

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA KHÁNG NGUYÊN LIÊN QUAN LỖI VI RÚT VIÊM GAN B TẠI TRUNG TÂM Y KHOA MEDIC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Lê Đình Vĩnh Phúc¹, Nguyễn Bảo Toàn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm mô tả một số đặc điểm kháng nguyên liên quan lỗi của vi rút viêm gan B và xác định hệ số tương quan giữa kháng nguyên lỗi virus viêm gan B với tải lượng virus trong huyết thanh trong bệnh viêm gan siêu vi B mạn tính.

Phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích.

Kết quả: Mẫu nghiên cứu gồm 106 bệnh nhân, trong đó, nam 66,0%, nữ 34,0%, tuổi trung bình là 41 ± 12 tuổi (khoảng phân bố từ 17 - 77 tuổi). Tỷ lệ HBcrAg dương tính trong huyết thanh mẫu nghiên cứu là 71,7%, nồng độ HbcrAg trung bình là $4,15 \pm 1,63$ log U/ml, khoảng phân bố từ 2,0 - > 7,0 log U/ml. Nồng độ HBcrAg trung bình khác biệt có ý nghĩa theo nhóm tuổi, tình trạng tăng ALT, tình trạng đặc trị, thể HbeAg và tải lượng HBV DNA trong huyết thanh. Nồng độ HBcrAg và HBV DNA có tương quan thuận với hệ số tương quan $r = 0,75$ ở nhóm viêm gan siêu vi B mạn chưa đặc trị và $r = 0,40$ ở nhóm đang đặc trị.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ HBcrAg trung bình trong nhóm ALT tăng và nhóm ALT bình thường; trong nhóm HBeAg âm tính và HBeAg dương tính; trong nhóm HBV-DNA âm tính và nhóm HBV DNA dương tính. Hệ số tương quan giữa nồng độ HBcrAg và HBV DNA trong mẫu nghiên cứu là tốt với $r = 0,75$ ở nhóm bệnh nhân chưa điều trị đặc trị và $r = 0,40$ ở nhóm bệnh nhân đã được điều trị bằng các thuốc tương tự nucleos(t)ide.

Từ khóa: Kháng nguyên liên quan lỗi của vi rút viêm gan B, tải lượng vi rút, hệ số tương quan.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm vi rút viêm gan B (HBV) tiếp tục là vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng. Ước tính có khoảng 292 triệu người trên thế giới mang mầm bệnh HBV trong một nghiên cứu mô hình về tỷ lệ lưu hành HBsAg thực hiện ở 120 quốc gia vào năm 2016[6]. Viêm gan siêu vi B mạn tính tiến triển đến xơ gan, suy gan, ung thư tế bào gan nguyên phát là nguyên nhân chính gây tử vong trên toàn cầu. Sự duy trì nồng độ HBV DNA ở mức cao có liên quan đến tiến triển bệnh gan. Nồng độ vi rút trong huyết thanh là yếu tố tiên lượng, xác định pha nhiễm HBV mạn tính,

chỉ định điều trị và theo dõi hiệu quả của thuốc điều trị kháng vi rút. Kháng nguyên liên quan lỗi của vi rút viêm gan B (HBcrAg) là thuật ngữ chỉ kháng nguyên của ba loại protein cấu trúc bao gồm HBcAg, HBeAg và p22cr. Ở bệnh nhân chưa điều trị thuốc kháng vi rút, nồng độ HBcrAg tương quan thuận với tải lượng vi rút trong huyết thanh ở cả thể viêm gan siêu vi B mạn tính HBeAg dương và HBeAg âm[3]. Người ta đã chứng minh trong khi nồng độ HBV DNA giảm nhanh ở những bệnh nhân điều trị với thuốc kháng vi rút thì HBcrAg giảm chậm hơn. Do đó, HBcrAg vẫn có thể phát hiện trong những mẫu huyết thanh có HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện. Sự khác biệt về động học của HBV DNA và HBcrAg này là do tác động của thuốc kháng vi rút ức chế quá trình sao chép ngược làm giảm và âm tính hóa HBV DNA trong khi cccDNA trong tế bào gan vẫn tiếp tục sản xuất và phóng thích các thành phần của HBcrAg ra huyết thanh. Vì vậy, Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan

1. Trung tâm y khoa Medic Thành phố Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài: 20/8/2022

Ngày phản biện xong: 03/9/2022

Ngày duyệt đăng: 15/9/2022

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Lê Đình Vĩnh Phúc - Trung tâm y khoa Medic Thành phố Hồ Chí Minh

Điện thoại: 0982102262. E-mail: bsvinhphuc1981@gmail.com

Nhật Bản khuyến nghị HBcrAg là dấu ấn huyết thanh hữu ích trong tiên đoán viêm gan bùng phát trong quá trình điều trị thuốc kháng vi rút và xác định khi nào nên kết thúc điều trị[2]. Trong hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu năm 2017, HBcrAg là dấu ấn sinh học mới tiềm năng phản ánh một phần lượng DNA và cccDNA của vi rút viêm gan B trong tế bào gan bị nhiễm và xác định các giai đoạn của nhiễm vi rút viêm gan B mạn[1].

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mô tả một số đặc điểm của HBcrAg và xác định tương quan giữa nồng độ HBcrAg và HBV DNA trong huyết thanh ở bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn tính tại Trung tâm y khoa Medic Thành phố Hồ Chí Minh.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn được xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ năm 2018 có HBsAg trong huyết thanh dương tính kéo dài ≥ 6 tháng^[5].

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan siêu vi C mạn và/hoặc đồng nhiễm HIV; viêm gan do thuốc, nghiện rượu, viêm gan thoái hóa mỡ, bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu thực hiện tại Khoa Nhiễm, Trung tâm y khoa Medic Thành phố Hồ Chí Minh; thời gian từ tháng 11 năm 2019 đến tháng 7 năm 2020.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang và phân tích.

Kỹ thuật xét nghiệm áp dụng trong nghiên cứu

Định lượng HBcrAg huyết thanh: Mẫu thử được trộn với các hạt phủ kháng thể kháng HbcrAg tạo thành các phức hợp miễn dịch kháng nguyên - kháng thể. Kháng thể kháng HBcrAg có gắn alkaline photphatase sẽ gắn với HBcrAg của phức hợp miễn dịch. Tín hiệu phát quang phản ánh lượng HBcrAg. Định lượng HBcrAg được thực hiện bằng cách so sánh tín hiệu phát quang hóa học tạo ra bởi nồng độ proHBc tái tổ hợp đã biết. Sử dụng máy phân tích tự động Lumipulse G120 CLEIA (Fujirebio, Nhật Bản) với ngưỡng phát hiện là 3,0 log U/ml (tương đương 1 Ku/ml).

Định lượng HBV DNA huyết thanh: Kỹ thuật HBV DNA Taqman tách chiết DNA bằng máy Roche MN 96; Primer probe và Mastermix của IDT.

Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu thu thập và phân tích trên phần mềm thống kê SPSS phiên bản 16.0. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê. So sánh các giá trị trung bình bằng phép kiểm t - test, Anova. Kiểm định phân phối chuẩn của biến định lượng bằng chỉ số Skewness (độ lệch) và Kurtosis. Tính hệ số tương quan Pearson giữa hai biến số định lượng. Kết quả được trình bày dưới dạng bảng và biểu đồ.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 11/2019 đến tháng 7/2020 thu thập được 106 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu.

Đặc điểm dân số của mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm dân số - xã hội của mẫu nghiên cứu (n = 106)

Đặc điểm dân số	Nhóm	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 40	50	47,2
	40 - < 60	48	45,3
	≥ 60	8	7,5
Tuổi trung bình (nhỏ nhất - lớn nhất) 41 ± 12 (17 - 77)			
Giới	Nam	70	66,0
	Nữ	36	34,0
Đặc trị kháng vi rút	Đang đặc trị	32	30,2
	Chưa đặc trị	74	69,8

Nhận xét: Mẫu nghiên cứu gồm 106 bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn tính có độ tuổi trung bình là 41 ± 12 tuổi, nhóm tuổi dưới 40 chiếm tỷ lệ cao nhất (47,2%), nhóm tuổi từ 40 - < 60 chiếm tỷ lệ 45,3% và nhóm tuổi ≥ 60 chỉ chiếm 7,5%. Về giới, nam nhiều hơn nữ (66,0% so với 34,0%). Về điều trị, có 30,2% bệnh nhân đang đặc trị thuốc kháng vi rút bằng nucleos(t)ide analogue và 69,8% bệnh nhân chưa có chỉ định điều trị.



Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n = 106)

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	
Lâm sàng	Vàng mắt, vàng da	3	2,8	
	Sao mạch	1	0,9	
	Lồng bàn tay son	1	0,9	
	Báng bụng	2	1,8	
	Không triệu chứng	101	95,3	
Siêu âm	Nhu mô gan mịn	48	45,3	
	Nhu mô gan thô	52	49,0	
	Xơ gan	6	5,7	
	U gan	0	0	
Xét nghiệm	ALT	< ULN	36	34,0
		≥ ULN	70	66,0
	AST	< ULN	82	77,4
		≥ ULN	24	22,6
	Tiểu cầu (tế bào/mm ³)	≤ 100.000	3	2,8
		> 100.000	103	97,2
	HBeAg	Âm tính	77	72,6
		Dương tính	29	27,4
HBV DNA (log IU/mL)	Âm tính	43	40,6	
	Dương tính	63	59,4	
	Trung bình (nhỏ nhất - lớn nhất)		4,86 ± 1,95 (2,44 - 9,27)	

ULN: upper limit of normal: giới hạn bình thường trên.

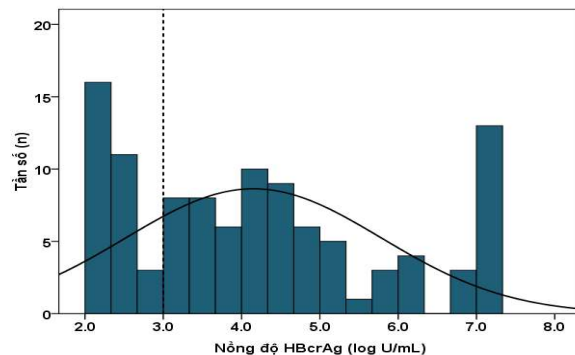
Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu không có triệu chứng lâm sàng (95,3%). Trên hình ảnh siêu âm bụng, 45,3% bệnh nhân có chủ mô gan mịn, 49,0% có chủ mô gan thô và 5,7% biểu hiện xơ gan. Về xét nghiệm cận lâm sàng, tỷ lệ có ALT trong giới hạn bình thường (< ULN) cả nam và

nữ là 34,0%, tỷ lệ có ALT tăng (≥ ULN) là 66,0%. Tỷ lệ có AST trong giới hạn bình thường (< ULN) cả nam và nữ là 77,4%, tỷ lệ có AST tăng (≥ ULN) là 22,6%. Về số lượng tiểu cầu, phần lớn bệnh nhân có tiểu cầu trên 100.000 tế bào/mm³ (97,2%). Về thể viêm gan siêu vi B mạn, có 72,6% HBeAg (-) và 27,4% HBeAg (+). Về tải lượng vi rút, tỷ lệ HBV DNA dương tính là 59,4% và âm tính là 40,6%. Trong nhóm HBV DNA dương tính, tải lượng virus trung bình là 4,86 ± 1,95 log IU/ml.

Bảng 3. Nồng độ HBcrAg trong nhóm nghiên cứu (n = 106)

HBcrAg	Khoảng phân bố	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Âm tính	2,0 - < 3,0 (log U/ml)	30	28,3
Dương tính	3,0 - > 7,0 (log U/ml)	76	71,7
Trung bình (log U/ml)		4,15 ± 1,63	

Nhận xét: Với ngưỡng phân loại HBcrAg dương tính ≥ 3,0 log U/ml theo quy định của nhà sản xuất, nghiên cứu gồm 28,3% bệnh nhân HBcrAg âm tính (< 3,0 log U/ml) và 71,7% bệnh nhân có HBcrAg dương tính với khoảng phân bố từ 3,0 - > 7,0 log U/ml. Nồng độ trung bình của HBcrAg trong mẫu nghiên cứu là 4,15 ± 1,63 log U/ml.



Biểu đồ 1. Phân bố nồng độ HBcrAg trong mẫu nghiên cứu (n = 106)

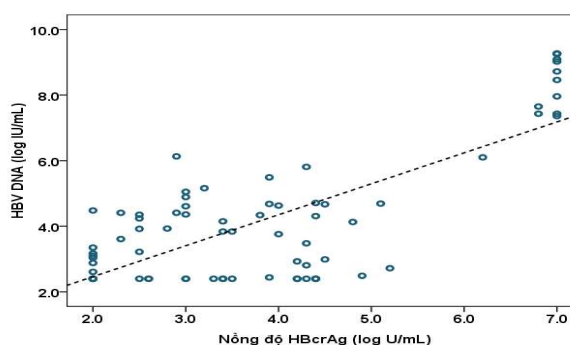
Nhận xét: Nồng độ HBcrAg trong huyết thanh ở mẫu nghiên cứu phân bố trong khoảng giá trị từ 2,0 - > 7,0 log U/ml. Quan sát biểu đồ ta thấy, nồng độ HBcrAg phân bố theo dạng hình chuông như phân phối chuẩn với giá trị trung bình là 4,15 ± 1,63 log U/ml, độ xiên (chỉ số skewness = 0,44).

Bảng 4. Nồng độ HBcrAg trung bình ở các nhóm dân số (n = 106)

	Đặc điểm dân số	HBcrAg trung bình log (U/ml)	p (t - test)
Tuổi	< 40 (n = 50)	4,54 ± 1,70	0,031a
	40 - < 60 (n = 48)	3,92 ± 1,44	
	≥ 60 (n = 8)	3,14 ± 1,74	
Giới	Nam (n = 70)	4,22 ± 1,55	0,577
	Nữ (n = 36)	4,03 ± 1,79	
Tình trạng đặc trị	Đang đặc trị (n = 32)	4,78 ± 1,54	0,008
	Chưa đặc trị (n = 74)	3,88 ± 1,61	
Triệu chứng lâm sàng	Có triệu chứng (n = 5)	4,33 ± 1,47	0,662
	Không triệu chứng (n = 101)	4,54 ± 1,85	
Hình ảnh siêu âm	Nhu mô gan mịn (n = 48)	4,17 ± 1,61	0,923
	Nhu mô gan thô và/hoặc xơ gan (n = 58)	4,14 ± 1,67	
ALT (U/L)	< ULN (n = 36)	3,64 ± 1,42	0,021
	≥ ULN (n = 70)	4,41 ± 1,68	
Tiểu cầu (tế bào/mm ³)	≤ 100.000 (n = 3)	4,37 ± 1,12	0,583
	> 100.000 (n = 103)	4,55 ± 1,84	
HBeAg	Âm tính (n = 77)	3,46 ± 1,18	< 0,001
	Dương tính (n = 29)	6,0 ± 1,15	
HBV DNA	Âm tính (n = 43)	3,54 ± 1,39	0,026
	Dương tính (n = 63)	4,36 ± 1,76	

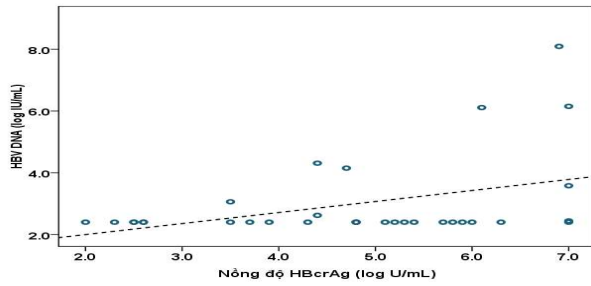
a: phép kiểm Anova.

Nhận xét: Nồng độ HBcrAg trung bình trong huyết thanh khác biệt không có ý nghĩa ở các nhóm dân số phân bố theo giới tính, triệu chứng lâm sàng, tổn thương gan trên siêu âm và mức tiểu cầu. Riêng nồng độ HBcrAg theo nhóm tuổi khác biệt có ý nghĩa (p = 0,031). Nồng độ HBcrAg trung bình ở nhóm tuổi < 40 cao hơn so với hai nhóm tuổi 40 - < 60 và nhóm tuổi ≥ 60. Nồng độ HBcrAg trung bình thay đổi theo tình trạng đặc trị thuốc kháng vi rút, HBcrAg ở nhóm đang đặc trị cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chưa có chỉ định đặc trị (p = 0,008). Nồng độ HBcrAg trung bình ở nhóm có ALT tăng (≥ ULN) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có ALT bình thường (p = 0,021). Tương tự, nồng độ HBcrAg thay đổi theo thể HBeAg và HBV DNA huyết thanh, cao hơn có ý nghĩa ở nhóm HBeAg dương tính và nhóm HBV DNA dương tính với p lần lượt là < 0,001 và 0,026.



Biểu đồ 2. Tương quan giữa nồng độ HBcrAg và HBV-DNA trong huyết thanh ở nhóm chưa đặc trị (n = 74)

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân chưa có chỉ định đặc trị bằng thuốc kháng vi rút, nồng độ HBcrAg có tương quan thuận và chặt chẽ với nồng độ HBV DNA trong huyết thanh với hệ số tương quan Pearson r = 0,75 (p = 0,01).



Biểu đồ 3. Tương quan giữa nồng độ HBcrAg và HBV DNA trong huyết thanh ở nhóm đang đặc trị (n = 32)

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân đang đặc trị bằng thuốc kháng vi rút, nồng độ HBcrAg có tương quan thuận và yếu với nồng độ HBV DNA trong huyết thanh với hệ số tương quan Pearson $r = 0,40$ ($p = 0,05$).

BÀN LUẬN

Về đặc điểm của HBcrAg trong mẫu nghiên cứu (Bảng 3, Bảng 4 và Biểu đồ 1)

HBcrAg gồm ba loại protein mã hóa bởi vùng gene precore/core có 149 amino acid bao gồm HBeAg, HBcAg là thành phần chính cấu tạo nên tiểu thể Dane và protein p22cr có trọng lượng phân tử 22 kDa. Nồng độ HBcrAg trung bình tính trên toàn mẫu nghiên cứu của chúng tôi là $4,15 \pm 1,63$ log U/ml. Tuy nhiên, người ta thấy nồng độ HBcrAg thay đổi ở các pha trong diễn tiến tự nhiên của nhiễm vi rút viêm gan B. Trong pha nhiễm vi rút viêm gan B mạn HBeAg dương (pha dung nạp miễn dịch), nồng độ HBcrAg cao hơn có ý nghĩa so với HBcrAg trong pha viêm gan HBeAg dương (pha thanh thải miễn dịch) với nồng độ HBcrAg lần lượt là $8,54$ log U/ml và $7,92$ log U/ml ($p < 0,001$)^[8]. Trong pha nhiễm vi rút viêm gan B mạn HBeAg âm (pha người lành mang trùng), nồng độ HBcrAg thấp hơn có ý nghĩa so với HBcrAg trong pha viêm gan HBeAg âm (pha viêm gan tái hoạt) với nồng độ HBcrAg lần lượt là $2,6$ log U/ml và $4,92$ log U/ml ($p < 0,001$)^[8]. Sự khác biệt này được lý giải là do hiện tượng viêm hoại tử tế bào gan và sự xơ hóa gan xảy ra đáng kể trong giai đoạn viêm gan tái hoạt. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ HBcrAg

trung bình trong nhóm HBeAg âm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm HBeAg dương với HBcrAg lần lượt là $3,46 \pm 1,18$ và $6,0 \pm 1,15$ ($p < 0,001$). Kết quả này phù hợp với kết quả của hai nghiên cứu đáng chú ý trên 404 bệnh nhân châu Á và 249 bệnh nhân châu Âu nhiễm viêm gan siêu vi B mạn chưa điều trị cho thấy nồng độ HBcrAg khác biệt có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân HBeAg dương và nhóm HBeAg âm^[4,8]. Nồng độ HBcrAg ở nhóm HBeAg dương cao hơn so với ở nhóm HBeAg âm. Điều này lý giải là do sự giảm sản xuất HBeAg sau khi xảy ra phản ứng chuyển huyết thanh HBe. Trong báo cáo đầu tiên về HBcrAg năm 2002, Kimura đã chứng minh nồng độ HBcrAg thay đổi theo mức HBV DNA trong huyết thanh bất kể trạng thái HBeAg âm hay dương và có thể được sử dụng trong theo dõi bệnh viêm gan siêu vi B mạn tính^[3]. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ HBcrAg trung bình ở nhóm HBV DNA dương tính là $4,36 \pm 1,76$ log U/ml, cao hơn có ý nghĩa so với nồng độ HBcrAg trung bình trong nhóm HBV DNA âm tính là $3,54 \pm 1,39$ log U/ml ($p = 0,026$). Ngay cả khi HBV DNA trong huyết thanh âm tính, người ta vẫn tìm thấy sự hiện diện của HBcrAg. Trong 130 mẫu không phát hiện HBV DNA trong huyết thanh thì có 101 mẫu (78%) vẫn còn nồng độ HBcrAg^[9]. Điều này chứng tỏ, HBcrAg là một dấu ấn có thể đánh giá đáp ứng của vi rút trong quá trình điều trị, đặc biệt là trong tình huống HBV DNA trong huyết thanh đã âm tính, khi đó nồng độ HBcrAg đo được phản ánh hoạt động của cccDNA trong tế bào gan bị nhiễm. Nồng độ HBcrAg trung bình trong nhóm có ALT tăng là $4,41 \pm 1,68$ log U/ml, trong khi ở nhóm ALT bình thường là $3,64 \pm 1,42$ log U/ml. Chúng tôi tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ HBcrAg trung bình ở nhóm tăng ALT và nhóm có ALT bình thường với $p = 0,021$. Mức ALT phản ánh số lượng tế bào gan bị tổn thương. Tuy nhiên, mối tương quan giữa ALT và HBcrAg trong huyết thanh vẫn còn tranh cãi. Trong nghiên cứu của Maa soumy và cộng sự, tìm thấy HBcrAg có liên quan với mức ALT trong pha viêm gan HBeAg âm, không thấy mối liên quan trong pha người lành

mang trùng hay viêm gan mạn thể HBeAg dương^[4]. Trong khi đó, Seto và cộng sự báo cáo không có mối tương quan có ý nghĩa giữa HBcrAg và mức ALT trong cả bốn giai đoạn của nhiễm vi rút viêm gan B mạn^[8].

Về tương quan giữa HBcrAg và HBV DNA trong mẫu nghiên cứu (Biểu đồ 2, Biểu đồ 3)

Kết quả nghiên cứu chỉ ra tương quan giữa HBcrAg và HBV DNA trong mẫu nghiên cứu là tương quan thuận với $r = 0,75$ ở nhóm chưa điều trị đặc hiệu bằng thuốc kháng vi rút và $r = 0,40$ ở nhóm đang đặc trị bằng nucleos(t)ide analogue. Nghiên cứu của Maa soumy chứng minh động học của HBcrAg thay đổi ở các giai đoạn khác nhau của nhiễm vi rút viêm gan B mạn qua hệ số tương quan khác nhau. Trong giai đoạn viêm gan HBeAg âm và giai đoạn thanh thải miễn dịch HBeAg dương, hệ số tương quan lần lượt là $r = 0,74$ và $r = 0,66$ ($p < 0,0001$). Mối tương quan này yếu hơn trong giai đoạn dung nạp miễn dịch HBeAg dương với $r = 0,45$. Trong khi đó, ở giai đoạn người lành mang trùng hệ số tương quan thấp, $r = 0,18$ [4]. Nghiên cứu của Rokuhara và cộng sự công bố năm 2003 trên 82 bệnh nhân cho thấy hệ số tương quan giữa nồng độ HBcrAg và HBV DNA huyết thanh ở nhóm bệnh nhân HBeAg dương là $r = 0,847$, trong khi ở nhóm HBeAg âm là $r = 0,632$ ^[7]. Nghiên cứu tại Hồng Kông của Wong và cộng sự năm 2017 trên mẫu gồm 305 bệnh nhân cho thấy hệ số tương quan giữa HBcrAg và HBV DNA huyết thanh ở nhóm bệnh nhân HBeAg dương là $r = 0,66$, ở nhóm HBeAg âm là $r = 0,59$ ^[9]. Nghiên cứu về tương quan giữa HBcrAg và HBV DNA trong tế bào gan ở nhóm chưa điều trị đặc hiệu và nhóm đã điều trị đặc hiệu bằng nucleos(t)ide analogue qua hai công trình nghiên cứu với cỡ mẫu $n = 93$ và $n = 305$ bệnh nhân cho thấy hệ số tương quan $r = 0,67 - 0,70$ ^[9,10]. Nhìn chung, kết quả của các nghiên cứu đã chứng tỏ mối tương quan giữa HBcrAg và HBV DNA là tương quan thuận và chặt chẽ, động học của HBcrAg thay đổi song song với HBV DNA trong huyết thanh và trong tế

bào gan. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra hệ số tương quan giữa HBcrAg và HBV DNA ở nhóm đặc trị với nucleos(t)ide analogue thấp hơn so với nhóm chưa đặc trị. Dưới tác động của thuốc kháng vi rút, nồng độ HBV DNA sẽ giảm đến mức không phát hiện được trong huyết thanh, tuy nhiên sự nhiễm trùng vẫn còn dai dẳng do sự tồn tại của cccDNA trong tế bào gan bị nhiễm. Nói cách khác, sự suy giảm nồng độ HBV DNA trong huyết thanh không có tương quan tốt với sự suy giảm cccDNA trong tế bào gan. Trong khi đó, nồng độ HBcrAg giảm tương tự với cccDNA trong tế bào gan ở bệnh nhân được điều trị với thuốc kháng vi rút nucleos(t)ide analogue^[10]. Điều này được lý giải là do thuốc kháng vi rút tác động trên enzym sao chép ngược ức chế sự tăng sinh của HBV-DNA. Trong khi đó, sự sản xuất HBcrAg không bị tác động.

KẾT LUẬN

Nồng độ HBcrAg trung bình trong huyết thanh khác biệt không có ý nghĩa ở các nhóm dân số phân bố theo giới tính, triệu chứng lâm sàng, tổn thương gan trên siêu âm và mức tiểu cầu. Riêng nồng độ HBcrAg theo nhóm tuổi khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,031$). Nồng độ HBcrAg trung bình ở nhóm tuổi < 40 cao hơn so với hai nhóm tuổi $40 - < 60$ và nhóm tuổi ≥ 60 . Nồng độ HBcrAg trung bình thay đổi theo tình trạng đặc trị thuốc kháng vi rút, HBcrAg ở nhóm đang đặc trị cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chưa đặc trị ($p = 0,008$). Nồng độ HBcrAg trung bình ở nhóm có enzym ALT tăng (\geq ULN) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có ALT bình thường ($p = 0,021$). Tương tự, nồng độ HBcrAg thay đổi theo thể HBeAg và HBV DNA huyết thanh, cao hơn có ý nghĩa ở nhóm HBeAg dương tính và nhóm HBV DNA dương tính với p lần lượt là $< 0,001$ và $0,026$. Tương quan giữa nồng độ HBcrAg và HBV DNA trong mẫu nghiên cứu là chặt chẽ với hệ số $r = 0,75$ ở nhóm bệnh nhân chưa điều trị đặc trị và tương quan yếu với hệ số $r = 0,40$ ở nhóm bệnh nhân đã được điều trị bằng các thuốc tương tự nucleos(t)ide./.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. European Association for the Study of the Liver (2017). Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.*, 67: pp. 370 - 398.
2. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection (2014). *Hepatol Res.*, 44 (Suppl S1): pp. 1 - 58.
3. Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, et al. (2002), Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core -related antigens and their correlation to virus load, *J Clin Microbiol.*, 40: pp. 439 - 445.
4. Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, et al. (2015), Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D, *Clin Microbiol Infect.*, 21: pp. 606 e1 - 606 e10.
5. Norah A. Terrault, et al. (2018), Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B guidance, *Hepatology.*, 67 (4): pp. 1560 - 1599.
6. Polaris Observatory Collaborators (2018). Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 3: pp. 383-403.
7. Rokuhara A, Tanaka E, Matsumoto A, et al. (2003), Clinical evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis B virus core - related antigen; a marker distinct from viral DNA for monitoring lamivudine treatment, *J. Viral Hepat.*, 10: pp. 324 - 330.
8. Seto WK, Wong DK, Fung J, et al. (2014), Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core - related antigen in the natural history of chronic hepatitis B, *Clin Microbiol Infect.*, 20: pp. 1173 - 1180.
9. Wong DK, Seto WK, Cheung KS, et al. (2017), Hepatitis B virus core - related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA, *Liver Int.*, 37: pp. 995 - 1001.
10. Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, et al. (2007), Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection, *J Clin Microbiol.*, 45: pp. 3942 - 3947.

STUDY CHARACTERIZATION OF HEPATITIS B CORE - RELATED ANTIGEN (HBcrAg) AT MEDIC MEDICAL CENTER IN HO CHI MINH CITY

Summary

Objectives: To describe some of the characteristics of hepatitis B core - related antigen (HBcrAg) and determine the correlation coefficient of HBcrAg and serum HBV DNA concentration in chronic hepatitis B.

Subjects and methods: This cross - sectional descriptive study and analysis included 106 cases at MEDIC Medical Center Ho Chi Minh city from November 2019 to July 2020. HBcrAg was detected by chemiluminescent enzyme immunoassays. Serum HBV DNA was detected by real -time PCR.

Results: The rate of HBcrAg - positive patients in study was 71.7%, the mean HbcrAg concentration was 4.15 ± 1.63 log U/ml, distribution range was 2.0 - 7.0 log U/ml. The mean HBcrAg concentration was significantly difference by age group, ALT elevation, specific treatment, HBeAg status and serum HBV DNA levels. The serum HBcrAg concentration correlated with the serum HBV DNA levels in a positive

and linear manner with correlation coefficient $r = 0.75$ in the treatment - naïve patients and $r = 0.40$ in the treatment - experienced patients.

Conclusions: The study showed a significant difference in mean HBcrAg concentration in the ALT - increased group and in the normal ALT group; in the HBeAg - negative group and HbeAg - positive group; in the undetectable serum HBV DNA group and detectable HBV DNA group. The correlation coefficient between serum HBcrAg and HBV DNA in the study sample was well correlated with $r = 0.75$ in the patients who were treatment - naïve and $r = 0.40$ in the patients who were treated with nucleos(t)ide analogues (NAs).

Keywords: *Hepatitis B core - related antigen, serum HBV DNA, chronic hepatitis B, correlation coefficient.*