suy thận cấp, thêm vào đó hàng ngàn bệnh nhân với bệnh sốt rét nhẹ hơn cũng được nhập viện. Tình trạng ở các bệnh viện tỉnh càng tệ hại hơn.

Cả nước phải đối mặt với sự bùng phát của sốt rét do ký sinh trùng falciparum kháng thuốc

mà những lựa chọn cho điều trị và phòng ngừa thì rất ít. Thật là trái ngược những gì hiện nay. Cũng tại khoa Sốt Rét của bệnh viện trong năm 2008 chỉ có 30 bệnh nhân sốt rét ác tính và tử vong chỉ còn 5%.

Mặc dù các Trung Tâm Y học dự phòng tỉnh và Các Viện Sốt Rét Ký Sinh Trùng & Côn Trùng vẫn phải đối diện với thách thức là làm sao cho tất cả mọi người, kể cả di dân và những người sống trong những vùng xa xôi, có được thuốc sốt rét bảo toàn tính mạng và màng ngũ chống muỗi đốt, nhưng nhìn chung thì lịch sử về bệnh sốt rét ở Việt Nam trong hai thập kỷ qua là một trong những thành công về y học cộng đồng ấn tượng nhất trên thế giới.

Làm thế nào để hoàn thành công tác phòng chống đã có những tác động mạnh mẽ lên bệnh sốt rét, nhưng những bài học này có thể áp dụng trong lĩnh vực y tế toàn cầu.

all people including migrant workers and those living in remote areas have access to these life-saving drugs and bed nets, but overall the history of malaria in Viet Nam over the last twenty years has been one of the most remarkable public health success stories globally.

How this was achieved has implications for malaria, but the lessons are applicable across the field of global health. Viet Nam took the decision to undertake ground-breaking and novel clinical research to gather the evidence on which to base treatment strategies and national policy of malaria control. Having generated that clinical research and by ensuring the commitment of the key decision makers at every level within the public health system the country then took the unilateral and incredibly bold decision to change policy, a decision taken against the advice of many global institutions.

The impact has been spectacular both within Viet Nam and now globally. The clinical research initiated by the Hospital for Tropical Diseases aimed at establishing via randomized controlled trials the efficacy of the Chinese traditional medicine drug Qinghasu (artemisinin) which had been developed by Chinese and Vietnamese scientists. This drug has now changed the malaria situation worldwide. It is perhaps the best example of the need and power of patient orientated clinical research and how dedicated people with a good idea and the commitment to challenge orthodoxy can make change happen. The Hospital for Tropical Diseases and OUCRU in Ho Chi Minh City made a critical contribution to this.

But malaria is probably never beaten and in the 21<sup>st</sup> Century in Viet Nam we will continue to



face the challenge of malaria. The issues now facing Viet Nam are how to bring the benefits of Artemisinin combination therapy to those most in need including those living in remote areas, pregnant women and migrant workers.

The other major challenge is how to avoid losing these vital drugs to drug resistance. If resistance were to develop to the artemisinin drugs it is highly likely that falciparum malaria would re-emerge in Viet Nam as a major public health problem. We should not underestimate the ability of the malaria parasite to outwit the best strategies human beings can develop.

The other challenge in malaria for Viet Nam and Asia is the rise of vivax malaria. There are increasing reports of severe disease associated with vivax in Asia. It is much more difficult to cure completely a patient with vivax malaria because of the ability of the vivax parasites to hide in the liver evading the drugs we use to treat the acute infection. Over the coming years rising to the challenge of vivax and monitoring for drug resistance in falciparum in Viet Nam will continue to be a major focus of the research at the Hospital for Tropical Diseases and OUCRU.

**Rolling back malaria in remote areas.**  
 Đẩy lùi sốt rét ở vùng sâu vùng xa.

Viet Nam đã đưa ra một quyết định mạnh mẽ để mở đường và tiến hành các nghiên cứu lâm sàng mới mẽ nhằm thu thập bằng chứng để xây dựng chiến lược quốc gia phòng chống sốt rét. Tiến hành nghiên cứu lâm sàng và được sự ủng hộ của các giới chức y tế các cấp, Viet Nam đã quyết định đơn phương và táo bạo thay đổi chiến lược, một quyết định đi ngược lại khuyến cáo của nhiều cơ quan quốc tế lúc bấy giờ.

Tác động của quyết định này đã và đang tỏ ra rất ngoạn mục cho cả Viet Nam lẫn thế giới. Nghiên cứu lâm sàng được khởi động từ Bệnh viện bệnh nhiệt đới nhằm mục tiêu, qua các thử nghiệm lâm sàng theo phương pháp so sánh chọn lựa ngẫu nhiên, xác định hiệu lực của một loại thuốc cổ truyền từ Trung Quốc Qinghaosu (artemisinin) được những nhà khoa học Viet Nam và Trung Quốc sản xuất được.

**The original Chinese symbol for Quinhasu, the most powerful anti-malarial drug ever discovered.**  
 Biểu tượng gốc bằng tiếng Trung Quốc của Qinghaosu, loại thuốc kháng sốt rét mạnh nhất được phát hiện.

Thuốc này giờ đây đã thay đổi bộ mặt sốt rét trên toàn cầu. Đây có lẽ là một tấm gương tốt nhất về sự tác động và sự cần thiết có những nghiên cứu lâm sàng được định hướng từ bệnh nhân, về những người có ý tưởng cũng như về sự dẫn thân để thách thức những gì đang có sẵn nhằm tạo nên sự đổi mới. Bệnh viện Bệnh nhiệt đới và Đơn Vị Nghiên Cứu Lâm Sàng của Đại Học Oxford-Wellcome Trust đã đóng góp quyết định vào sự thay đổi này.

Tuy nhiên bệnh sốt rét có lẽ không bao giờ bị đánh bại và trong thế kỷ 21 chúng ta vẫn tiếp tục đối mặt với thách thức của sốt rét. Thách thức hiện nay ở Viet Nam là làm thế nào mang sự lợi ích to lớn của thuốc artemisinin đến cho những người đang cần thuốc bao gồm những người sống trong vùng sâu vùng xa, phụ nữ có thai và người lao động nhập cư. Một thách thức chính yếu khác là làm sao cho thuốc sốt rét có tính cách sống còn này không bị kháng. Nếu artemisinin bị kháng thì sốt rét falciparum sẽ quay trở lại và sẽ lại trở thành một vấn đề y tế cộng đồng chính ở Viet Nam. Chúng ta không được đánh giá thấp khả năng của ký sinh trùng sốt rét vô hiệu hóa vị thuốc tốt nhất mà con người đã tìm ra.

Một thách thức khác cho Viet Nam và châu Á là sự trở dậy của sốt rét vivax. Ngày càng có nhiều báo cáo về bệnh cảnh trầm trọng có liên quan đến vivax tại châu Á và rất khó điều trị tiết căn ký sinh trùng này vì khả năng ẩn mình trong gan tránh các thuốc dùng để trị thể bệnh cấp tính. Trong những năm tới đây thách thức của sốt rét vivax và theo dõi hiện tượng kháng thuốc của falciparum sẽ tiếp tục là một mục tiêu chính của nghiên cứu ở Bệnh viện Bệnh nhiệt đới và Đơn Vị Nghiên Cứu Lâm Sàng của Đại Học Oxford-Wellcome Trust.



**One of the four English teachers at work.**

*1 trong 4 giáo viên Anh Văn đang làm việc tại đây.*



## The Language Of Science

### Ngôn ngữ dùng trong khoa học

As the dominant language for international medicine, science and research, English plays a significant role in any scientist's professional growth and advancement.

Publishing results in international journals, making oral presentations at meetings, and conducting the day-to-day work of a research group all demand mastery of English at a very high level. Unfortunately, in a country like Viet Nam, most people are not equipped with the requisite high level command of the language to be able to tackle such tasks.

Needless to say, many of our Vietnamese collaborators, scientists and researchers face the same challenge – lack of proficiency in English – in their pursuit of postgraduate qualifications and careers as international scientists. To address this, the English Language Programme for Science (ELPS) was set up, initially focusing on key personnel and staff. From this original mandate, the ELPS has since expanded its scope to include providing tuition to a broader spectrum of students, from basic grade to intermediate and advanced level, so as to foster an English-speaking environment where they can develop and participate fully.

The English Department is run by four teachers, an eclectic mix of talent coming from America, the United Kingdom, the Philippines and Australia. They endeavour to promote discovery learning as opposed to “chalk and talk”. Class numbers are kept to a minimum, and in many cases, students get individual attention. This is particularly useful when they have to rehearse for scientific presentations or, if they have to take an international English examination. Occasionally a student may get intensive tuition if he has to be brought up to a higher level in a limited time, for example in preparation for an interview or examination.

We acknowledge the importance of enhancing and cementing ties with a number of hospitals, notably Pham Ngoc Thach, Nhi Dong 1 and Nhi Dong 2 in Ho Chi Minh City and the National Institute for Tropical Diseases, National Paediatric Hospital and National Institute of Hygiene and Epidemiology in Hanoi, whose collaboration is indispensable in our research work. As part of the training programme for the staff of these hospitals and institutes, the ELPS programme now provides a wide range of English language classes geared towards their specific needs.

Là ngôn ngữ chính trong lĩnh vực y khoa, khoa học và nghiên cứu trên thế giới, tiếng Anh đóng 1 vai trò quan trọng trong bất cứ sự thăng tiến cũng như phát triển chuyên môn của nhà khoa học nào.



**English class numbers are kept small to facilitate learning.**

*Số học viên của các lớp Anh Văn được giữ ở mức thấp để tăng hiệu quả giảng dạy.*

Kết quả được công bố trên những tạp chí quốc tế, báo cáo tại các hội nghị, và công việc nghiên cứu hàng ngày đều cần nắm vững tiếng Anh ở mức độ cao. Không may, ở 1 nước như Việt Nam, hầu hết mọi người đều không được trang bị vốn ngoại ngữ ở mức độ cần thiết để có thể giải quyết những nhiệm vụ này.

Không cần phải nói, những cộng tác viên, những nhà khoa học và nghiên cứu viên Việt Nam của chúng tôi đều đối mặt với cùng một thử thách – sự thiếu thành thạo trong tiếng Anh – trong việc theo đuổi những bằng cấp cao hơn cũng như trong nghề nghiệp như một nhà khoa học quốc tế. Để giải quyết vấn đề này, Chương Trình Giảng Dạy Tiếng Anh trong nghiên cứu Khoa Học (English Language Programme for Science – ELPS) được thành lập,

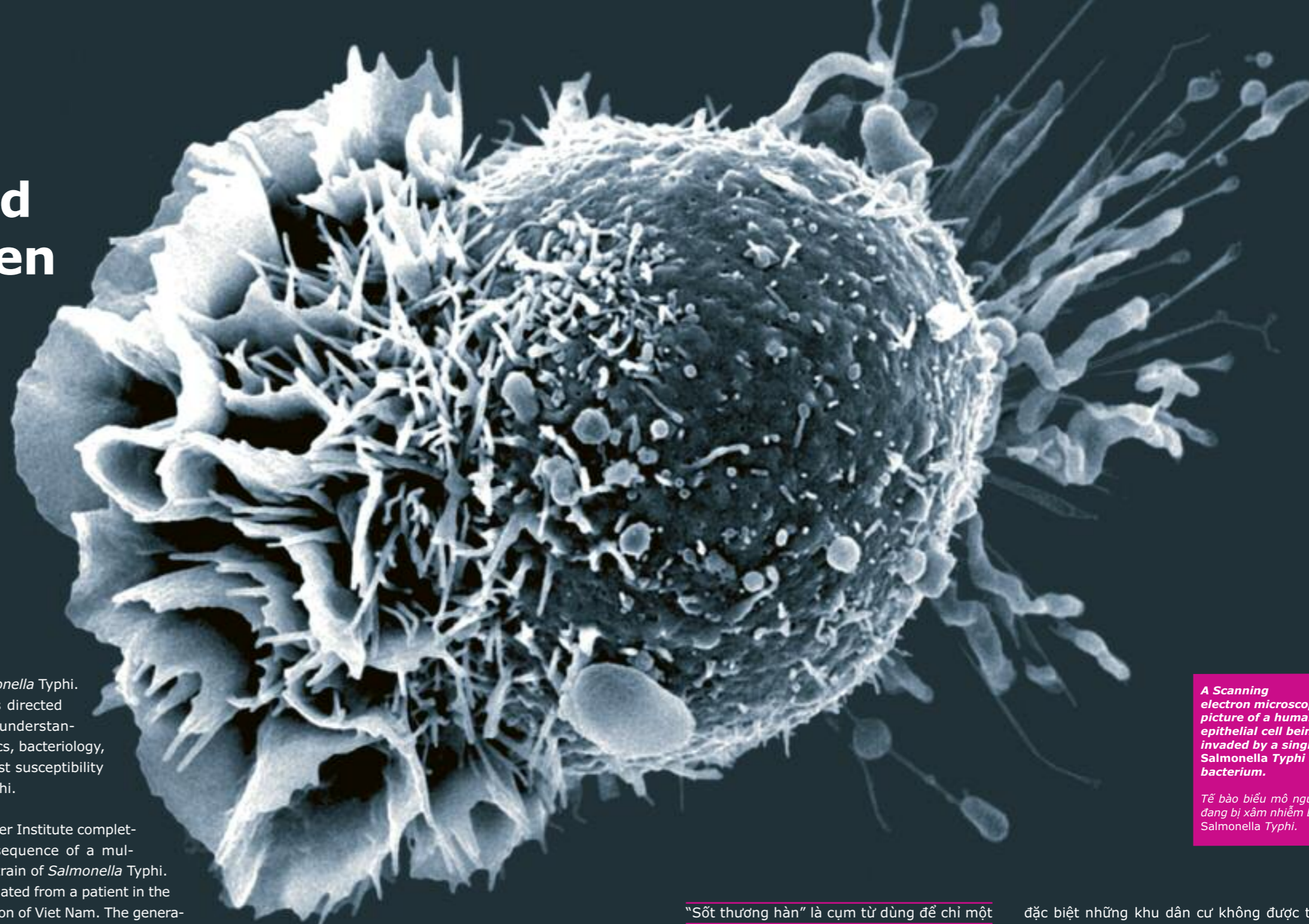
khởi đầu tập trung vào những nhóm người chủ chốt. Từ nhiệm vụ đầu tiên này, ELPS đã mở rộng mục tiêu bao gồm cả việc giảng dạy cho sinh viên, từ lớp cơ bản đến lớp nâng cao, cũng như khuyến khích một môi trường nói tiếng Anh để họ có thể cùng tham gia và phát triển.

Bộ phận giảng dạy tiếng Anh được điều hành bởi 4 giáo viên, một sự phối hợp rộng của những người đến từ Mỹ, Anh, Philipin và Úc. Họ đã nỗ lực đẩy mạnh cách học tự khám phá, trái ngược hoàn toàn với phương pháp “phấn và bảng” trước đây. Số lượng học viên ở lớp được giảm thiểu ở mức tối đa, và trong nhiều trường hợp, học viên được học kèm riêng. Điều này đặc biệt hữu ích khi họ phải luyện tập cho các buổi dự thảo khoa học hoặc khi chuẩn bị tham dự các kì thi tiếng Anh quốc tế. Đôi khi học viên có thể nhận được sự giảng dạy tập trung nếu như họ cần phải nâng cao trình độ tiếng Anh trong 1 thời gian giới hạn, ví dụ như chuẩn bị cho 1 cuộc phỏng vấn hay 1 kì thi quan trọng.

Chúng tôi ghi nhận tầm quan trọng của sự khuyến khích và phối hợp chặt chẽ với một số bệnh viện, đáng chú ý là Phạm Ngọc Thạch, Nhi Đồng 1 và Nhi Đồng 2 ở thành phố Hồ Chí Minh và Viện y học lâm sàng các bệnh Nhiệt đới, Bệnh Viện Nhi trung ương và Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương ở Hà Nội, mà sự cộng tác của những nơi này là không thể thiếu được cho công việc nghiên cứu của chúng tôi. Là một phần trong chương trình giảng dạy nhân viên của những bệnh viện và viện nghiên cứu này, chương trình ELPS giờ đây đã có thể tổ chức nhiều lớp tiếng Anh ở nhiều trình độ khác nhau đáp ứng nhu cầu của các nhân viên của những Viện và bệnh viện này.

# A Human Adapted Bacterial Pathogen

## Chủng vi khuẩn đã thích nghi để gây bệnh trên người



“Enteric fever” is a phrase attributed to human bacterial infections caused only by members of the genus *Salmonella* that possess the ability to escape the constraints of the gastrointestinal tract and disseminate systemically.

The majority of cases are associated with the organism *Salmonella* Typhi. *Salmonella* Typhi only causes disease in humans and is closely related to other *Salmonella* and enteric bacteria like *E. coli*. Children are most at risk from enteric fever and a common route of transmission is faecal-oral. Therefore, the global burden of enteric fever lies in developing countries, particularly where access to clean water is limited.

HTD and OURCU in Ho Chi Minh City, with colleagues in Dong Thap and An Giang Provincial Hospitals, have carried out a series of randomized clinical trials of drugs for the treatment of enteric fever. These have consisted of a series of clinical studies designed to optimize the treatment of individual patients and reduce transmission in the community.

As a result of such treatment trials we have developed an integrated programme of scientific

research on *Salmonella* Typhi. Research projects directed here have aided understanding of the genetics, bacteriology, treatment and host susceptibility of *Salmonella* Typhi.

In 2001, the Sanger Institute completed the genome sequence of a multidrug-resistant strain of *Salmonella* Typhi. The strain was isolated from a patient in the Mekong Delta region of Viet Nam. The generation of this sequence has provided a blueprint which has initiated investigations into the evolution and pathogenesis of the bacterium. Like other *Salmonellae*, the bacteria harbor multiple genetic loci that aid a pathogenic lifestyle. It uses an array of effector proteins secreted through type three secretion systems to induce invasion and survive intracellularly. Whilst acquisition of such genes aids pathogenesis, host restriction is generated through fine tuning mediated by deactivation of genes which would ordinarily allow interaction with other hosts. These pseudogenes include some genes which encode secreted effector proteins (*sopA*, *sopD2*), fimbrial structural proteins

A Scanning electron microscopy picture of a human epithelial cell being invaded by a single *Salmonella* Typhi bacterium.

Tế bào biểu mô người đang bị xâm nhiễm bởi *Salmonella* Typhi.

“Sốt thương hàn” là cụm từ dùng để chỉ một bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn, gây ra do các tác nhân thuộc giống *Salmonella*. *Salmonella* có khả năng thoát khỏi hàng rào bảo vệ của niêm mạc đường ruột và phát tán ra toàn cơ thể.

Đa số những trường hợp bệnh là do *Salmonella* Typhi. Chủng này chỉ gây bệnh trên người và có mối liên hệ gần gũi với các vi khuẩn đường ruột khác như *E. coli*. Tương tự như phần lớn các bệnh do vi khuẩn đường ruột khác, trẻ em có nguy cơ mắc bệnh lớn nhất và con đường lan truyền bệnh thường là đường “phân – miệng”. Vì thế, sốt thương hàn đang tiếp diễn tại các nước đang phát triển,

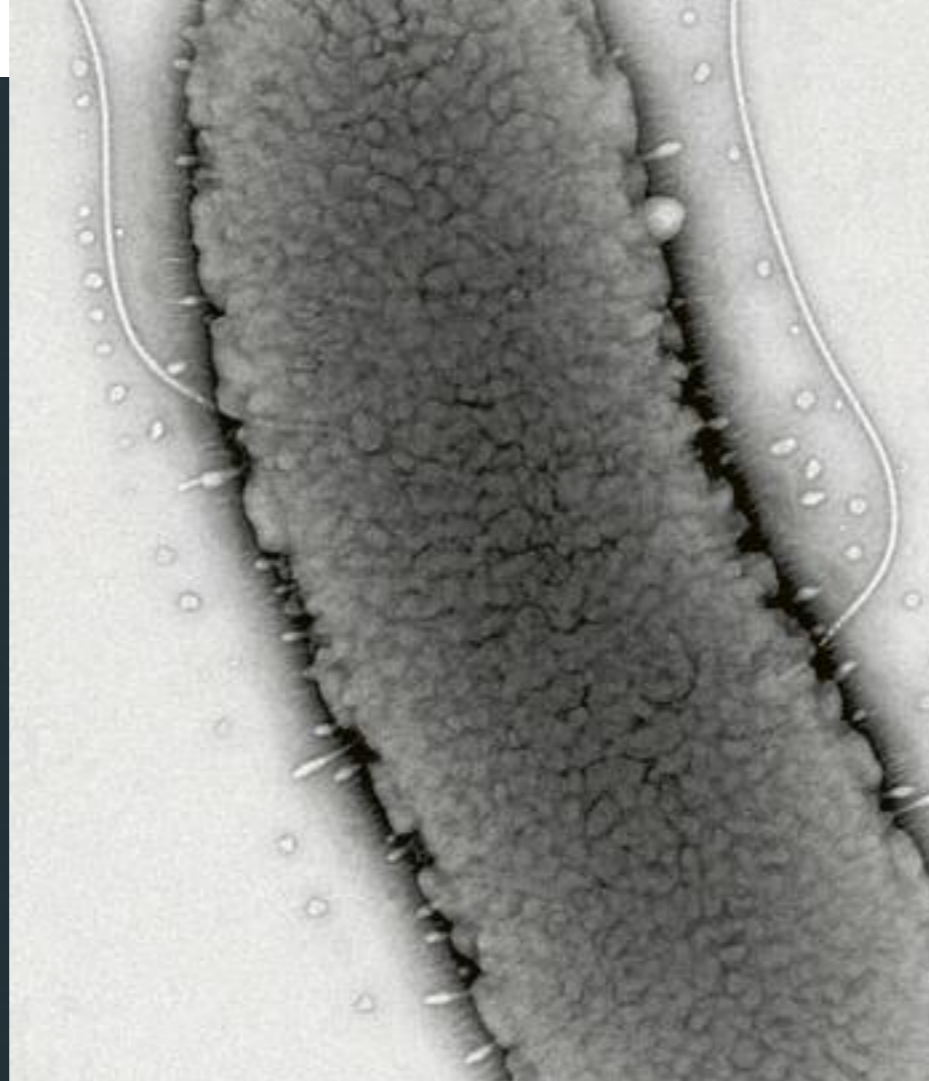
đặc biệt những khu dân cư không được tiếp cận với nước sạch, và được xem là một vấn nạn toàn cầu.

Bệnh viện bệnh nhiệt đới và Đơn Vị Nghiên cứu Lâm sàng Đại Học Oxford, cùng với các đồng nghiệp của bệnh viện Đồng Tháp và An Giang, đã tiến hành những thử nghiệm lâm sàng với loại thuốc điều trị bệnh thương hàn theo phương pháp chọn bệnh ngẫu nhiên. Đây là những khảo sát lâm sàng được thiết kế nhằm tối ưu hóa phương pháp điều trị cho từng bệnh nhân cũng như phòng ngừa bệnh lây lan trong cộng đồng. Như là một kết quả của những thử nghiệm chúng tôi đã phát triển một chương trình nghiên cứu khoa học lồng

(*bcfC*, *stfA*) and an autotransporter that promotes intestinal colonization (*shdA*). Other such gene inactivations have occurred independently in different lineages. Consequently, evolution of the bacteria is an ongoing process, characterized by selective loss of gene function rather than by gain of function through mutation, recombination or genetic acquisition.

More recent investigations of the genomics of *Salmonella* Typhi have outlined a population structure based upon chromosomal single base pair mutations (or SNPs). Genetic analysis of the sequence variation suggests that *Salmonella* Typhi is a relatively new pathogen, probably only about 30,000 to 50,000 years old. This population structure has initiated the first such typing scheme in any bacterial species and gives researchers the tools to investigate molecular epidemiology of the organism at a local and global level. Such an accurate scheme permits tracking of bacteria over time and will aid investigation of transmission, carriage and phenotypic variation in the population. Furthermore, such studies may demonstrate the sensitivity of the organism when faced with constraints such as antimicrobial agents or large scale vaccination programs.

The sensitivity of *Salmonella* Typhi to implementation of good treatment, reduction in carriage and environment change is highlighted by decrease of enteric fever incidence in Viet Nam. Economical development, targeted vaccination and improvements in public health have virtually eradicated *Salmonella* Typhi in areas where it was once endemic. Therefore, the focus of enteric pathogen research is changing. These demographic changes offer new challenges such as the identification of new pathogens, treatment of bacteria that are resistant to multiple antimicrobials and the co-infection of enteric pathogens in HIV positive patients. However, the unit continues to play a leading role in *Salmonella* Typhi research through collaboration in other locations in Asia where the incidence of enteric fever is still high. In Patan Hospital, Kathmandu, Nepal, we are using the latest genotyping methods and global positioning systems to study transmission and asymptomatic carriage of the organism. We hope trials using newer fluoroquinolone antibiotics will improve treatment and control of enteric fever in Nepal and other countries where *Salmonella* Typhi remains a major public health burden.



A transmission electron microscopy image of the bacterium *Salmonella* Typhi.

*Salmonella* Typhi dưới kính hiển vi điện tử.



ghép trên *Salmonella* Typhi. Các dự án nghiên cứu trực tiếp tại đây nhằm tăng thêm sự hiểu biết về di truyền, vi sinh học, điều trị và độ nhạy cảm của *Salmonella* Typhi.

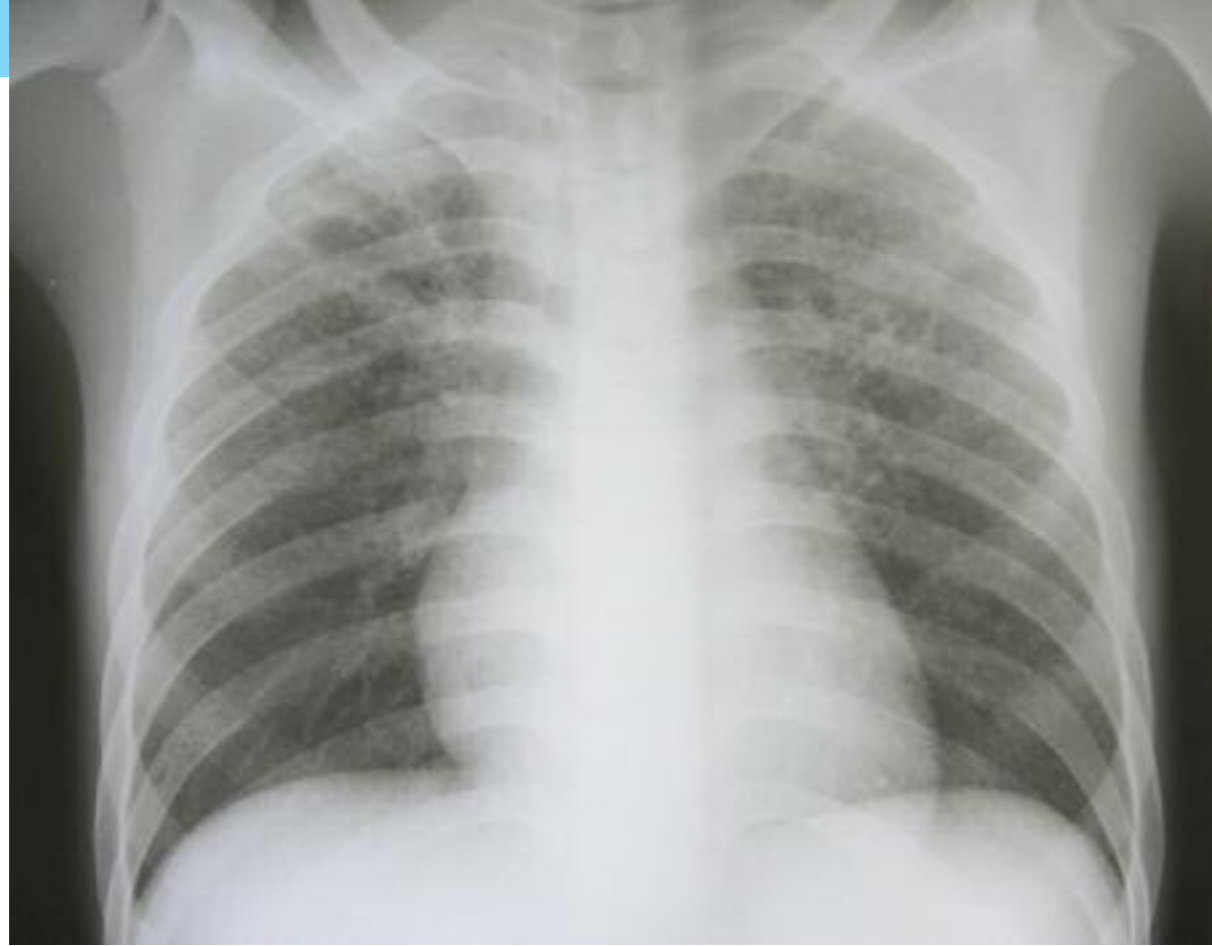
Năm 2001, Viện Sanger đã hoàn tất việc giải mã bộ gene một chủng *Salmonella* Typhi đa kháng thuốc được phân lập từ một người bệnh ở Đồng Bằng Sông Cửu Long, Việt Nam. Công bố trên đã cung cấp một tiền đề sáng sủa, khơi mào cho những nghiên cứu về tiến hóa và sinh bệnh học của loài vi khuẩn này. Như những loài khác thuộc giống *Salmonella*, cơ chế gây bệnh của *Salmonella* Typhi được mã hóa bởi các gene đa vị trí (multiple genetic loci) trong cơ thể vật chủ. Chúng sử dụng một loạt các protein phản ứng, được tiết qua hệ thống tiết thứ ba, để xâm nhập và tồn tại trong tế bào. Bên cạnh việc tích lũy các gene cần cho sự xâm nhiễm, vi khuẩn lại bất hoạt một số gene khác của nó, có chức năng mã hóa cho những yếu tố tương tác với các vật chủ khác không phải con người, bao gồm protein phản ứng tiết (*sopA*, *sopB*), protein cấu trúc tua (*bcfC*, *stfA*) và một protein có khả năng tự khu trú (autotransporter) cần cho sự bám lên màng ruột (*shdA*). Mỗi dòng vi khuẩn có các cơ chế bất hoạt gene riêng. Do đó, tiến

hóa của *Salmonella* Typhi là một quá trình đang tiếp diễn. Trong đó, phương cách mà các nhà khoa học chọn để khảo sát sự tiến hóa này là quan sát những thay đổi sau khi loại bỏ một gene chức năng nào đó hơn là phương pháp tạo đột biến, hay tái tổ hợp gene.

Những nghiên cứu gần đây trên bộ gene của *Salmonella* Typhi đã phác thảo một cấu trúc quần thể dựa trên các đột biến điểm đa hình (SNP). Kết quả phân tích sự đa dạng của bộ gene cho thấy *Salmonella* Typhi là một loài vi khuẩn tương đối trẻ, chỉ mới xuất hiện khoảng 30.000 đến 50.000 năm trở lại đây. Cấu trúc quần thể này là mô hình đầu tiên nghiên cứu tương quan di truyền của vi khuẩn và đã cho các nhà khoa học những công cụ khảo sát dịch tễ học với qui mô địa phương hay toàn cầu, ở mức độ sinh học phân tử. Những mô hình chính xác như thế có thể cho phép chúng ta theo dõi sự tiến hóa của vi khuẩn qua các thế hệ và giúp ích cho việc nghiên cứu lây truyền, mang bệnh và đa dạng kiểu hình trong quần thể. Hơn nữa, những nghiên cứu như thế có thể chứng minh độ nhạy cảm của vi sinh vật trên môi trường như kháng sinh hoặc đối với một chương trình tiêm phòng rộng rãi.

Tỷ lệ bệnh sốt thương hàn thuyên giảm ở Việt Nam là một minh chứng về độ nhạy cảm của *Salmonella* Typhi đối với sự thay đổi của môi trường. Sự phát triển kinh tế và tiến bộ trong lĩnh vực y tế cộng đồng đã giúp loại bỏ gần như triệt để *Salmonella* Typhi tại những nơi nó đã từng là một vấn nạn. Vì thế, việc tập trung nghiên cứu trên các tác nhân đường ruột đang có xu hướng thay đổi. Những thay đổi về dân số học đặt ra cho chúng ta nhiều thử thách, như xác định các tác nhân gây bệnh mới, phương pháp điều trị đối với các vi khuẩn đa kháng thuốc, và sự đồng nhiễm các vi khuẩn đường ruột trên những bệnh nhân HIV. Tuy nhiên, OUCRU vẫn đóng vai trò là đơn vị dẫn đầu trong các chương trình hợp tác nghiên cứu *Salmonella* Typhi tại các nước Châu Á, nơi có tỷ lệ mắc sốt thương hàn cao. Chúng tôi đang sử dụng phương pháp giải trình tự mới nhất và hệ thống định vị toàn cầu để nghiên cứu sự lan truyền và mang bệnh tiềm ẩn (không triệu chứng) của *Salmonella* Typhi ở Kathmandu, Nepal. Chúng tôi mong muốn những thử nghiệm các thế hệ kháng sinh fluoroquinolone mới sẽ giúp cải thiện điều trị và kiểm soát bệnh sốt thương hàn tại Nepal và các quốc gia khác nơi mà *Salmonella* Typhi vẫn là một gánh nặng của xã hội.





**X-ray showing miliary tuberculosis.**

*X-quang cho kết quả lao kê.*

## One Bacteria: Many Diseases Một vi khuẩn gây nhiều bệnh

Almost everyone in an endemic country like Viet Nam is exposed to the TB bacillus by early adulthood. Why do some people develop active pulmonary TB, some harbour latent infection but never get sick and an unlucky few develop a severe and often fatal form of tuberculosis of the brain, TB meningitis?

This is just one of the questions the TB research programme has been trying to answer, in collaboration with the Hospital for Tropical Diseases and Pham Ngoc Thach Hospital for Tuberculosis in Ho Chi Minh City. Most hospitals around the world see very few cases of tuberculous meningitis but due to the nature of the referral system in Viet Nam, these two hospitals see over 500 cases of adult tuberculous meningitis each year, which represents a unique opportunity to study this rare but devastating disease. Even with early diagnosis and best available care 25% of patients die. In patients co-infected with HIV, mortality is even higher at over 50%. Many survivors are left with severe neurological deficit.

We know that susceptibility to tuberculosis disease is multi-faceted, with contributions from environmental factors (eg. malnutrition, smoking), co-morbidities (eg. HIV, diabetes), host genetic variation (eg. gender, IFN-g, vitamin D receptor) and bacterial virulence factors. Many groups around the world have investigated host genetic susceptibility to tuberculosis, including now the Wellcome Trust Case Control Consortium, and some of the essential genes are becoming evident. However the interplay between patient, their environment and the TB bacteria is much harder to tease out. In Viet Nam we have been able to take a multi-disciplinary approach which is illuminating the complex nature of susceptibility to tuberculosis and its clinical phenotype.

Our host-genetic studies have identified several key mutations in innate-immunity genes of the toll-like receptor pathway (including TLR2 and TIRAP) which appear to play a role in susceptibility to tuberculous meningitis in the

Hầu như mỗi người dân ở nước có dịch bệnh như Việt Nam đều phơi nhiễm với vi khuẩn lao trước tuổi trưởng thành. Tại sao ở một số người bệnh lại phát triển gây ra lao phổi, trong khi một số người khác bệnh chỉ ở dạng tiềm ẩn mà không bao giờ phát bệnh và chỉ một số ít người không may bệnh phát triển dưới dạng lao ở não rất trầm trọng và thường dẫn tới tử vong, gọi là lao màng não?

Đây chỉ là một trong những câu hỏi mà chương trình nghiên cứu lao đang cố gắng tìm câu trả lời cùng với sự hợp tác của Bệnh viện Bệnh nhiệt đới và Bệnh viện lao Phạm Ngọc Thạch, Tp.HCM. Các trường hợp lao màng não (LMN) xuất hiện rất ít ở các bệnh viện trên thế giới, tuy nhiên nhờ vào hệ thống khám bệnh theo tuyến ở miền Nam Việt Nam, hai bệnh viện này tiếp nhận hơn 500 trường hợp LMN ở người trưởng thành mỗi năm, do đó đã tạo ra một cơ hội duy nhất để nghiên cứu căn bệnh tuy hiếm nhưng quá ác này. Thậm chí dù có chẩn đoán sớm và chăm sóc trong điều kiện tốt nhất, 25%

số bệnh nhân vẫn tử vong. Đối với bệnh nhân đồng nhiễm LMN và HIV, tỉ lệ tử vong thậm chí cao hơn, lên đến hơn 50%. Nhiều người sống sót vẫn phải chịu những suy giảm thần kinh nghiêm trọng.

Chúng tôi biết rằng tính miễn cảm với bệnh lao rất đa dạng, do nguyên nhân từ các yếu tố môi trường (vd: suy dinh dưỡng, hút thuốc lá), các bệnh đồng nhiễm (vd: HIV, tiểu đường), đa hình về kiểu gen ở người (vd: giới tính, IFN-g, thụ thể vitamin D) và các yếu tố độc lực vi khuẩn. Nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới đã khảo sát tính miễn cảm do di truyền người đối với bệnh lao, trong đó có nhóm nghiên cứu bệnh-chứng của Wellcome Trust, và một vài gen quan trọng đang dần được minh chứng. Tuy nhiên, sự tác động qua lại giữa bệnh nhân, môi trường sống của họ và vi khuẩn lao lại càng khó tách biệt hơn. Ở Việt Nam, chúng tôi dùng phương pháp nghiên cứu kết hợp đa ngành để làm sáng tỏ bản chất phức tạp của tính miễn cảm với bệnh lao cùng và biểu hiện lâm sàng của nó.

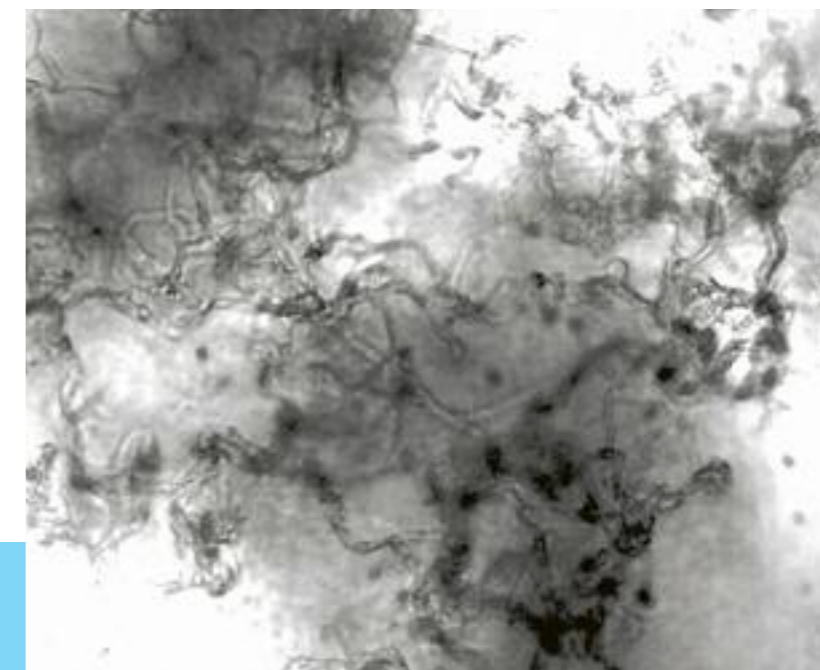


**Reading MODS plates under the inverse microscope.**

*Đọc đĩa MODS bằng kính hiển vi soi ngược.*

**Mycobacterium tuberculosis growing in MODS culture, showing the classic cording pattern.**

*Mycobacterium tuberculosis tăng trưởng trong môi trường MODS tạo ra dạng dây thừng điển hình.*

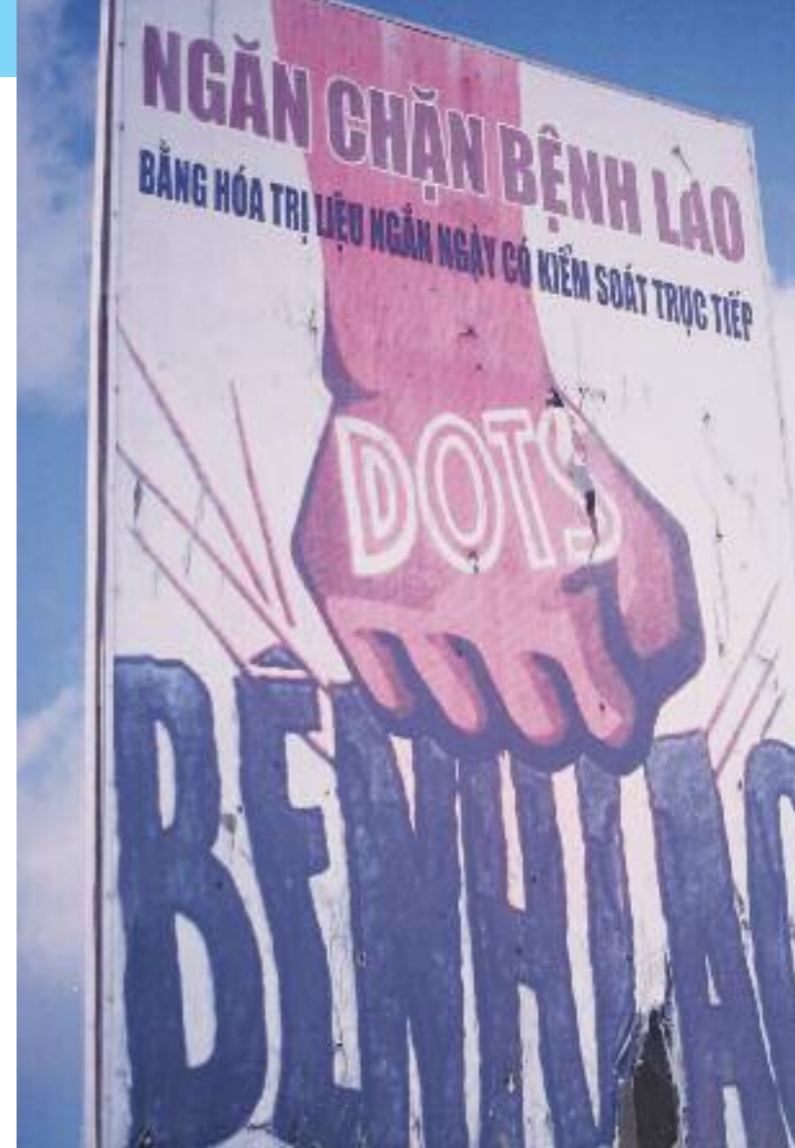
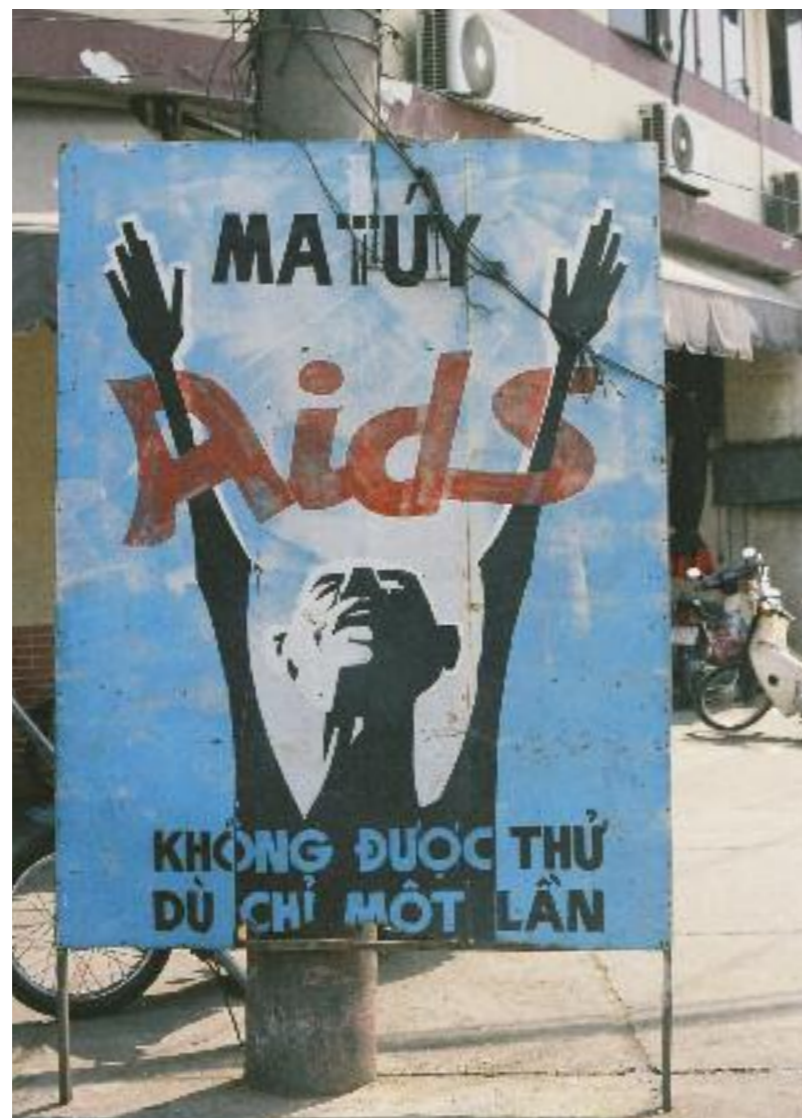


Vietnamese population. In parallel studies we have shown that the Beijing and Indo-Oceanic genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* which are predominant in Viet Nam are more likely to disseminate and cause tuberculous meningitis than the genotypes predominant in Europe and America. The Beijing genotype is particularly associated with tuberculous meningitis in HIV co-infected patients, a cause for grave concern given the high prevalence (40%) of the Beijing genotype in Viet Nam, its association with drug-resistance and the increasing prevalence of HIV. By integrating all of these strands of enquiry, we have also demonstrated for the first time in tuberculosis, an interaction between the specific host mutation TLR2 T597C and the Beijing genotype of the pathogen, resulting in a higher likelihood of TB meningitis. Further studies are underway to better understand these interactions and we hope this will help to elucidate the pathogenesis, overturn classical dogma relating to TBM and suggest novel treatment strategies.

The success of our TB meningitis research has led to the development of a very active pulmonary TB research programme at Pham Ngoc Thach TB and Lung Hospital, with 5 Vietnamese PhD students now examining a wide range of questions, from diagnostics to comorbidities and outcomes. Viet Nam is ranked 13<sup>th</sup> of the world's 22 highest burden countries, and with an excellent National Tuberculosis Programme infrastructure, is ideally placed to conduct globally significant tuberculosis research. With a rising HIV epidemic, high primary drug resistance rates including XDR TB and increasing notification rates among young people, the TB programme faces many challenges and opportunities. Our TB research is addressing questions of relevance to Viet Nam with research of global impact, while training local clinicians and scientists to ensure the amplification of expertise within the Vietnamese TB control programme and to advance our armoury in the fight against one of mankind's oldest and most intractable foes.

**HIV patients are at greater risk of TB disease.**

Các bệnh nhân HIV có nguy cơ bị nhiễm lao cao.



**The DOTS programme has been used for ten years in Viet Nam to combat TB.**

Chương trình hóa trị liệu ngăn ngừa có giám sát trực tiếp đã được áp dụng tại Việt Nam trong 10 năm để điều trị bệnh lao.

Các nghiên cứu di truyền người của chúng tôi đã xác định được một số đột biến chủ chốt trên những gen thuộc hệ miễn dịch sơ cấp trong chu trình Toll-like Receptor (TLR) (bao gồm TLR2 và TIRAP). Sự hiện diện của những đột biến này đóng vai trò trong tính miễn cảm đối với bệnh LMN ở quần thể người Việt. Đồng thời qua các nghiên cứu song song, chúng tôi nhận thấy kiểu di truyền *Mycobacterium tuberculosis* chiếm ưu thế ở Việt Nam là Beijing và Indo-Oceanic, những kiểu vi khuẩn này có nhiều khả năng tán phát và gây LMN hơn là các kiểu di truyền hiện chiếm ưu thế tại châu Âu và châu Mỹ. Kiểu di truyền Beijing đặc biệt liên quan với LMN ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV, điều này gây ra mối lo ngại thực sự bởi độ lưu hành cao (40%) của chủng Beijing tại Việt Nam, và bởi mối liên quan của chủng này với tính kháng thuốc và với sự gia tăng độ lưu hành của HIV. Bằng cách kết hợp những hướng nghiên cứu khác nhau, chúng tôi là nhóm nghiên cứu đầu tiên đã chứng minh được sự tương tác giữa đột biến đặc hiệu TLR2 T597C ở ký chủ và kiểu di truyền Beijing ở vi khuẩn gây bệnh dẫn đến khả năng mắc

LMN cao hơn. Những nghiên cứu sâu hơn đang được tiến hành để hiểu rõ hơn những tương tác này và chúng tôi hi vọng điều đó sẽ giúp giải thích về sinh bệnh học của LMN, xóa bỏ những giáo điều xưa nay về bệnh LMN và đưa ra các chiến lược điều trị mới.

Thành công trong nghiên cứu LMN của chúng tôi đã đưa đến việc phát triển chương trình nghiên cứu lao phổi rất tích cực tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch và bệnh viện bệnh phổi, với 5 nghiên cứu sinh tiến sĩ cùng khảo sát một loạt những câu hỏi được đặt ra, từ chẩn đoán đến các trường hợp bệnh đồng nhiễm, và kết quả điều trị. Đứng thứ 13 trong tổng số 22 nước có số bệnh nhân cao nhất cùng với kết cấu hạ tầng tốt của chương trình phòng chống lao quốc gia, Việt Nam là nơi lí tưởng để tiến hành nghiên cứu lao mang tầm ý nghĩa toàn cầu. Trong hoàn cảnh dịch HIV gia tăng, tỉ lệ kháng thuốc cao gồm cả lao siêu kháng thuốc và tỉ lệ phát hiện bệnh gia tăng trong giới trẻ, công cuộc nghiên cứu lao đang đối mặt với nhiều thách thức và cơ hội. Chương trình nghiên cứu lao của chúng tôi nêu lên những vấn đề có ý nghĩa với Việt Nam bằng những nghiên cứu có tác động toàn cầu, đồng thời đào tạo các bác sĩ lâm sàng và các nhà khoa học tại chỗ để bảo đảm gia tăng chất lượng chuyên khoa trong chương trình phòng chống lao Việt Nam và cải tiến hệ thống vũ khí của ta trong cuộc chiến chống lại một trong những kẻ thù dai dẳng và cổ xưa nhất của nhân loại.

# People, Populations And The Environment

## Con người, dân số và môi trường

Whilst a cornerstone of the collaborative programme in Viet Nam has been research to improve the diagnosis and treatment of individual patients, we have always appreciated that the prevention and control of infectious diseases requires an understanding that goes beyond the infected individual.

Infections don't occur in isolation; they depend on the presence of infection in other people, animals or the environment and are influenced by diverse social, economic, and climatic factors. Motivated by the recognition that individual health and population health are inseparable and that clinical and public health research are synergistic, informing and enhancing one another, we aim to conduct research across the spectrum.

A recent achievement is the establishment of a community cohort of almost 1,000 people in which the transmission of respiratory infec-

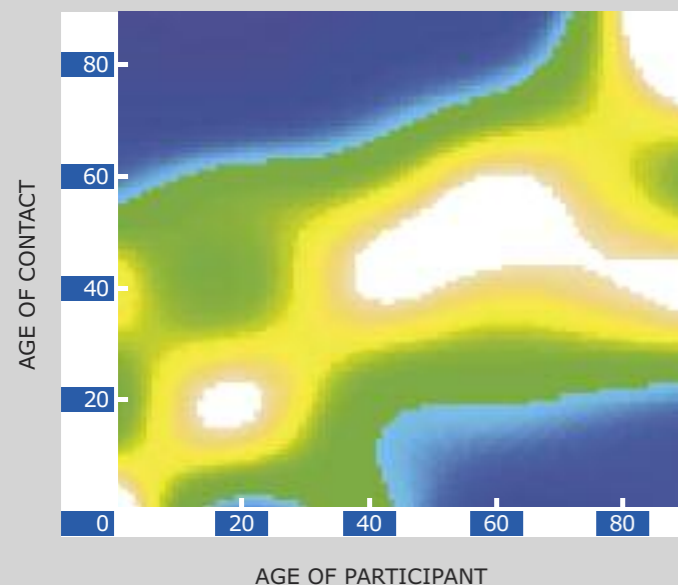
tions is being prospectively studied in partnership with the National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi. The image on the left is derived from data on 6788 contacts experienced by members of this cohort and shows the intensity of contact between different age groups. These data and other information from the cohort are being used to develop mathematical models to predict the transmission of infections such as pandemic influenza and to model the potential impact of interventions intended to slow or stop spread.

Another tool being used to unpick and understand the complex interactions and heterogeneities that drive the patterns of disease we observe is spatial epidemiology (the map on the right shows the relationship between malaria cases and vegetation cover in Viet Nam). The mapping and geo-statistical manipulation of data allows us to identify and target high-risk areas in the absence of complete information, whilst the increasing availability of spatially oriented data and sophisticated, remotely-sensed data from satellites provides new avenues for exploring the relationships between disease risk and environmental and social variables.

The ability of research teams who form this collaborative network to conduct population-based epidemiological and public health research was strengthened in 2006 when a unit was established in Hanoi, enhancing links with the Vietnamese National institutes situated in the capital. Through these collaborations, we hope to continue to promote integrated research which brings together expertise across the disciplines of basic science, medicine, animal health, entomology, epidemiology and public health.

**Intensity of contact between different age groups. White indicates high contact rates, green intermediate contact rates, and blue low contact rates.**

Cường độ tiếp xúc giữa các nhóm tuổi khác nhau. Màu trắng là tỷ lệ tiếp xúc cao, màu xanh lá cây là tỷ lệ tiếp xúc trung bình và màu xanh da trời là tỷ lệ tiếp xúc thấp.

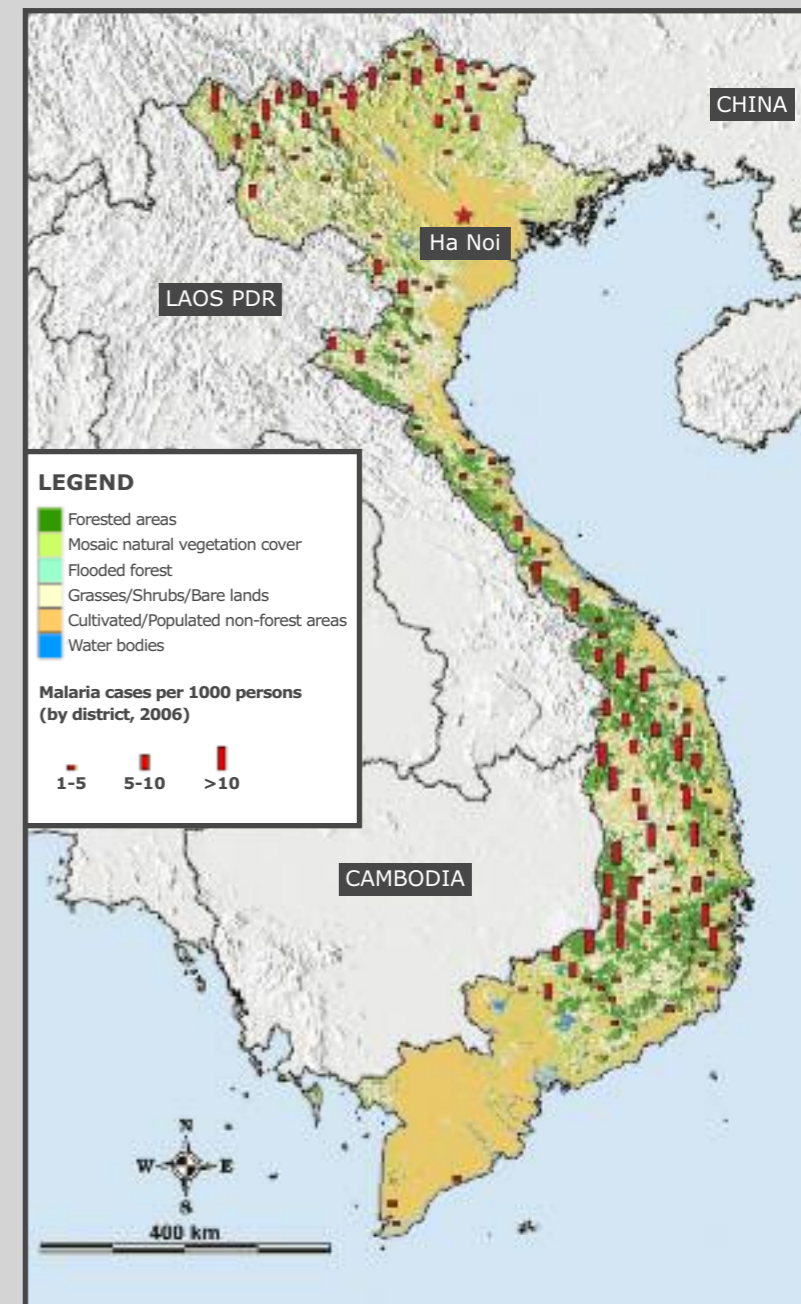


Phần quan trọng của chương trình hợp tác ở Việt Nam là nghiên cứu cải thiện việc chẩn đoán và điều trị cho người bệnh, nhưng chúng tôi luôn cho rằng việc phòng ngừa và kiểm soát các bệnh truyền nhiễm không chỉ đòi hỏi một sự hiểu biết về cá thể nhiễm bệnh đó.

Sự lây nhiễm không xảy ra trong môi trường cách ly; chúng phụ thuộc vào sự lây lan từ người khác, từ động vật hoặc từ môi trường và bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác nhau như xã hội, kinh tế và khí hậu. Do nhận thức được rằng sức khỏe cá nhân và sức khỏe cộng đồng là không thể tách rời; các nghiên cứu về sức khỏe cộng đồng và nghiên cứu lâm sàng luôn hỗ trợ, củng cố và tăng cường lẫn nhau nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên toàn bộ phạm vi này.

Một nghiên cứu đoàn hệ trên một cộng đồng gồm khoảng 1,000 người, khảo sát sự lây truyền của các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp đang được tiến hành theo phương pháp tiên cứu với sự cộng tác của Viện Vệ Sinh Dịch Tễ Trung Ương tại Hà Nội. Hình ảnh bên trái được lấy từ các dữ liệu của 6788 đối tượng tiếp xúc với bệnh nhân trong quần thể nghiên cứu này và chỉ ra cường độ của tiếp xúc giữa các nhóm tuổi khác nhau. Các dữ liệu này cùng với các thông tin khác từ quần thể nghiên cứu sẽ được sử dụng để phát triển các mô hình toán học, dự đoán sự lây truyền bệnh như đại dịch cúm và để mô hình hóa ảnh hưởng của các can thiệp nhằm làm chậm hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm.

Một công cụ khác gọi là dịch tễ học không gian được sử dụng để tháo gỡ, hiểu rõ các tương tác phức tạp và tính không đồng nhất chi phối các hình thái của bệnh mà chúng ta đang thấy (bản đồ bên phải chỉ ra mối quan hệ giữa các ca bệnh sốt rét và thảm thực vật ở Việt Nam). Việc lập bản đồ và xử lý các dữ liệu thống kê địa lý cho phép chúng tôi nhận diện và xác định các khu vực có nguy cơ cao khi không có đầy đủ thông tin, trong khi tăng cường việc truy cập các dữ liệu định hướng



không gian thì các dữ liệu viễn thám từ ảnh vệ tinh cung cấp những phương thức mới để tìm hiểu mối quan hệ giữa nguy cơ bệnh và các biến số môi trường và xã hội.

Vào năm 2006 một đơn vị được thành lập ở Hà Nội đã củng cố năng lực của nhóm nghiên cứu, những người hình thành mạng lưới hợp tác để tiến hành các nghiên cứu sức khỏe cộng đồng và dịch tễ học dựa vào dân số và tăng cường mối liên hệ với các Viện Quốc gia đóng tại thủ đô. Thông qua những sự hợp tác này, chúng tôi hy vọng sẽ tiếp tục đẩy mạnh việc cùng nghiên cứu để mang lại những kiến thức trên các nguyên tắc cơ bản về khoa học, y tế, sức khỏe động vật, côn trùng học, dịch tễ học và sức khỏe cộng đồng.

**Map of relationship between malaria cases and remotely-sensed land vegetation cover.**

Bản đồ mối quan hệ giữa các ca bệnh sốt rét và thảm thực vật.



## The Human Side of Genetics

### Con người trong di truyền học

The invaluable resource of the human genome project along with the map of common variation across the human genome has dawned a new age of research into why some people, or populations, are more susceptible to disease than others.

The host genetics research programme at the Hospital for Tropical Diseases and OUCRU is investigating the contribution of human genetics to infectious diseases important in Viet Nam.

This programme is integrated with all the other research areas to ensure human genetics is not seen as an isolated subject but one which is a crucial component across all our work in infectious diseases. Initially these genetics studies focused on typhoid fever, where a strong genetic association was mapped to the TNFA region of MHC class III, but soon expanded to incorporate other diseases of major importance in Viet Nam including tuberculosis, malaria, dengue and H5N1 influenza. The genetic studies of dengue, tuberculosis and malaria have focused mainly on what makes certain people susceptible to develop severe disease.

We recently completed a genome-wide association study of tuberculous meningitis which un-

covered novel, putative genetic loci which may both protect people or make them more susceptible to develop TBM. These studies have identified key genetic markers across the human genome which may help explain why certain people develop this devastating disease, the findings have led to a greater understanding of the control of TB within patients and we hope will lead to new therapeutic or vaccines candidates in the future. The studies have now extended to look at the host genetic susceptibility to the much more common pulmonary TB. This work will be facilitated through an Asian TB genetics network with partners across the region. In addition we are using a genetic approach to identify protective mechanisms of immunity to severe malaria as part of the MalariaGen consortium funded through the Grand Challenges in Global Health initiative.

Within the past year two members of the human genetics group have been awarded international PhDs. Dr Nguyen Thi Hue became the first Vietnamese science graduate from HTD and OUCRU to be awarded one. Dr Hue has now taken an appointment as a Lecturer at the International University, HCMC where she can transfer her knowledge of human genetics to the next generation of young Vietnamese scientists while retaining close links with HTD and OUCRU. In 2008 Dr Nguyen Thuy Thuong was awarded her international PhD entitled "Host genetic susceptibility to tuberculous meningitis in Viet Nam". Dr Thuong is currently working as a post-doctoral scientist completing work for publication, before pursuing a post-doctoral fellowship.

Left to right:  
Dr Nguyen Thi Hue,  
Dr Sarah Dunstan,  
Dr Nguyen Thuy Thuong Thuong.

Từ trái sang phải:  
Dr Nguyen Thi Hue,  
Dr Sarah Dunstan,  
Dr Nguyen Thuy Thuong Thuong.

Nguồn tài nguyên vô giá của những nghiên cứu gen người cùng với bản đồ về sự khác biệt phổ biến trên bộ gen người đã mở ra một giai đoạn nghiên cứu mới về vấn đề tại sao một số người, hay một số dân tộc, lại nhạy cảm đối với bệnh hơn những người (hay những dân tộc) khác.

Chương trình nghiên cứu gen ở thể chủ tại Đơn Vị Nghiên Cứu Lâm Sàng, thuộc Bệnh Viện Bệnh Nhiệt Đới đang tìm hiểu sự góp phần của gen người vào những bệnh truyền nhiễm quan trọng ở Việt Nam.

Chương Trình nghiên cứu này kết hợp với tất cả những lĩnh vực nghiên cứu khác để đảm bảo yếu tố gen người không chỉ được xem xét một cách cô lập, mà trái lại yếu tố này là một nhân tố quan trọng thông qua tất cả những nghiên cứu trên bệnh truyền nhiễm. Ban đầu những nghiên cứu gen của chúng tôi tập trung vào bệnh sốt thương hàn, và mối liên quan về gen và bệnh thương hàn được xác định trên vùng TNFA của MHC lớp III, nhưng ngay sau đó những nghiên cứu này được mở rộng nhằm kết hợp với những bệnh nghiêm trọng khác hiện có ở Việt Nam bao gồm bệnh lao, sốt rét, sốt xuất huyết và bệnh cúm H5N1. Những nghiên cứu về gen của chúng tôi trên những bệnh sốt xuất huyết, lao và sốt rét tập trung chủ yếu vào điều gì làm cho một số người nhạy cảm đối với sự phát triển bệnh trầm trọng.

Chúng tôi vừa hoàn tất nghiên cứu tương quan hệ gen trên diện rộng ở bệnh lao màng não, nghiên cứu này nhằm phát hiện những vùng gen mới có thể bảo vệ hay làm cho một số người nhạy cảm hơn đối với sự phát triển bệnh

lao màng não. Những nghiên cứu này xác định những gen tín hiệu then chốt trong bộ gen người, điều này có thể giúp giải thích tại sao một số người nào đó lại mắc bệnh nguy hiểm này, những điều phát hiện được cho phép chúng tôi hiểu rõ hơn việc kiểm soát bệnh lao trong số những bệnh nhân lao và chúng tôi hy vọng sẽ đem lại những vaccin hay những cách điều trị mới trong tương lai. Hiện nay, những nghiên cứu của chúng tôi cũng được mở rộng để tìm hiểu về tính nhạy cảm của gen trên thể chủ đối với dạng lao phổi đang rất phổ biến. Việc này sẽ được thực hiện dễ dàng thông qua một hệ thống nghiên cứu gen ở bệnh lao ở vùng Châu Á với những đơn vị tham gia thuộc những khu vực này. Thêm vào đó chúng tôi sử dụng một cách tiếp cận di truyền học để phát hiện những cơ chế miễn dịch bảo vệ trong sốt rét ác tính như là một phần của Tổ hợp nghiên cứu di truyền trong bệnh sốt rét MalariaGen được tài trợ qua dự án Những thách thức lớn trong chương trình Sáng Kiến vì sức khỏe toàn cầu.

Trong năm vừa qua hai thành viên của nhóm nghiên cứu gen người đã có bằng Tiến sĩ quốc tế. Tiến sĩ Nguyễn Thị Huệ hiện được bổ nhiệm làm Giảng viên ở trường Đại Học Quốc Tế, tpHCM, nơi chị có thể truyền đạt kiến thức của chị về hệ gen người cho thế hệ những nhà khoa học trẻ ở Việt Nam. Năm 2008 tiến sĩ Nguyễn Thuy Thuong Thương được nhận bằng tiến sĩ với đề tài 'Tính nhạy cảm của hệ gen thể chủ đối với bệnh lao màng não ở Việt Nam'. Tiến sĩ Thương hiện đang làm nghiên cứu sau tiến sĩ để hoàn tất và công bố những nghiên cứu liên quan, trước khi tiếp tục một học bổng cho giai đoạn sau tiến sĩ.

# Exploration Of Traditional Vietnamese Pharmacopeia

## Thăm dò các thuốc cổ truyền Việt Nam

Combination drug therapy is now accepted as the most effective strategy for achieving optimal treatment outcomes in a wide range of infectious diseases and provides the best hope for reducing the emergence of novel mechanisms of pathogen resistance.

In Viet Nam, both Asian and Western medicines are used to provide the best treatment to the patient depending on its efficiency, affordability (cost, stock, location etc) and patient beliefs.

The extensive Vietnamese traditional pharmacopeia is constituted from natural products (plants, fungi and even animals) that have evolved over thousands of years. We believe that they have medicinal potential and some intrinsic properties that will help delay the emergence of resistance. Both quinine and artemisinin, the mainstay of treatment for malaria were developed from natural products (the former from the bark of the *Cinchona* tree, the latter from the *Artemisia* plant) over the last four hundred years.

In Viet Nam, exploration is underway of natural product extracts derived from Vietnamese traditional medicine (VTM) to develop novel active drugs, which may improve patient's adherence and clinical outcome. Such extracts may be considered as a pool of compounds, some of which may individually demonstrate moderate anti-infectious activity, but in combination with other pooled compounds, act in synergy to result in markedly enhanced activity. Used alone or in combination with conventional anti-infectious drugs, these drugs may improve efficacy and possibly reverse established pathogen drug resistance.

Classically, after documenting the medicinal species used traditionally against a given infection, a selection of these is processed to isolate the most potentially active. Then the samples of interest are collected and organic extracts are prepared. The *in vitro* bioguided screening on pathogens and human cells enables us to identify the potentially highly active and safe extracts. Chemical investigations aim to discover the compounds responsible for the activity.

Applying this method to malaria has led us to identify at least 6 antiparasitoid plant species. The active compounds of the best candidate, *Fibraurea tinctoria* wood, are known alkaloids. In addition some synergistic effects are suspected because the plant extract shows a higher selectivity index than isolated compounds. The next step is to investigate its combined activities *in vitro* and *in vivo*.

Now we are extending this approach to other tropical infections such as dengue, tuberculosis and hepatitis.

**Artemisinin from *Artemisia annua*. More than 70% of current drugs come from natural products.**

Artemisinin chiết xuất từ *Artemisia annua*. Hơn 70% thuốc hiện hành có nguồn gốc từ thiên nhiên.

**Traditional remedy package. Today about ¼ of the world's population treat themselves exclusively with herbs.**

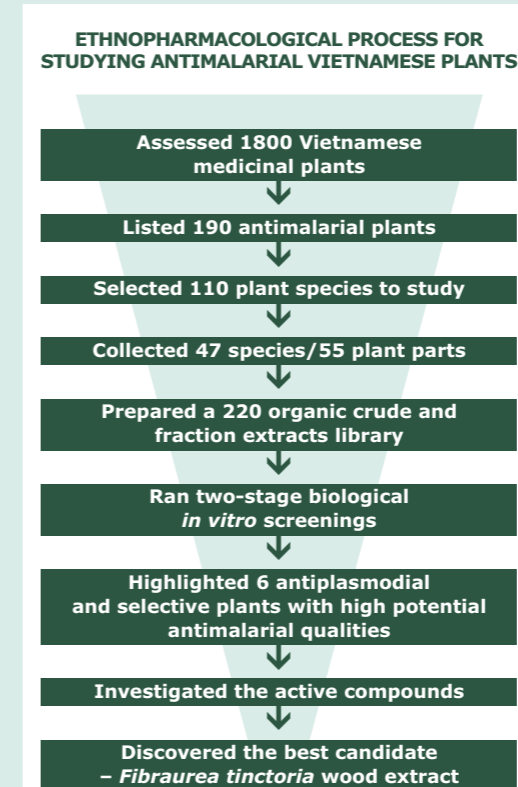
Bốc thuốc. Ngày nay khoảng ¼ dân số thế giới sử dụng cây cỏ làm thuốc để chữa bệnh.



Ngày nay việc kết hợp các thuốc trong điều trị được chấp nhận như là một chiến lược có hiệu quả nhất để đạt được kết quả trị liệu tối ưu trong các bệnh nhiễm trùng và là niềm hy vọng để hạn chế các cơ chế đề kháng ở các mầm bệnh mới trỗi dậy.

Ở Việt Nam, Đông y và Tây y đều cung cấp cho bệnh nhân phương thức điều trị tốt nhất tùy thuộc vào tính hiệu quả, tình trạng có sẵn của thuốc (giá cả, dự trữ, tồn kho, có thể tìm được thuốc ở đâu...) và sự tin tưởng của bệnh nhân.

Thuốc cổ truyền Việt Nam hết sức phong phú bao gồm các sản phẩm tự nhiên (cây cỏ, các loại nấm và thậm chí cả động vật) đã có từ



hàng ngàn năm. Chúng tôi tin rằng thuốc cổ truyền Việt Nam có tiềm năng chữa bệnh và một vài tính chất nội tại của chúng làm chậm quá trình trỗi dậy của hiện tượng đề kháng thuốc. Quinin và Artemisinin, chủ yếu dùng để điều trị bệnh sốt rét, cả hai thuốc đều được phát triển từ sản phẩm thiên nhiên (Quinin trích từ vỏ cây *Canh-Ki-Na*, *Artemisia* trích từ cây Thanh hao) từ 400 năm qua đã chứng minh điều này.

Tại Việt Nam, việc thăm dò, khảo sát các sản phẩm chiết xuất thiên nhiên từ các dược liệu cổ truyền đang được tiến hành để phát triển những thuốc mới có thể cải thiện sự dung nạp và kết quả lâm sàng cho bệnh nhân. Những chiết xuất từ dược liệu có thể được xem như là một hỗn hợp chứa nhiều chất; bản thân một vài chất riêng lẻ có thể biểu hiện tính kháng khuẩn trung bình, nhưng ở dạng kết hợp với hỗn hợp, tác động hiệp lực của chúng làm gia tăng hoạt tính kháng khuẩn một cách rõ rệt. Khi dùng riêng lẻ hoặc kết hợp với các thuốc kháng khuẩn thông thường, những thuốc này có thể cải thiện hiệu quả, kể cả đối với các mầm bệnh đề kháng thuốc.

Phương pháp cổ điển thường được áp dụng là sau khi ghi nhận những dược liệu được sử dụng theo kinh nghiệm dân gian để điều trị một bệnh nhiễm trùng nào đó, người ta sẽ chọn lọc để phân lập những hoạt chất chính. Sau đó thu thập các hoạt chất được chú ý đến và tiến hành chiết xuất. Quá trình sàng lọc mang tính chất định hướng sinh học *in vitro* trên các mầm bệnh cũng như trên tế bào người giúp chúng ta nhận biết được các chiết xuất có hoạt tính cao và an toàn. Những nghiên cứu hóa học tiếp theo nhằm phát hiện hợp chất có hoạt tính.

Áp dụng phương pháp này cho các dược liệu chữa trị bệnh sốt rét, có ít nhất 6 loại cây thuốc kháng *Plasmodium* đã được xác định. Cây thuốc có tiềm năng nhất là *Fibraurea tinctoria* với những chất có hoạt tính là các alkaloids. Hơn nữa, người ta cho rằng có một vài tác động hiệp lực vì chiết xuất từ *Fibraurea tinctoria* cho thấy chỉ số chọn lọc cao hơn trên Plasmodium so với các hợp chất ly trích riêng lẻ. Việc khảo sát các hoạt tính kết hợp được tiến hành *in vitro* và *in vivo* ở bước tiếp theo.

Hiện nay, chúng tôi đang mở rộng cách tiếp cận này cho việc thăm dò các dược liệu có tiềm năng sử dụng làm thuốc để điều trị các bệnh nhiễm trùng nhiệt đới như sốt xuất huyết, lao và viêm gan.

## Dengue – An Emerging Global Health Challenge

### Sốt xuất huyết – thách thức mới cho sức khỏe cộng đồng trên toàn cầu

Dengue is a mosquito-borne, acute systemic viral infection caused by one of four serotypes of dengue virus. Every year, during the rainy season, hospitals across the southern provinces of Viet Nam admit thousands of children and young adults with this incapacitating disease. There are no vaccines or specific treatments for dengue.

#### Severe dengue

Severe dengue is primarily a vasculopathy in which plasma leaks across the vascular endothelium into the interstitial space. The consequences of significant vascular leak can include life-threatening cardiovascular compromise, called dengue shock syndrome (DSS). Intriguingly, severe dengue in children and adults is epidemiologically linked to secondary infections caused by a viral serotype different from the patient's first exposure.

#### What are we doing to better understand dengue?

We think the best way to understand dengue is to consider all the probable influences on infection outcome – the virus, the host and the mosquito vector. These efforts to understand the virus are now bearing fruit. In 2005 we helped found the Genome Resources in Dengue (GRID) consortia and developed a high-throughput dengue virus genome sequencing programme. Hundreds of genomic sequences sampled directly from the blood of Vietnamese dengue patients and coupled with geospatial mapping has revealed:

- lineage extinction and replacement is a common event within a prevalent viral serotype and coincides with serotype replacement events.
- geophylogeny reveals a complex picture of

viral micro-evolution in a single community across multiple rainy seasons.

The broad implications of these findings are that intense and swift evolutionary pressures shape the virus lineages that prevail in an endemic setting. Furthermore, these data are a platform to understanding how the viral population will evolve in the face of vaccine or drug-mediated pressure.

Host factors are likely to be crucial to the outcome of infection and studies in infants have provided insights into the relative importance of maternally-derived antibody, viraemia and cellular immune responses to the clinical phenotype in this unique patient group. Our major contribution has been to link the *in vitro* phenomenon of antibody-dependent enhancement of dengue virus infection with the age-related epidemiology of severe dengue in infants. The wider implications of this are that it could be possible to define, on the basis of an *in vitro* test, the "safety" profile of immune responses elicited by live, attenuated dengue vaccines. In children, we are exploring the genetic basis of host susceptibility to DSS via genome wide case-control genetic association studies (5000 cases and controls) and gene expression studies (in collaboration with the Genome Institute of Singapore). Of more immediate clinical relevance, the ability of coagulopathy markers together with correlates of viral burden and immune complexes in patient plasma and urine are providing new insights into the pathophysiology of capillary leakage and offering up potential prognostic markers of DSS and haemorrhage. An important finding has been the association between plasma NS1 concentrations >600 ng/ml in the first 72hrs of illness and enhanced risk of developing DSS.



The *aedes aegypti* mosquito, shown here after ingesting a blood meal, is the principal vector of dengue. More than 2/3<sup>rd</sup> of the world's population live in areas colonized by this vector.

Hình ảnh vector chính của virus dengue – muỗi *aedes aegypti* – sau khi hút máu. Trên thế giới có khoảng 2/3 dân số sống trong vùng có sự hiện diện của vector này.

Dengue là một bệnh nhiễm virút cấp tính toàn thân, do muỗi truyền, gây ra do 1 trong 4 type huyết thanh của virút dengue. Mỗi năm, vào mùa mưa, các bệnh viện ở các tỉnh miền Nam – Việt Nam tiếp nhận hàng ngàn trẻ em và người lớn trẻ tuổi mắc bệnh này. Hiện nay, vẫn chưa có vaccine phòng bệnh cũng như chưa có phương thức điều trị đặc hiệu nào cho căn bệnh này.

#### Thể bệnh nặng do nhiễm dengue

Thể bệnh nặng do nhiễm dengue chủ yếu là bệnh lý của mạch máu, trong đó huyết tương thoát qua lớp biểu mô mạch máu vào khoảng gian bào. Thoát huyết tương trầm trọng có thể dẫn đến trụ tim – mạch, gọi là sốc sốt xuất huyết dengue (DSS), và đe dọa tính mạng bệnh nhân. Một điều khá thú vị là Sốc dengue ở trẻ em hay người lớn thường là nhiễm dengue thứ phát; là nhiễm một virus có tít huyết thanh khác với tít của virus của lần nhiễm đầu tiên.

#### Chúng ta làm những gì để hiểu rõ hơn về căn bệnh này?

Cách tốt nhất, theo chúng tôi, để hiểu rõ về nhiễm dengue là xem xét tất cả các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục của bệnh, như virút, người bệnh muỗi truyền bệnh. Các nỗ lực tìm hiểu về virút đang thu được những kết quả tốt đẹp. Năm 2005, chúng tôi đã giúp hình thành tổ chức GRID (Genome Resources in dengue) và phát triển 1 chương trình giải trình tự bộ gen virút dengue tốc độ cao. Hàng trăm gen virút được giải trình tự từ các mẫu máu của các bệnh nhân nhiễm dengue ở Việt Nam, kết hợp với việc thực hiện bản đồ dịch tễ không gian đã cho thấy:

- Sự biến mất và thay thế những tít virút đang lưu hành là một hiện tượng phổ biến và

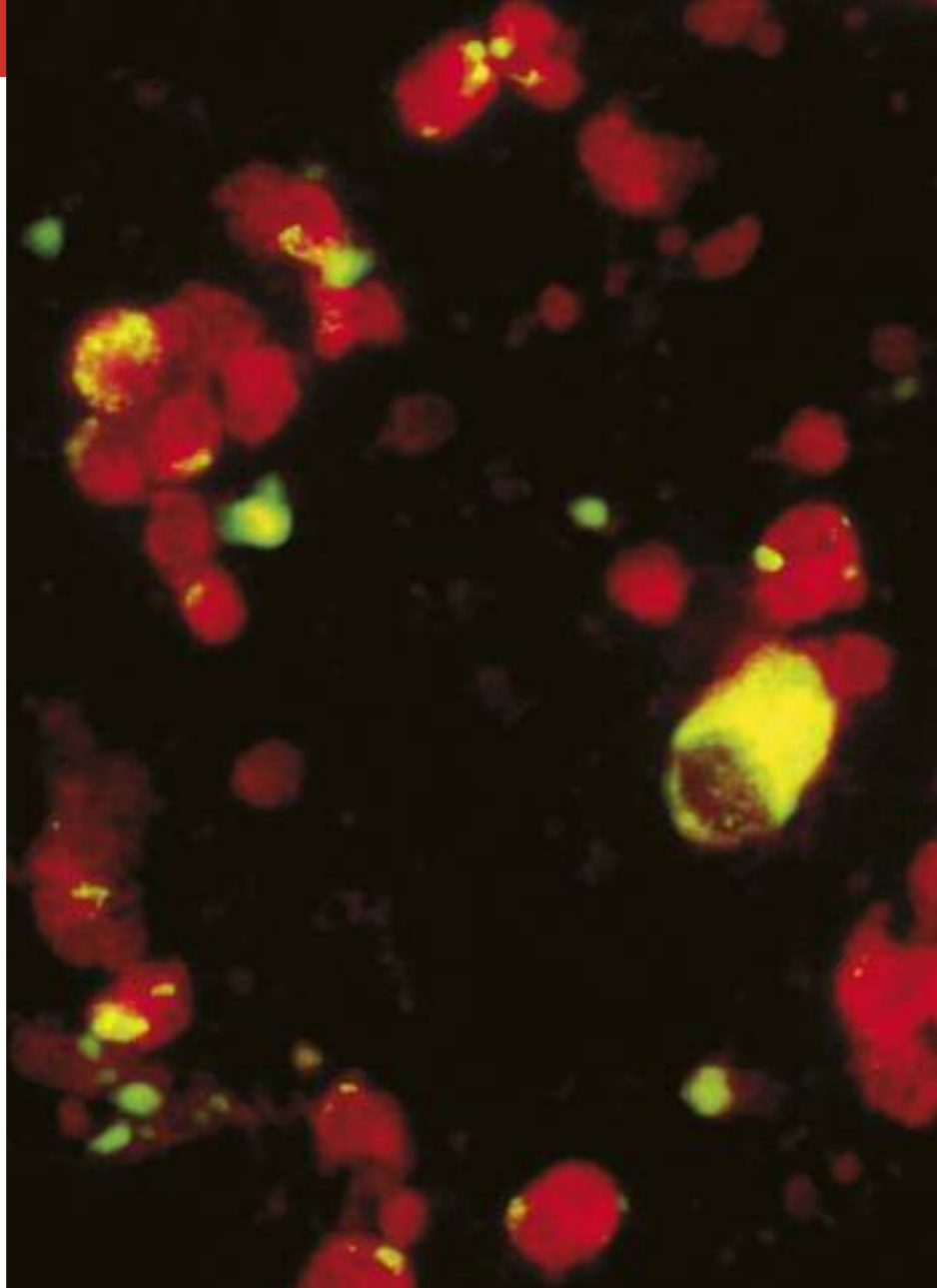
**What are we doing to improve outcomes for dengue patients?**

Randomised controlled trials (RCTs) to test new interventions in dengue are crucial to improving clinical management. Having conducted most of the published RCTs in dengue, we have recently completed or are planning three new RCTs in dengue patients:

- chloroquine versus placebo in adults with dengue – completed 2008.
- prednisolone versus placebo as an immunomodulatory intervention for preventing DSS in children-safety study 2008.
- proof of concept phase IIa trial of a dengue anti-viral compound (from Novartis Institute of Tropical Diseases, Singapore) versus placebo in adults with dengue – 2009/10.

**Key milestones in 2008 for the dengue team**

- Opening of Dong Thap-HTD-OUCRU Research Office.
- Inaugural meeting of the Mekong Dengue Research Network.
- GRID website went live (<http://www.broad.mit.edu/annotation/viral/Dengue/>).
- Wellcome Trust translational award made to collaborators at Novartis Institute (Singapore) to advance an anti-viral compound to clinical trials in Viet Nam.
- 5000<sup>th</sup> patient enrolled into prospective studies.
- Completion of the first randomised controlled trial of an anti-viral drug in dengue.

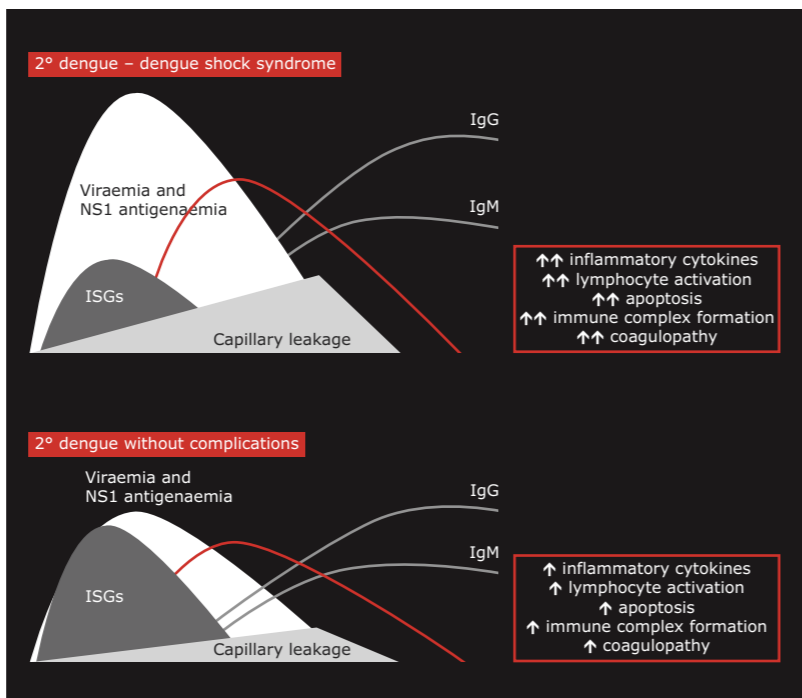


**Dengue infected cells. Dengue viruses cultured in C6/36 mosquito cells visualized by immunofluorescence.**

Tế bào bị nhiễm virus dengue. Virus dengue được nuôi cấy trong tế bào C6/36 được phát hiện thông qua chất phát huỳnh quang.

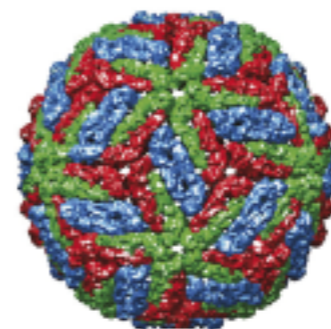
**During secondary dengue, we propose that the outcome of infection is determined by the balance between the viral burden, efficacy with which the virus antagonizes host responses and the magnitude and strength of the innate and anaemnetic immune response. Our findings have revealed higher peak viral burdens, an attenuated interferon stimulated gene response and a more robust anaemnetic immune response in patients who develop dengue shock syndrome.**

Ở thể bệnh nhiễm Dengue thứ phát, chúng tôi đưa ra giả thuyết rằng hậu quả của nhiễm Dengue là do sự cân bằng giữa tải lượng virus, hiệu quả đối kháng đáp ứng của ký chủ của virus, tầm quan trọng và sức mạnh của đáp ứng miễn dịch nhớ và đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Những khám phá của chúng tôi đã cho thấy ở những bệnh nhân bị sốc sốt xuất huyết Dengue có tải lượng virus cao hơn, đáp ứng gen kích thích interferon yếu hơn, và đáp ứng miễn dịch nhớ mạnh mẽ hơn. Các can thiệp nhằm hạn chế quá trình nhân đôi của virus hoặc làm giảm phản ứng miễn dịch do viêm có thể giúp ngăn ngừa tình trạng thoát huyết tương dẫn đến sốc sốt xuất huyết Dengue.



**A schematic of the mature dengue virus. The mature virion has 90 dimers of the major antigenic surface protein, Env, on its surface.**

Giản đồ virus dengue trưởng thành. Trên bề mặt của virion trưởng thành có 90 bộ đôi của protein vỏ (Env)-protein bề mặt có tính kháng nguyên chính.



hiện tượng này diễn ra cùng lúc với hiện tượng thay thế type huyết thanh này bằng 1 type huyết thanh khác.

- Bản đồ tiến hóa di truyền thấy 1 bức tranh phức tạp về vi tiến hóa của virus trong 1 cộng đồng đơn lẻ qua nhiều mùa mưa khác nhau.

Hệ quả to lớn của những phát hiện này là các áp lực tiến hóa nhanh và mạnh ảnh hưởng lên sự thay đổi các dòng virus trong một môi trường dịch tễ lưu hành bệnh. Ngoài ra, những dữ kiện này còn là nền tảng để tìm hiểu biết xem cộng đồng virus sẽ biến đổi như thế nào khi có vaccine hoặc các loại thuốc điều trị.

Các yếu tố về ký chủ cũng là những yếu tố rất quan trọng ảnh hưởng ở nữ nhi cho thấy vai trò khá quan trọng của kháng thể từ mẹ, tải lượng virus trong máu, đáp ứng miễn dịch trong hình thức mà bệnh biểu hiện ở lứa tuổi này. Đóng góp quan trọng của chúng tôi là phát hiện sự kết nối giữa hiện tượng ADE (antibody-dependent enhancement) với những đặc điểm dịch tễ học liên quan đến tuổi ở trẻ nhỏ bị nhiễm dengue nặng. Tác động rộng hơn của nghiên cứu này là bằng các xét nghiệm cận lâm sàng chúng ta có thể dễ dàng xác định một số đặc tính của một đáp ứng miễn dịch an toàn khi sử dụng vaccin dengue sống, giảm độc lực. Ở trẻ em, chúng tôi đang tìm hiểu nền tảng di truyền của tính nhạy cảm với sốc sốt xuất huyết dengue của ký chủ qua nghiên cứu di truyền bệnh – chúng phát hiện những khác

biệt trong bộ gen của ký chủ (5000 ca bệnh và chứng) và nghiên cứu về biểu hiện gen (hợp tác nghiên cứu với Viện gen Singapore). Nhờ liên hệ trực tiếp với lâm sàng, các yếu tố đồng máu cùng với các liên quan giữa tải lượng virus và các phức hợp miễn dịch trong huyết tương và trong nước tiểu của bệnh nhân cho thấy những hiểu biết mới về sinh bệnh học của tình trạng thoát huyết tương và đưa ra các yếu

tổ giúp tiên lượng khả năng bị sốc sốt xuất huyết dengue và tình trạng xuất huyết. Một phát hiện quan trọng khác đó là nồng độ NS1 trong huyết tương cao > 600 ng/ml trong vòng 72 giờ đầu của bệnh làm gia tăng nguy cơ diễn tiến đến DSS.

**Chúng ta làm gì để cải thiện dự hậu cho những bệnh nhân bị nhiễm dengue?**

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có so sánh được thực hiện để tìm ra các phương thức điều trị nhiễm dengue mới là điều rất quan trọng để cải thiện tình hình điều trị trên lâm sàng. Dẫn chúng cho hầu hết các thử nghiệm vừa nêu, chúng tôi đã và đang tiến hành 3 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có so sánh trên bệnh nhân nhiễm dengue:

- thử nghiệm so sánh chloroquine và placebo ở bệnh nhân người lớn nhiễm dengue – đã kết thúc trong năm 2008.
- thử nghiệm so sánh prednisolone với placebo, can thiệp ức chế miễn dịch để phòng sốc sốt xuất huyết ở trẻ em – tiến hành nghiên cứu độ an toàn thuốc vào năm 2008.
- các bằng chứng để tiến hành nghiên cứu gia đoạn IIa, so sánh thuốc kháng virus dengue và giả dược ở người lớn nhiễm dengue – dự kiến thực hiện năm 2009/10.

**Các cột mốc quan trọng trong năm 2008 của nhóm nghiên cứu dengue**

- Mở văn phòng hợp tác nghiên cứu giữa Bệnh viện Đồng Tháp – Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới – Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford.
- Hội nghị mạng lưới nghiên cứu về dengue ở Đồng bằng Sông Cửu Long.
- Mở website GRID (<http://www.broad.mit.edu/annotation/viral/Dengue/>).
- Tặng giải thưởng dịch mã Wellcome Trust cho các phân tử kháng virus cho thử nghiệm lâm sàng ở Việt Nam.
- Bệnh nhân thứ 5000 được đưa vào nghiên cứu tiên cứu.
- Hoàn thành thử nghiệm lâm sàng đầu tiên về thuốc kháng virus dengue.

# Infections Of The Brain

## Nhiễm trùng trong não bộ

The principles of early diagnosis and early instigation of appropriate treatment are key in the successful treatment of infections of the brain. This is due to the highly specialised and anatomically localised nature of nervous tissue function and its limited regenerative capacity.

Damage to minute volumes of the brain can have devastating and permanent consequences. Research of these brain infections is a key component of our programme. Our approach is to improve patient outcomes through both clinical intervention trials evaluating new treatment approaches, and innovative basic science examining the pathogen, the immune response to infection, and host and pathogen genetic factors that determine clinical phenotypes and disease outcomes.

Diseases of interest include pyogenic bacterial meningitis (BM), tuberculous meningitis (TBM), cryptococcal meningitis (CM), eosinophilic meningitis, encephalitis and HIV.

In bacterial meningitis, large randomized controlled trials have demonstrated the benefit of adjuvant steroid treatment. In patients with confirmed BM (Gram's stain, culture or PCR) there was a 57% reduction in risk of death at one month (relative risk, 0.43; 95% CI, 0.20 to 0.94) and a 44% reduction in the risk of death or disability at 6 months (odds ratio, 0.56; 95% CI, 0.32 to 0.98). Interestingly, this beneficial effect was preserved in the significant proportion of patients (65%) who had been pretreated with anti-bacterials prior to receiving steroids. The commonest identified pathogen in bacterial meningitis in adults in Viet Nam is *Streptococcus suis*. The risk of dying with meningitis due to this bacteria is low at 2.6%, but deafness is common (65%). Most infections are caused by serotype 2 *Streptococcus suis* but we have recently described the first reported case of *S. suis* serotype 16 infection.

Accurate diagnosis is an acute problem in tuberculous meningitis: clinical features are diverse, and PCR and molecular methods have failed to improve on the performance of classical microbiological methods. Simple modifications dramatically improve the performance of CSF TB smear, and the implementation of a clinical diagnostic algorithm on admission of a patient to hospital can markedly help in differentiating the diagnosis.

This algorithm has been prospectively evaluated in HIV-negative patients with meningitis and a low CSF glucose. Diagnostic sensitivities were 99% for TBM and 81.5% for BM. These figures are superior to microbiological confirmation rates in routine laboratories and support the use of the algorithm in high-prevalence TB settings.

A new diagnostic test has recently been developed by Wellcome Trust supported scientists in Peru called the microscopic observation drug susceptibility (MODS) assay. This assay, initially developed for pulmonary TB can increase the speed and accuracy of diagnosis. In Viet Nam this has now been applied to the diagnosis of TB meningitis. 42% of patients were deemed to have definite TBM by clinical diagnostic and microbiological criteria (excluding MODS). Sensitivity by patient against this clinical gold standard for ZN smear, MODS, MGIT and LJ culture were 52.6%, 64.9%, 70.2% and 70.2%, respectively. MODS gave rapid results: the median time to positive growth was 6 days, signif-

Chẩn đoán và điều trị sớm là chìa khóa thành công trong điều trị các bệnh lý nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương (TKTU), bởi vì chức năng của mô thần kinh có tính chuyên biệt cao và giới hạn trong sự tái tạo mô bị hủy hoại.

Một tổn thương nhỏ của não bộ có thể gây những hậu quả tai hại và vĩnh viễn. Nghiên cứu về những bệnh nhiễm trùng của não bộ là một thành phần chủ yếu của dự án chúng tôi. Mục tiêu của chương trình nghiên cứu là cải thiện dự hậu của bệnh nhân bằng cả 2 biện pháp, nghiên cứu lâm sàng để đánh giá của phương pháp điều trị mới và nghiên cứu khoa học cơ bản mới khảo sát tác nhân gây bệnh, đáp ứng miễn dịch đối với sự nhiễm trùng, các yếu tố di truyền của bệnh nguyên và vật chủ nhằm xác định các hình thái lâm sàng và dự hậu của bệnh.

Các bệnh lý được quan tâm gồm có viêm màng não mủ, lao màng não, viêm màng não nấm, viêm màng não tăng bạch cầu ái toan, viêm não và nhiễm HIV.

Trong nghiên cứu viêm màng não mủ, chúng tôi đã chứng minh được lợi điểm của việc điều trị phối hợp với thuốc kháng viêm steroid qua nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên trên 400 bệnh nhân. Đối với các bệnh nhân được chẩn đoán xác định VMN mủ (bằng nhuộm gram, cấy bệnh phẩm hay PCR) thì nguy cơ tử vong trong tháng thứ 1 giảm 57% (RR:0,43; 95% CI, 0,20-0,94) và nguy cơ tử vong hay tàn tật giảm 44% trong 6 tháng theo dõi (Odds ratio, 0,56; 95%CI, 0,32-0,98). Điều ngạc nhiên là lợi điểm trên vẫn duy trì ở 65% số bệnh nhân đã được điều trị bằng kháng sinh trước khi chỉ định kháng viêm steroid. Vi trùng *Streptococcus suis* được phân lập nhiều nhất ở bệnh nhân người lớn Việt Nam mắc VMN mủ. Nguy cơ tử vong do VMN mủ rất thấp (chỉ 2,6%) nhưng

biến chứng điếc thì gặp nhiều (65%) có thể đưa đến tổn thương lâu dài. Đa số *Streptococcus suis* phân lập được thuộc tuýp huyết thanh 2, nhưng gần đây chúng tôi vừa phân lập lần đầu tiên thuộc tuýp huyết thanh tuýp 16.

Chẩn đoán chính xác lao màng não là một vấn đề khẩn cấp: bệnh cảnh lâm sàng thì đa dạng và các phương pháp PCR và sinh học phân tử thì lại thất bại trong việc nâng cao các phương pháp vi sinh cổ điển. Những điều chỉnh đơn giản đã cải thiện đáng kể phương pháp tìm vi trùng lao trên phết dịch não tủy, và việc áp dụng một lưu đồ chẩn đoán lâm sàng từ lúc nhập viện có thể hỗ trợ đối với chẩn đoán phân biệt bệnh lý lao.

Lưu đồ này đã được khảo sát tiên cứu trên những bệnh nhân lao màng não không nhiễm HIV có nồng độ glucose trong dịch não tủy giảm. Độ nhạy của lưu đồ chẩn đoán là 99% cho lao màng não và 85% cho viêm màng não do vi trùng (Bảng 1). Những số liệu này cho thấy độ nhạy của lưu đồ cao hơn hẳn tỷ lệ phát hiện của phòng xét nghiệm thông thường và gợi ý rằng nên dùng lưu đồ này ở những nơi có tỷ lệ lao màng não cao.

Một phương pháp mới vừa được phát triển ở Peru là "Kỹ thuật xác định độ nhạy cảm bằng quan sát với kính hiển vi - (MODS)". Xét nghiệm này đầu tiên áp dụng đối với bệnh lao phổi có thể làm cho chẩn đoán tăng tính chính xác và nhanh hơn. Tại Việt Nam phương pháp này được áp dụng để chẩn đoán lao màng não. 42% bệnh nhân đã được chẩn đoán lâm sàng một cách chắc chắn là mắc bệnh viêm màng não lao và tiêu chuẩn vi sinh (không sử dụng MODS). So sánh với tiêu chuẩn lâm sàng vàng thì ước tính tỉ lệ nhạy của phết lam nhuộm ZN là 52,6%, MODS là 64,9%, MGIT là 70,2% và nuôi cấy LJ là 70,2%. MODS cho kết quả nhanh hơn: thời gian rung bình để nuôi cấy dương tính là 6 ngày, nhanh hơn rõ rệt MGIT là 15,5 ngày và cấy LJ là 24 ngày (P<0,01).

Có rất ít bằng chứng cho thấy có sự cải thiện trong điều trị lao màng não từ khi thực hiện việc điều trị phối hợp. Chúng tôi đánh giá lợi ích của việc điều trị phối hợp thêm thuốc kháng viêm steroid trong nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên trên bệnh nhân (dexamethasone hay giả dược). Kết quả cho thấy tỉ lệ tử vong giảm 30% ở nhóm dùng dexamethasone (p=0,01), từ đó

Encapsulated yeast cells of *Cryptococcus neoformans* (India ink staining).

Tế bào vi nấm hạt men vách dày có bao nang *Cryptococcus neoformans* (phương pháp nhuộm mực tàu).

icantly faster than MGIT at 15.5 days, and LJ at 24 days (P<0.01).

There has been little evidence based improvement in the care of TBM since the introduction of TB antimicrobial combination therapy. We evaluated the benefit of adjunctive treatment with corticosteroids in a double blind trial which randomized patients to adjunctive dexamethasone or placebo. This demonstrated a 30% reduction in mortality in the dexamethasone arm (p = 0.01) resulting in the revision of national and international guidelines such that dexamethasone is now recommended to be given with anti-TB drugs to all patients with TBM. However, overall mortality in TBM remains high at 25%. In HIV patients, the death rate is higher still, at almost 70%. 75% of these deaths occur within the first month of treatment. Despite its long term benefits, the value of beginning Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in patients with newly diagnosed opportunistic infections is not clear. Immediate institution of HAART may have an immediate immune reconstitution benefit. However, HAART could also be detrimental, by increasing the risk of immune reconstitution syndromes (IRIS). To answer this question in TBM, we have completed enrolment in a clinical trial of immediate versus deferred HAART in HIV patients with TB meningitis. Other areas of research include determining the significance of the presence of low level drug resistant virus quasi-species in different body compartments and the interaction of HIV with other viruses and its effect on neurocognitive functioning.

Cryptococcal meningitis is the second commonest cause of death in HIV patients worldwide. Current international guidelines are based upon a trial in patients with mild disease and may not be applicable to most patients. We have recruited patients to an RCT that reassesses the current guidelines comparing them with a novel combination of high dose amphotericin and high dose fluconazole. CM not only affects patients with HIV. We have prospectively described a cohort of immunocompetent patients, 75% of whom are infected with *C. neoformans var grubii*, all of which are of the VN I subtype. Rates of death and visual impairment are high at 20 and 40% respectively. We are evaluating the role of steroids in preventing these complications in an RCT and are modelling the pharmacodynamics and pharmacokinetics of anti-fungal

agents in cryptococcal disease in order to develop robust breakpoints to describe cryptococcal drug resistance.

The past few years have seen the emergence of new human pathogens in southeast Asia. In 14 hospitals across Viet Nam we have established studies in order to clearly characterise the spectrum of infections of the brain seen in the country. Viral encephalitis is an important cause of morbidity and mortality in children and young adults, yet the underlying cause of disease is determined in less than

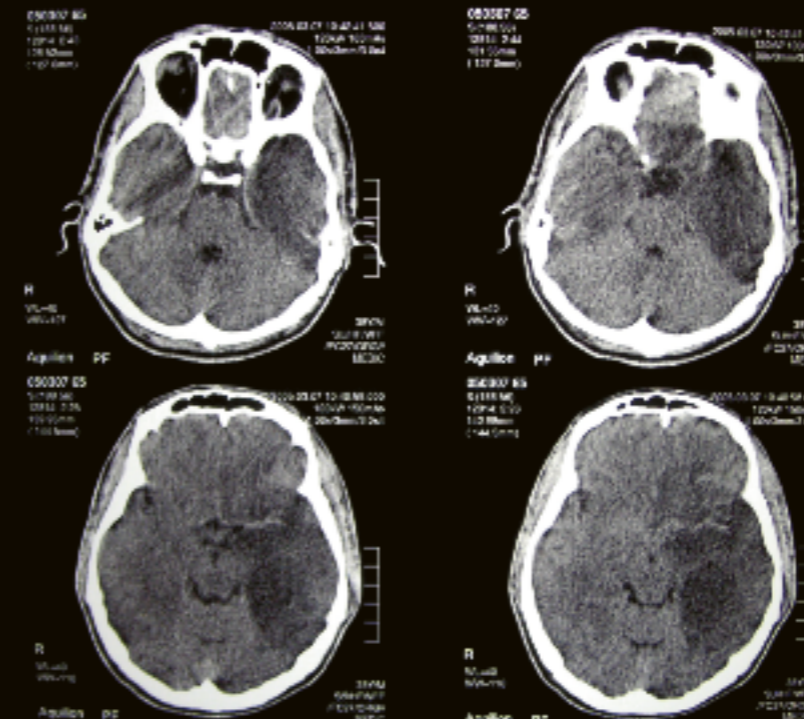


**Typical non-blanching purpuric rash seen in *Streptococcus suis* septicaemia.**

Phát ban điển hình trong nhiễm trùng huyết do *Streptococcus suis*.

25% of patients. As part of our pathogen discovery programme we are using a novel molecular method – rPCR-VIDISCA (Virus Discovery cDNA-AFLP) to identify potential viral causes of encephalitis in the cerebrospinal fluid of patients admitted to these hospitals.

There is vast scope for research in central nervous system infectious diseases. The burden of disease is enormous both in acute mortality but also in long term sequelae hampering educational and employment opportunities. Establishing a diagnosis is fraught with problems and the evidence on which to base treatment is often lacking. We believe our holistic approach combining epidemiological, clinical, immunological, rehabilitation, genetic and pathogen studies will continue to deliver tangible benefits for patients.



**CT brain scan showing extensive temporal lobe disease in a young patient with *Herpes simplex* encephalitis.**

CT scan não của bệnh nhân trẻ mắc viêm não do *Herpes simplex*: tổn thương ở thùy thái dương.

phác đồ của quốc gia và quốc tế đã được cập nhật bằng việc chỉ định dexamethasone phối hợp với thuốc kháng lao đối với bệnh nhân lao màng não. Mặc dù vậy tỉ lệ tử vong chung của lao màng não vẫn còn cao (25%). Đối với bệnh nhân nhiễm HIV, tỉ lệ này còn cao hơn (gần 70%). 75% bệnh nhân đều tử vong trong tháng điều trị đầu tiên. Giá trị của việc điều trị kháng vi rút cao (HAART) ở những bệnh nhân mới được chẩn đoán nhiễm trùng cơ hội vẫn chưa rõ mặc dù giá trị lâu dài của biện pháp điều trị này đã được đề cập. Việc áp dụng liệu pháp điều trị HAART có thể đem đến sự hồi

phục nhanh hệ miễn nhiễm. Tuy nhiên liệu pháp HAART có thể gây nguy hại do gia tăng các yếu tố nguy cơ đối với hội chứng hồi phục miễn dịch (IRIS). Để trả lời các câu hỏi trên trong lao màng não chúng tôi vừa hoàn tất một nghiên cứu lâm sàng so sánh việc sử dụng liệu pháp HAART sớm hay trì hoãn trên 250 bệnh nhân nhiễm HIV mắc lao màng não. Các lĩnh vực nghiên cứu khác bao gồm xác định sự hiện diện của nhóm vi rút kháng thuốc thấp ở các

vùng khác nhau của cơ thể và sự liên quan giữa vi rút HIV với các vi rút khác cũng như tác động của vi rút HIV trên các chức năng thần kinh.

Viêm màng não nấm là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ 2 ở những bệnh nhân nhiễm HIV trên toàn thế giới. Phác đồ điều trị của thể giới hiện tại dựa trên 1 nghiên cứu lâm sàng ở các bệnh nhân thể nhẹ do đó có thể không phù hợp với đa số nhân. Chúng tôi đã thực hiện một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên so sánh trên bệnh nhân để đánh giá lại phác đồ hiện hành, so sánh với phác đồ phối hợp liều cao amphotericin và liều cao fluconazole. Viêm màng não nấm không chỉ gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV. Chúng tôi đang khảo sát tiền cứu, đoàn hệ trên bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường, 75% số đó bị nhiễm *C. neoformans var grubii*, tất cả các chủng trên thuộc phân typ VN 1. Ước tính tỉ lệ tử vong là 20% và suy giảm thị lực là 40%. Chúng tôi đang đánh giá vai trò của kháng viêm steroid trong việc hạn chế các biến chứng trên. Chúng tôi đang tiến hành mô hình hóa nghiên cứu dược động học và dược lực học của thuốc kháng nấm trong bệnh lý nhiễm nấm để tìm ra điểm nhằm xác định sự kháng thuốc.

Trong những năm vừa qua đã xuất hiện sự trở dậy của một số bệnh lý mới ở người ở vùng Đông Nam Á. Chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu ở 14 bệnh viện khắp Việt Nam nhằm làm rõ sự tác hại và lan rộng của các bệnh lý nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương. Viêm não siêu vi là bệnh lý quan trọng mà trẻ em và thanh thiếu niên dễ mắc và tử vong, nhưng tác nhân gây bệnh chỉ được xác định dưới 25% số bệnh nhân. Trong chương trình nghiên cứu phát hiện bệnh nguyên chúng tôi đang thực hiện phương pháp sinh học phân tử - rPCR-VIDISCA, để phân lập các vi rút có khả năng gây viêm não từ dịch não tủy của các bệnh nhân nhập vào các bệnh viện trên.

Phạm vi nghiên cứu bệnh lý nhiễm trùng hệ TKTU là rất rộng lớn. Tác hại của bệnh lại rất lớn bao gồm tử vong cao và để lại di chứng lâu dài ảnh hưởng đến khả năng học hành và lao động của bệnh nhân. Thiết lập được chẩn đoán thật là khó khăn, với nhiều vấn đề đặt ra và thiếu cơ sở để đưa ra một biện pháp điều trị. Chúng tôi tin tưởng rằng với các nghiên cứu về dịch tể học, về lâm sàng, về miễn dịch, về phục hồi chức năng, về di truyền và về bệnh nguyên sẽ tiếp tục đem lại các lợi ích hiển nhiên cho bệnh nhân.

# Antimicrobial Drug Resistance

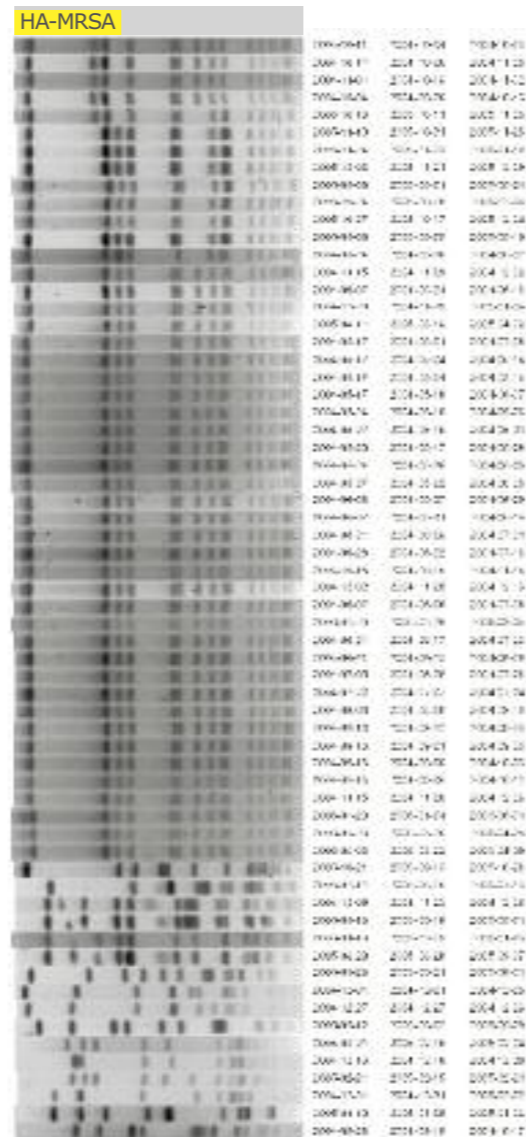
## Tính kháng thuốc ở vi khuẩn

Antimicrobial drug resistance is an emerging global problem but is of particular concern in Asia. This may be due to over the counter availability and very high consumption of antimicrobial drugs and the use of these drugs in food production. It may also be the result of the overcrowding of people and animals, which enables transmission of drug resistant bacteria between individuals.

For this reason antimicrobial drug resistance is an area of active research, which is reflected by the work in malaria, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* Typhi and *Mycobacterium tuberculosis*. Recent projects have also studied antimicrobial drug resistance in hospital-acquired bacteria which were present in patients admitted to the Hospital for Tropical Diseases. We studied the effect of infection control measures and changes in the first choice antimicrobial therapy on the presence of drug resistant bacteria in patients on an Intensive Care Unit using a combination of clinical, microbiological and mathematical modelling. We concluded that simple infection control measures can affect the spread of certain drug resistant bacteria, called methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, on the ward.

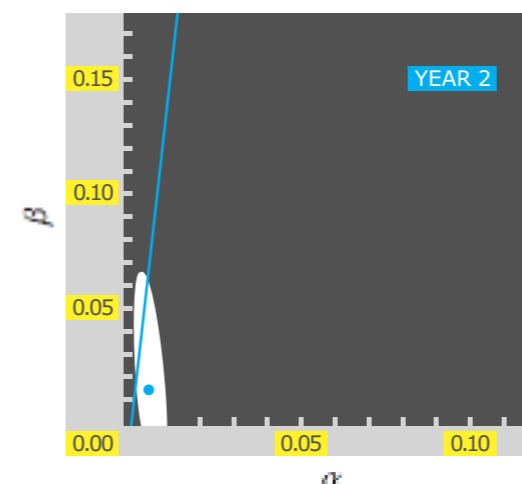
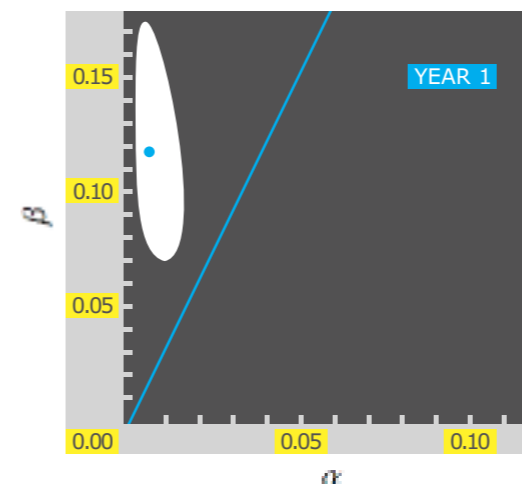
Unfortunately, the presence of other bacteria, in particular *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, was not affected by the measures, mainly due to the fact that these bacteria were already present when the patient was initially admitted to hospital. We studied the presence of drug resistant bacteria in the stools of healthy individuals in Ho Chi Minh City. The results of these studies showed that virtually every person in HCMC is likely to carry bacteria, in particular *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, which are resistant to antimicrobial agents commonly used to treat patients. These bacteria are predominantly commensals, which means that they do not cause disease in healthy individuals. As the mechanisms by which the bacteria have become resistant are often transferable to other bacteria, these commensal bacteria may serve as a reservoir of drug resistance for bacteria which are not harmless unless someone becomes sick in a hospital setting.

Genes encoding transferable antimicrobial drug resistance are often located on mobile genetic elements, including plasmids. Studies underway will focus on the characterization of such plasmids, present in humans, animals and the environment. We hope that the results will give us insight in the distribution and spread of plasmids carrying genes encoding drug resistance in different populations in certain geographical areas at the same time.



**PFGE analysis of all first methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains, isolated from patients admitted to the tetanus ICU during the entire study period (May 2004 - April 2006). First column: sample date; second column: date of admission; third column: date of discharge.**

*Phân tích PFGE của những chủng Staphylococcus aureus kháng methicillin đầu tiên, được phân lập từ bệnh nhân ở khoa uốn ván trong suốt thời gian nghiên cứu (Tháng 5 - 2004 đến tháng 4 - 2006). Cột thứ nhất: ngày lấy mẫu; cột thứ 2: ngày nhập viện; cột thứ 3: ngày xuất viện.*



**Contour plots of the likelihood of the acquisition parameters  $\alpha$  (endogenous acquisition) and  $\beta$  (exogenous acquisition) for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* year 1 (pre-intervention) and year 2 (post-intervention). The shaded area represents the 95% confidence interval. The line represents the parameters for which the endogenous route and the exogenous route are equally important.**

*Sơ đồ phân bố của khả năng mắc phải Staphylococcus aureus kháng methicillin với tham số  $\alpha$  (do nội sinh - hiện diện sẵn ở bệnh nhân khi nhập viện) và  $\beta$  (do ngoại sinh - lây truyền trong quá trình nhập viện) ở năm 1 (trước khi can thiệp) và năm 2 (sau khi can thiệp). Vùng được tô đậm đại diện cho 95% khoảng tin cậy. Đường chéo đại diện cho tham số mà tại đó con đường lây nhiễm từ bên trong và bên ngoài tương đương nhau.*

Hiện tượng vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh đang là mối quan tâm toàn cầu nhưng đặc biệt đáng lo ngại ở các nước Đông Nam Á. Nguyên nhân không những do không kiểm soát việc tiêu thụ kháng sinh, do việc sử dụng kháng sinh trong sản xuất thực phẩm mà còn do mật độ dân số quá cao đã làm việc truyền vi khuẩn kháng thuốc dễ dàng hơn.

Vì lí do đó, nghiên cứu vi sinh kháng thuốc cũng là một trong những trọng điểm của chúng tôi, đã được thể hiện ở các nghiên cứu như sốt rét, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* Typhi và *Mycobacterium tuberculosis*. Những đề tài gần đây tập trung nghiên cứu về sự kháng thuốc ở vi khuẩn gây nhiễm trùng bệnh viện, là những chủng được phân lập từ bệnh nhân nhập viện Bệnh viện Bệnh nhiệt đới. Chúng tôi đã nghiên cứu các biện pháp chống lây nhiễm trong bệnh viện thay đổi kháng sinh được chọn lựa đầu tiên đã ảnh hưởng như thế nào lên sự xuất hiện các chủng kháng thuốc ở ở khoa cấp cứu bằng cách phối hợp giữa chẩn đoán lâm sàng, xét nghiệm vi sinh và mô hình toán học. Chúng tôi đã phát hiện rằng các biện pháp chống lây nhiễm đơn giản có thể ảnh hưởng đến sự lan truyền của vi khuẩn *Staphylococcus aureus* kháng methicilline trong khoa.

Tuy nhiên, sự hiện diện của những vi khuẩn khác, đặc biệt là *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae*, không bị ảnh hưởng bởi sự kiểm soát này, do những vi khuẩn này đã hiện diện ở bệnh nhân ngay khi nhập viện. Chúng tôi cũng khảo sát sự hiện diện của vi khuẩn kháng thuốc ở mẫu phân những người khỏe mạnh sống ở thành phố Hồ Chí Minh. Kết quả của nghiên cứu này đã chỉ ra rằng gần như tất cả những người ở thành phố Hồ Chí Minh đều có mang vi khuẩn kháng với những loại thuốc được sử dụng phổ biến để điều trị, đặc biệt là *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae*. Những vi khuẩn này chủ yếu là vi khuẩn hội sinh, có nghĩa là chúng không gây bệnh ở những người khỏe mạnh. Tuy nhiên do những cơ chế kháng ở những vi khuẩn này có khả năng chuyển sang những chủng vi khuẩn khác, những chủng vi khuẩn này có thể đóng vai trò như nguồn cung cấp tính kháng cho những chủng vi khuẩn khác có độc tính, và hiện diện ở môi trường bệnh viện.

Những gen mã hóa tính kháng thuốc có khả năng di chuyển thường ở trên các nhân tố di động, bao gồm plasmid. Những nghiên cứu đang thực hiện sẽ tập trung vào việc mô tả những plasmid này đang hiện diện ở người, động vật và môi trường. Chúng tôi hi vọng kết quả này sẽ đem lại cái nhìn sâu hơn về sự phân bố cũng như khả năng lan truyền của những plasmid mang gen kháng thuốc trong những quần thể khác nhau ở 1 vị trí địa lý nhất định trong 1 thời điểm xác định.

# HISTORY OF OUCRU

## QUÁ TRÌNH HÌNH THÀNH VÀ PHÁT TRIỂN CỦA OUCRU



**The Renovated leprosy ward.**  
Khoa Phong cũ sau sửa chữa.

**25/12/1990**

Memorandum of Understanding signed between the Centre for Tropical Diseases and the Wellcome Trust to set up a clinical research unit in Ho Chi Minh City. Funding for this first project was \$10,000.

**02/01/1991**

Initially called the Malaria Research Unit work started in earnest in a renovated leprosy ward headed up by Director Dr Nicholas White from Oxford University and the Wellcome Trust and Dr Tran Tinh Hien, Vice Director of the Centre for Tropical Diseases and Head of the Malaria Research Unit and Dr Nguyen Huu Tri, Director of the Centre for Tropical Diseases. The rest of the team consisted of 4 doctors, 14 nurses and 3 cleaners. The unit had 8 beds.

**26/01/1991**

Opening ceremony of the Malaria Clinical Research Unit.

**1991 - 1992**

Dr Deborah Waller moved from the UK to Viet Nam to lead the Wellcome-Oxford side of the collaboration. The first research paper from the collaboration was published.

**1992 - 1995**

Dr Vuong Hung Viet became Director of the Centre for Tropical Diseases. Dr Nicholas Day moved from the UK to Viet Nam to lead the Wellcome-Oxford side of the collaboration.

**1992 - 1997**

New Memorandum of Understanding drawn up to fund the Research Unit which was renamed Wellcome Trust Clinical Research Unit Viet Nam.

**1996 - to date**

Dr Jeremy Farrar moved to Viet Nam to lead the Wellcome-Oxford side of the collaboration.

**2000**

Permission granted and funding provided by the People's Committee of HCMC and the Prime Minister's Office to build new premises for the Unit within the grounds of the Centre for Tropical Diseases.

**2002 - 2005**

The Centre for Tropical Diseases was renamed the Hospital for Tropical Diseases. 3 year Memorandum of Understanding was signed. This agreement was particularly important as it led to increased support and investment in the clinical and laboratory infrastructure of the Hospital for Tropical Diseases and the recently renamed Oxford University Clinical Research Unit (OUCRU).

**Dr Vuong Hung Viet, Dr Nicholas Day.**  
TS. Vương Hùng Việt, TS. Nicholas Day.



**05/05/2002**

Princess Anne, The Princess Royal visits the Unit.

**20/09/2002**

The Institute of Clinical Sciences, housing the clinical and research laboratories, was opened.

**13/08/2004**

The Prime Minister gave permission for the People's Committee of HCMC to implement a 5-year collaborative project between the Hospital for Tropical Diseases and Oxford University Clinical Research Unit on Research of Common Severe Infectious Diseases in Viet Nam. This was funded jointly by the Vietnamese government and the Wellcome Trust.

**25/09/2004**

Dr Mark Walport, new Director of the Wellcome Trust visits HTD and OUCRU.

**2006**

OUCRU establishes a unit in Hanoi with Dr Peter Horby as the Director. Research programmes are developed with the National Institute of Infectious and Tropical Diseases, the National Hospital for Paediatrics and the National Institute of Hygiene and Epidemiology.

Mr Nguyen Minh Triet, State President of the Socialist Republic of Viet Nam visits HTD.

**28/02/2006**

Professor Nguyen Tran Chinh becomes Director of HTD.

**10/09/2008**

His Royal Highness The Duke of York visits the Unit.

**Signed Memorandum of Understanding.**  
Bản thỏa thuận ghi nhớ đã được ký kết.



**25/12/1990**

Trung Tâm Bệnh Nhiệt Đới và tổ chức Wellcome Trust ký kết bản ghi nhớ thành lập Đơn vị Nghiên Cứu Lâm Sàng tại Thành Phố Hồ Chí Minh. Dự án đầu tiên này được tài trợ 10,000USD.

**02/01/1991**

Đơn vị được đặt tên là Đơn vị Nghiên Cứu Sốt Rét, bắt đầu hoạt động chính thức tại khoa phong cũ. Đứng đầu Dự án hợp tác là Giáo Sư Nicholas White của Đại Học Oxford – Wellcome Trust. Về phía Việt Nam Bác Sĩ Nguyễn Hữu Trí – Giám Đốc Trung Tâm Bệnh Nhiệt Đới và Bác Sĩ Trần Tinh Hiền, Phó Giám Đốc Trung Tâm Bệnh Nhiệt Đới – Trưởng Đơn vị Nghiên Cứu Sốt Rét. Ngoài ra Đơn vị còn có 4 Bác Sĩ, 14 điều dưỡng và 3 phụ tá. Đơn vị có 8 giường bệnh.

**26/01/1991**

Đơn vị Nghiên Cứu Lâm Sàng Sốt Rét được khánh thành.



**Dr Deborah Waller (third from right) and team.**  
TS. Deborah Waller (người thứ ba từ bên phải) và nhóm nghiên cứu.

**1991 - 1992**

Bác Sĩ Deborah Waller từ Anh Quốc đến Việt Nam làm Trưởng Đơn Vị Hợp Tác Nghiên Cứu của Đại Học Oxford. Công trình hợp tác nghiên cứu đầu tiên được công bố.

**1992 - 1995**

Bác Sĩ Vương Hùng Việt được bổ nhiệm làm Giám Đốc Trung Tâm Bệnh Nhiệt Đới. Bác Sĩ Nicholas Day từ Anh Quốc sang Việt Nam đứng đầu Đơn Vị Nghiên Cứu.

**1992 - 1997**

Bản ghi nhớ mới tài trợ được hình thành để tài trợ cho Đơn vị nghiên cứu được đổi tên thành Đơn vị Nghiên Cứu Lâm Sàng Wellcome Trust Việt Nam.

**1996 đến nay**

Bác Sĩ Jeremy Farrar trở thành giám đốc Đơn Vị Nghiên Cứu Lâm Sàng do Wellcome Trust tài trợ.

**2000**

Ủy Ban Nhân Dân Thành Phố và Văn Phòng Thủ Tướng chấp thuận cho phép xây dựng một cơ sở cho Đơn Vị trong khuôn viên của Trung Tâm Bệnh Nhiệt Đới.

**2002 - 2005**

Trung Tâm Bệnh Nhiệt Đới được đổi tên thành Bệnh Viện Bệnh Nhiệt Đới. Bản ghi nhớ hợp tác nghiên cứu được tái ký gia hạn hợp tác thêm 3 năm. Bản thỏa thuận này đặt biệt quan trọng vì nó tăng cường sự hỗ trợ và đầu tư vào cơ sở hạ tầng phục vụ cho các hoạt động nghiên cứu lâm sàng và xét nghiệm của Bệnh Viện Bệnh Nhiệt Đới. Sau đó Đơn Vị được đổi tên thành Đơn Vị Nghiên Cứu Lâm Sàng Đại Học Oxford (OUCRU).

**05/05/2002**

Công Chúa Anne của Hoàng gia Anh đến thăm Đơn Vị.

**20/09/2002**

Viện Xét nghiệm Lâm Sàng bao gồm các phòng xét nghiệm nghiên cứu và xét nghiệm lâm sàng được thành lập.

**13/08/2004**

Thủ Tướng Chính Phủ chấp thuận cho Ủy Ban Nhân Dân Thành Phố ra quyết định duyệt dự án hợp tác "Nghiên cứu bệnh nhiễm trùng trầm trọng thường



**Professor Tran Tinh Hien.**  
GS. Trần Tinh Hiền.

gặp ở Việt Nam" trong 5 năm giữa Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới và Đơn Vị Nghiên Cứu Lâm Sàng Đại Học Oxford. Dự án này được sự hỗ trợ của chính phủ Việt Nam và Wellcome Trust.

**25/09/2004**

TS. Mark Walport, Giám Đốc Tổ chức Wellcome Trust vừa bổ nhiệm đến thăm Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới và Đơn Vị Nghiên Cứu Lâm Sàng Đại Học Oxford.

**2006**

Đơn vị Nghiên Cứu Lâm Sàng Đại Học Oxford thanh lập một Đơn vị ở Hà Nội do TS. Peter Horby làm Giám Đốc. Các chương trình nghiên cứu được phát triển hợp tác nghiên cứu của Viện Các Bệnh Truyền Nhiễm và Nhiệt Đới Quốc Gia, Bệnh viện Nhi Trung Ương và Viện Vệ Sinh & Dịch Tễ Quốc Gia.

Ô. Nguyễn Minh Triết, Chủ Tịch Nước Cộng Hòa Xã Hội Chủ Nghĩa Việt Nam đến thăm Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới.

**28/02/2006**

GS. Nguyễn Trần Chính được bổ nhiệm Giám Đốc Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới.

**10/09/2008**

Hoàng Thân Công Tước xứ York đến thăm Đơn Vị.

**Opening of the Clinical Research Unit.**  
Khánh thành khoa NC Lâm Sàng.



# COLLABORATIONS

## HỢP TÁC

### VIET NAM

- Committee for Foreign Non-Governmental Organisation Affairs of the Socialist Republic of Vietnam
- Ministry of Health

### Hanoi

- Bach Mai Hospital
- National Centre for Veterinary Diagnostics
- National TB Programme
- National Hospital for Pediatrics
- National Hospital for Tuberculosis and Respiratory Diseases
- National Institute for Infectious and Tropical Diseases
- National Institute of Hygiene and Epidemiology
- National Institute of Malaria, Parasitology and Entomology
- National Institute of Veterinary Research

### Ho Chi Minh City

- Center for Veterinary Diagnostics, Regional Animal Health Office No. 6
- District 8 Health Clinics
- District Tuberculosis Clinics
- HCMC Sub-department of Animal Health
- Health Service of Ho Chi Minh City
- Hospital for Tropical Diseases
- Hung Vuong Maternity Hospital
- Institute of Preventative Medicine
- Institute of Traditional Medicine
- Institute of Malaria, Parasitology & Entomology
- Paediatric Hospital Number One
- Paediatric Hospital Number Two
- Pham Ngoc Thach TB and Lung Hospital
- The International University – National University
- University of Natural Sciences
- University of Medicine and Pharmacy

### Provinces

- An Giang Provincial Hospital
- An Giang Sub-department of Animal Health
- Bac Lieu Provincial Hospital
- Binh Phuoc Provincial Hospital
- Binh Thuan Provincial Health Service
- Ca Mau Provincial Hospital
- Dac Lac Provincial Hospital
- Dong Nai Provincial Hospital
- Dong Nai Sub-department of Animal Health
- Dong Thap Provincial Hospital
- Ha Nam Provincial Health Service

- Khanh Hoa Provincial Health Service
- Khanh Hoa Provincial Hospital
- Kien Giang Provincial Hospital
- Quang Ngai Malaria and Epidemiology Unit
- Quy Nhon Provincial Hospital
- Sa Dec District Hospital
- Soc Trang Provincial Hospital
- Tien Giang Provincial Hospital
- Tien Giang Sub-department of Animal Health
- Tra Vinh Provincial Hospital

### INTERNATIONAL

#### Africa

- KEMRI-Wellcome Trust Research Programme, Kilifi
- KEMRI-Wellcome Trust Research Programme, Nairobi
- University of Cape Town

#### The Americas

- Broad Institute, Boston
- Institute for Clinical Pharmacodynamics (ICPD), Albany, New York
- Institute for Systems Biology, Seattle
- Institute of Tropical Medicine (Pedro Kouri), Havana
- National Institute of Health (NIH)
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
- Program for Appropriate Technology in Health (PATH), Seattle
- Stanford University
- Rockefeller Foundation
- University of Calgary
- University of California, Berkeley
- University of Hawaii
- University of Washington, School of Medicine
- World Bank

#### Asia Pacific

- Bamrasnaradura Infectious Disease Hospital, Nonthaburi
- Chest Disease Institute, Nonthaburi
- Chinese Centre for Disease Control and Prevention, Beijing
- Chinese University of Hong Kong
- Department of Paediatrics, University of Malaysia
- Eijkman Institute, Jakarta
- Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok
- Genome Institute of Singapore
- Institute of Health & Community Medicine, University of Malaysia, Sarawak
- Institute Pasteur, Phnom Penh
- International Vaccine Institute, Seoul

- Li Ka Shing Foundation, Hong Kong
- Mahosot Hospital, Vientienne
- National Institute of Health Research & Development, Jakarta
- Nepal Health Research Council, Kathmandu
- Novartis Institute of Tropical Diseases, Singapore
- Pacific Malaria Initiative Support Center, Brisbane
- Patan Hospital, Kathmandu
- Persahabatan Hospital, Jakarta
- Queen Sirikit National Institute of Child Health, Bangkok
- Shantou Medical University
- Siriraj Hospital Mahidol University, Bangkok
- Sulianti Saroso Hospital, Jakarta
- University of Hong Kong
- University of Indonesia
- University of Queensland, Brisbane
- University of Western Australia
- University of Technology, Sydney
- University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou
- University of Sydney

#### Europe

- Academic Medical Center, University of Amsterdam
- Erasmus Medical Center, University of Rotterdam
- Imperial College, London
- Institute of Research in Biomedicine, Bellinzona
- Liverpool School of Tropical Medicine
- London School of Hygiene and Tropical Medicine
- National Museum of Natural History, Paris
- National Institute for Medical Research, London
- National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven
- KNCV Tuberculosis Foundation, The Hague
- Sanger Institute, Cambridge
- Scottish Parasite Diagnostic Laboratory, Glasgow
- University of Berlin
- University of Cambridge
- University Hospital, Heidelberg
- University Medical Center, University of Utrecht
- University of Oxford
- University of Vienna
- Veterinary Institute, University of Wageningen
- Wellcome Trust
- World Health Organisation (WHO)