PHÂN BIỆT ĐỢT BÙNG PHÁT VIÊM GAN VIRUS B MẠN CÓ ANTI-HBc IgM DƯƠNG TÍNH VỚI VIÊM GAN VIRUS B CẤP TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI

Từ Lê Thanh Thảo[2], Lê Mạnh Hùng[2], Phạm Trần Diệu Hiền[1], Đào Bách Khoa[2], Lê Thanh Phuông[2], Nguyễn Thị Hồng Lan[2], Huỳnh Thị Thúy Hoa[2], Hồ Đặng Trung Nghĩa[1], Hà Vinh[1], Du Trọng Đức[1]

Mở đầu: Tại các quốc gia lưu hành virus viêm gan B (HBV), đợt bùng phát viêm gan virus B mạn (CHB-AE) khá phổ biến và thường rất khó phân biệt với VGVR B cấp (AHB) ở những bệnh nhân (BN) không ghi nhận tiền căn nhiễm HBV trước đó, đặc biệt là trong các trường hợp có anti-HBc IgM(+).

Mục tiêu: Xác định các yếu tố giúp phân biệt đợt bùng phát viêm gan virus B mạn có anti-HBc IgM(+) với viêm gan virus B cấp.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu trên các BN từ 16 tuổi trở lên đến khám vì biểu hiện viêm gan cấp tính có anti-HBc (+) tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới (BVBNĐ) từ tháng 01/2018 đến tháng 9/2022. Chẩn đoán xác định viêm gan B cấp hay mạn dựa trên tính chất mất HBsAg sau 6 tháng. Dùng phân tích hồi quy đa biến để xác định các yếu tố giúp phân biệt hai bệnh cảnh.

Kết quả: Có 610 BN (491 VGVR B cấp và 119 đợt bùng phát VGVR B mạn có anti-HBc IgM dương) được đưa vào nghiên cứu. Nhóm CHB-AE có số lượng tiểu cầu, TQ, ALT, albumin, anti-HBc IgM (S/CO) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm AHB. Ngược lại, nhóm CHB-AE có tuổi, AFP, HBeAg (S/CO) và HBV DNA cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm AHB. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy: Tiểu cầu, AFP và anti-HBc IgM (S/CO) là các yếu tố giúp phân biệt hai nhóm BN này.

Kết luận: Xét nghiệm anti-HBc IgM nên được sử dụng cùng với các thông số phản ánh tình trạng xơ hóa gan như số lượng tiểu cầu và nồng độ AFP để nhận diện sớm BN đợt bùng phát VGVR B mạn.

Từ khóa: Phân biệt; viêm gan B cấp; đợt bùng phát viêm gan B mạn; virus viêm gan B; anti-HBc IgM dương tính.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan virus B (VGVR B) là vấn đề sức khỏe toàn cầu, do virus viêm gan B (HBV) gây ra với hơn 2 tỷ người trên đã và đang bị nhiễm trên toàn thế giới, trong đó có 257 triệu người (khoảng 3,5% dân số thế giới) sống trong tình trạng nhiễm HBV mạn[1]. Việt Nam nằm trong vùng dịch tễ lưu hành cao của nhiễm HBV với tỷ lệ nhiễm HBV là 9,2%[2].

Tại các quốc gia lưu hành bệnh, nhiễm HBV xảy ra rất sớm từ những giờ đầu sau sinh cho đến 5 tuổi với đường lây quan trọng nhất là truyền dọc từ mẹ sang con mà nguy cơ diễn tiến mạn tính cao trên 90% khi nhiễm ở trẻ sơ sinh[3]. Bệnh có thể âm thầm không triệu chứng qua các giai đoạn diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn. Trong đó, có thể xảy ra đợt bùng phát VGVR B mạn với bệnh cảnh vàng da, tăng men gan. Nhiều trường hợp BN chưa được phát hiện nhiễm HBV trước đó, nên khi xuất hiện đợt vàng da đầu tiên và xét nghiệm HBsAg(+) thường dễ bị chẩn đoán nhầm là VGVR B cấp[4]. Việc phân biệt VGVR B cấp với đợt bùng phát VGVR B mạn có ý nghĩa cực kỳ quan trọng vì chiến lược can thiệp điều trị và tiên lượng khác nhau. Khoảng 95% các BN mắc VGVR B cấp sẽ hồi phục một cách tự nhiên. Trong khi những người mắc đợt bùng phát VGVR B mạn cần điều trị đặc hiệu càng sớm càng tốt để hạn chế tử vong do suy chức năng tế bào gan, ngăn ngừa xơ gan, ung thư gan[5].

(1) Bộ môn Nhiễm, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

(2) Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới

Ngày nhận bài: *05/7/2023*

Ngày phản biện xong: *03/9/2023*

Ngày duyệt đăng: *15/9/2023*

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: *Từ Lê Thanh Thảo, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới*

E-mail: tulethanhthao@gmail.com

Trước đây, việc chẩn đoán VGVR B cấp thường dựa trên xét nghiệm anti-HBc IgM cùng với tình trạng hoại tử gan rầm rộ phản ánh hoạt động thải trừ mạnh mẽ của tế bào gan nhiễm HBV[6]. Tuy nhiên, với sự phát triển của các kỹ thuật và công cụ xét nghiệm, khoảng 20 - 27,5% BN VGVR B mạn bùng phát cũng được phát hiện anti-HBc IgM(+) trở lại[7]. Bên cạnh anti-HBc IgM, đã có thêm nhiều xét nghiệm được đề nghị tham khảo trong phân biệt hai bệnh cảnh này như mức dương tính HBsAg, HBeAg, anti-HBe, tải lượng HBV-DNA, sự hiện diện của các đột biến precore hay basal core promoter,… Giá trị của các xét nghiệm này có độ nhạy và độ đặc hiệu riêng rẽ cũng khác nhau tùy theo ngưỡng cắt được sử dụng để phân biệt và tùy theo tình trạng nhiễm HBV của BN. Do đó, trong trường hợp anti-HBc IgM(+), khó có thể phân biệt được hai bệnh cảnh trên nếu không có thông tin về tiền căn nhiễm HBV mạn tính trước đó hoặc có các yếu tố nguy cơ phơi nhiễm HBV gần đây. Việc chẩn đoán chính xác cần phải tổng hợp các yếu tố dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng. Nghiên cứu nhằm xác định các yếu tố về dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng giúp phân biệt đợt bùng phát VGVR B mạn có anti-HBc IgM(+) với VGVR B cấp.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

Tiêu chí tuyển chọn: Bệnh nhân ≥ 16 tuổi thoả mãn cả hai tiêu chí sau:

- Anti-HBc IgM(+).

- ALT ≥ 5 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN: 35 U/L đối với nam, 25 U/L đối với nữ)8.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có một trong các tiêu chí sau:

- Anti-HCV(+). Anti-HIV(+). Viêm gan do rượu. Viêm gan do thuốc.

- Không có thông tin tình trạng HBsAg và/hoặc HBV DNA sau 6 tháng.

Định nghĩa biến số chính

- VGVR B cấp: ALT ≥ 5 lần ULN và anti-HBc IgM(+) và HBsAg âm tính từ đầu (giai đoạn cửa sổ) hoặc HBsAg chuyển âm trong vòng 6 tháng.

- Đợt bùng phát VGVR B mạn có anti-HBc IgM(+): ALT ≥ 5 lần ULN và anti-HBc IgM(+) và HBsAg(+) và/hoặc HBV DNA (+) ≥ 6 tháng.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả loạt ca.

Dân số nghiên cứu: BN đợt bùng phát VGVR B mạn có anti-HBc IgM(+) và BN VGVR B cấp tại BVBNĐ.

Địa điểm nghiên cứu: Các khoa điều trị nội trú và ngoại trú bệnh nhân VGVR B tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới.

Thời gian nghiên cứu: Giai đoạn hồi cứu: từ ngày 01/01/2018 đến ngày 31/05/2021. Giai đoạn tiến cứu: từ ngày 01/06/2021 đến ngày 30/09/2022.

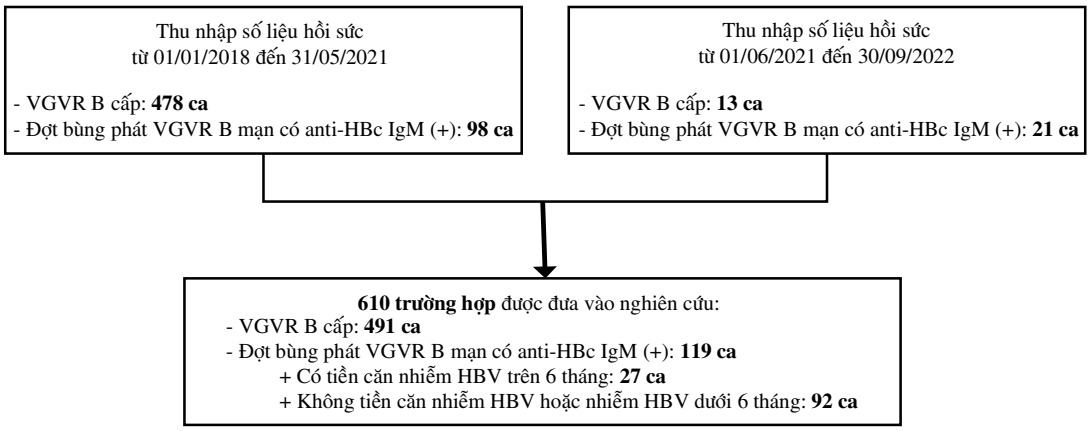
Kỹ thuật xét nghiệm: Tất cả xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới. Xét nghiệm huyết học và sinh hóa thực hiện trên máy phân tích sinh hóa tự động. HBsAg, HBeAg và anti-HBc IgM thực hiện bằng kỹ thuật công nghệ vi hạt hóa phát quang (CMIA) trên hệ thống ARCHITECT iSystem (Abbott) với ngưỡng dương tính ≥ 1 S/CO. Xét nghiệm HBV DNA thực hiện bằng kỹ thuật real-time PCR.

Xử lý và phân tích số liệu: Nhập số liệu bằng Microsoft Excel 365. Xử lý và phân tích số liệu bằng SPSS. Biến số định lượng có phân phối chuẩn: số trung bình ± độ lệch chuẩn, phép kiểm t độc lập. Biến số định lượng có phân phối không chuẩn: số trung vị (khoảng tứ phân vị - IQR), phép kiểm Mann-Whitney U. Biến số định tính: tần số và tỷ lệ, phép kiểm Chi bình phương hoặc Fisher's exact test (đối với trường hợp có hơn 20% số ô trong bảng tần suất kỳ vọng có giá trị < 5). Xác định các yếu tố giúp phân biệt hai bệnh cảnh bằng hồi quy logistic. Các biến có p < 0,1 tiếp tục được đưa vào mô hình đa biến. Dùng binary logistic để xây dựng phương trình tiên đoán. Báo cáo kết quả OR với KTC 95% và giá trị p. Tất cả các phép kiểm sử dụng mức ý nghĩa thống kê khi p ≤ 0,05.

Y đức: Đề cương nghiên cứu đã được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới theo Quyết định số 1027/QĐ-BVBNĐ, mã số nghiên cứu CS/BND/21/11, ký ngày 14/5/2021.

KẾT QUẢ

Nghiên cứu thu nhận được 610 trường hợp chia làm hai nhóm: Đợt bùng phát VGVR B mạn (CHB-AE) có anti-HBc IgM dương tính (119 chiếm 19,5%) và VGVR B cấp (AHB) (491 chiếm 80,5%).



Hình 1. Lưu đồ kết quả tiến hành nghiên cứu

So sánh đặc điểm dịch tễ và lâm sàng giữa hai nhóm

Bảng 1. So sánh đặc điểm dịch tễ và lâm sàng của hai nhóm

Đặc điểm	CHB-AE (n = 119)	AHB (n = 491)	p	OR (KTC 95%)
Tuổi (năm)	40 (33 - 49)	27 (22 - 33)	< 0,001	0,902 (0,883 - 0,921)
Nhóm tuổi (≥ 30 tuổi, %)	98 (82,4)	191 (38,9)	< 0,001	0,136 (0,082 - 0,226)
Giới (nam, %)	85 (71,4)	298 (60,7)	0,030	1,619 (1,046 - 2,507)
Ngày bệnh (ngày)	13 (7 - 15)	7 (5 - 11)	0,003	0,947 (0,913 - 0,983)

Nhóm BN CHB-AE có tuổi trung vị cao hơn so với nhóm BN AHB (40 tuổi so với 27 tuổi), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Cụ thể, 98/119 (chiếm 82,4%) số BN CHB-AE tập trung ở nhóm từ 30 tuổi trở lên. Tỷ lệ nam/nữ lần lượt là 2,5/1 và 1,5/1 ở hai nhóm CHB-AE và AHB.

BN nhóm AHB thường nhập viện sớm hơn trong tuần đầu tiên (trung vị 7 ngày). Còn nhóm CHB-AE thường nhập viện trễ hơn, khoảng tuần lễ thứ hai từ lúc khởi bệnh (trung vị 13 ngày).

So sánh đặc điểm cận lâm sàng giữa hai nhóm

Bảng 2. So sánh đặc điểm cận lâm sàng của hai nhóm

Đặc điểm	CHB-AE	AHB	p	OR (KTC 95%)
Tiểu cầu (K/uL) (n = 515)	179 (133 - 232)	280 (222 - 337)	< 0,001	1,016 (1,012 - 1,020)
TQ (%) (n = 478)	58,5 (42,5 - 82,3)	92 (79,2 - 100)	< 0,001	1,015 (1,005 - 1,025)
Bilirubin TP (µmol/L) (n = 566)	154,6 (59,4 - 299,4)	133,4 (72,8 - 209,5)	0,049	1,000 (1,000 - 1,000)
ALT (U/L) (n = 610)	524 (252,3 - 960,3)	1237 (793 - 2002)	< 0,001	1,002 (1,001 - 1,002)
Albumin (g/L) (n = 351)	33 (27,9 - 37,1)	40 (37,5 - 42,5)	< 0,001	1,321 (1,235 - 1,412)
AFP (ng/ml) (n = 265)	45 (7,4 - 156,6)	5 (2,8 - 9,7)	< 0,001	0,993 (0,989 - 0,997)
HBeAg (+, %) (n = 199)	51 (59,3)	77 (68,1)	0,197	1,468 (0,818 - 2,634)

Đặc điểm	CHB-AE	AHB	p	OR (KTC 95%)
HBeAg (S/CO) (n = 117)	431,1 (35,1 - 905)	21,7 (4,5 - 106,4)	0,004	0,999 (0,998 - 1,000)
anti-HBc IgM (S/CO) (n = 610)	2 (1,3 - 3,3)	26,7 (16,2 - 35,3)	< 0,001	1,290 (1,223 - 1,361)
HBV DNA (log_{10} IU/ml) (n = 118)	6,5 (4,9 - 7,5)	3,9 (3,1 - 5,3)	< 0,001	0,446 (0,325 - 0,611)
Siêu âm gan thô (+, %) (n = 538)	35 (31,1)	5 (1,2)	< 0,001	0,026 (0,010 - 0,069)
Siêu âm lách to (+, %) (n = 538)	17 (15,2)	32 (7,5)	0,011	0,448 (0,239 - 0,841)
Siêu âm dịch màng bụng (+, %) (n = 538)	16 (14,3)	8 (1,9)	< 0,001	0,085 (0,032 - 0,223)

** Acute exacerbations of chronic hepatitis B (CHB-AE). Acute hepatitis B (AHB). * Acute exacerbations of chronic hepatitis B (CHB-AE). Acute hepatitis B (AHB).*

Nhóm CHB-AE có số lượng tiểu cầu, TQ, ALT, albumin thấp hơn, có ý nghĩa thống kê so với nhóm AHB. Ngược lại, nhóm CHB-AE có Bilirubin TP, AFP và siêu âm thấy hình ảnh gan thô, lách to, dịch màng bụng cao hơn, có ý nghĩa thống kê so với nhóm AHB. Giá trị S/CO của anti-HBc IgM cao hơn có ý nghĩa ở nhóm AHB, trong khi nồng độ HBV DNA cao hơn có ý nghĩa ở nhóm CHB-AE. Tình trạng HBeAg được đo ở 199 BN (86 CHB-AE và 113 AHB). Mặc dù tỷ lệ HBeAg (+) không khác biệt giữa hai nhóm nhưng hiệu giá S/CO của HBeAg ở nhóm CHB-AE cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm AHB.

Các yếu tố giúp phân biệt hai nhóm

Bảng 3. Phân tích đa biến các yếu tố giúp phân biệt hai nhóm

Yếu tố tiên lượng	Phân tích đa biến	
	OR (KTC 95%)	p
Tuổi (năm)	0,896 (0,796 - 1,009)	0,071
Giới	2,619 (0,159 - 43,055)	0,500
Tiểu cầu (K/uL)	1,031 (1,008 - 1,056)	0,010
TQ (%)	0,997 (0,938 - 1,061)	0,932
ALT (U/L)	1,001 (1,000 - 1,003)	0,043
Albumin (g/L)	1,253 (0,973 - 1,613)	0,080
AFP (ng/ml)	0,995 (0,991 - 0,999)	0,029
anti-HBc IgM (S/CO)	1,356 (1,124 - 1,635)	0,001

Sau khi phân tích đa biến, chúng tôi ghi nhận số lượng tiểu cầu, AFP và anti-HBc IgM (S/CO) là những yếu tố độc lập có liên quan đến việc phân biệt đợt bùng phát VGVR B mạn có anti-HBc IgM(+) và VGVR B cấp.

Tiến hành hồi quy binary logistic cho ra phương trình tiên đoán đợt bùng phát VGVR B mạn có anti-HBc IgM(+) như sau:

$$log_e[\frac{P(Y=1)}{P(Y=0)}] = \text{constant} + \text{beta}_1.x_1 + \text{beta}_2.x_2 + \text{beta}_3.x_3$$

$$= 5{,}622 - 0{,}017.x_1 + 0{,}005.x_2 - 0{,}241.x_3$$

Trong đó, x1: tiểu cầu (K/uL), x2: AFP (ng/ml), x3: anti-HBc IgM (S/CO).

Với tỷ lệ dự đoán chính xác của toàn bộ mô hình là 94,9%.

BÀN LUẬN

VGVR B cấp và đợt bùng phát VGVR B mạn có anti-HBc IgM(+) có biểu hiện rất giống nhau về các đặc điểm lâm sàng, các xét nghiệm sinh hóa và huyết thanh học với khởi phát một đợt bệnh cấp tính. Do đó, hầu như khó có thể phân biệt được một cách dễ dàng nếu không có thông tin về tiền căn nhiễm HBV mạn tính trước đó hoặc có các yếu tố nguy cơ phơi nhiễm HBV gần đây.

Về đặc điểm dịch tễ và lâm sàng

Nhóm CHB-AE có tuổi trung vị cao hơn AHB cũng tương tự như kết quả trong nghiên cứu của Bùi Trọng Hợp (37,3 ± 13,7 tuổi so với 24,3 ± 8,7 tuổi) và các nghiên cứu khác ở Đài Loan (47 ± 16 tuổi so với 36 ± 10 tuổi), Hàn Quốc (45 ± 11 tuổi so với 40,2 ± 13,4 tuổi)[9,10,11]. Nhóm CHB-AE có tuổi trải dài từ 33 - 49 tuổi phù hợp với thời gian diễn tiến mạn tính tự nhiên của nhiễm HBV ở giai đoạn thải trừ miễn dịch hay tái hoạt virus trên các đối tượng bị lây nhiễm theo đường dọc ở lứa tuổi nhũ nhi. Trong khi đó, nhóm dưới 30 tuổi chiếm ưu thế trong AHB có thể được giải thích do đây là lứa tuổi có liên quan nhiều đến các hành vi nguy cơ lây nhiễm HBV lần đầu (lây truyền theo đường ngang) ở nhóm dân số chưa bị nhiễm từ mẹ. Như vậy, CHB-AE thường xảy ra ở những người trên 30 tuổi, trễ hơn so với AHB.

Tỷ lệ nam cao hơn nữ trong nhiễm HBV tương tự đã được đưa ra trong nhiều nghiên cứu khác trên thế giới như của Kumar M. (tỷ số nam/nữ là 60/19), Park J. (tỷ số nam/nữ là 52/30)[11,12]. Mối liên quan giữa giới tính và bệnh gan do HBV gây ra đã được thừa nhận và lý giải bởi tác giả Liu W.C. (2014) thông qua cơ chế sinh học phân tử về mối liên quan giữa hormon sinh dục nam và diễn biến bệnh gan[13]. Vùng Enh I của bộ gen HBV có vùng đáp ứng với androgen AREs (adrogen responsive element), khi được kích hoạt bởi androgen sẽ tăng hoạt động phiên mã và dịch mã của HBV, đồng thời kích hoạt đáp ứng của tế bào lympho T và làm biểu hiện một số gen sinh ung thư. Ngược lại, estrogen sau khi gắn vào cảm thụ thể ER (ER - estrogen receptor) lại ức chế hoạt động của Enh I. Estrogen còn gây ức chế tác dụng của IL-6, một cytokin viêm liên quan đến bệnh gan hoạt tính và HCC. Mặt khác, các thụ thể estradiol và estrogen có tác dụng bảo vệ tế bào gan từ tổn thương do viêm, chết tế bào theo chương trình và sự oxy hóa quá mức. Bên cạnh đó, nam giới thường có nhiều hành vi nguy cơ lây nhiễm HBV cùng xu hướng tiếp cận các dịch vụ y tế ở giai đoạn muộn hoặc không thường xuyên. Tất cả các cơ chế trên giải thích vì sao bệnh gan mạn tiến triển và HCC xuất hiện nhiều hơn ở phái nam và nhiều hơn ở phụ nữ sau mãn kinh.

Nhóm BN AHB thường nhập viện sớm hơn trong vòng tuần đầu tiên từ lúc khởi phát triệu chứng. Điều này có thể giải thích do VGVR B cấp là hậu quả của hoạt động thải trừ miễn dịch mạnh mẽ. Vì thế, các triệu chứng giai đoạn khởi phát và toàn phát như sốt, hội chứng giả cúm, mệt mỏi, chán ăn, vàng da... cũng thường rầm rộ hơn các đợt bùng phát VGVR B mạn, khiến BN VGVR B cấp có khuynh hướng đến khám và nhập viện sớm hơn.

Về đặc điểm cận lâm sàng

So với nhóm CHB-AE, BN AHB có tình trạng viêm gan nặng hơn, đặc trưng bởi nồng độ ALT tăng cao hơn do VGVR B cấp có hoạt tính thải trừ miễn dịch mạnh mẽ và hiệu quả hơn đợt bùng phát VGVR B mạn, dẫn đến hậu quả phá hủy tế bào gan mang HBV một cách mạnh mẽ và triệt để, gây tăng men gan nhiều và nhanh hơn. Các xét nghiệm đánh giá mức độ suy chức năng gan như tiểu cầu, TQ và albumin máu giảm thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm CHB-AE thể hiện tình trạng bệnh gan mạn tính. Tương tự, các dấu hiệu xơ hóa gan trên siêu âm bụng như gan thô, lách to, dịch màng bụng có tỷ lệ cao hơn ở nhóm CHB-AE thể hiện tình trạng bệnh gan mạn tiến triển.

Xét nghiệm AFP chỉ được thực hiện ở 265 BN (69 CHB-AE và 196 AHB) cho thấy nhóm CHB-AE có AFP cao hơn nhóm AHB. AFP là một chất chỉ điểm khối u để chẩn đoán và theo dõi HCC cũng có thể tăng cao không đặc hiệu trong một số tình trạng như xơ gan hoặc viêm gan. Nguyên nhân làm tăng AFP trong viêm gan được cho là có liên quan đến quá trình tái tạo tế bào gan đang diễn ra để đáp ứng sự viêm hoại tử tế bào gan do HBV. Phản ứng viêm hoại tử liên tiếp xảy ra trên nền cấu trúc tế bào gan đã thay đổi từ trước (như hóa sợi và xơ gan, loạn sản tế bào gan) có thể dẫn đến kích thích và tiết AFP ở BN VGVR B mạn luôn ở mức cao hơn bình thường. Vì lý do này mà chúng ta thường thấy AFP tăng nhiều trong VGVR B mạn.

Giá trị S/CO của anti-HBc IgM cao hơn có ý nghĩa ở nhóm AHB, trong khi nồng độ HBV DNA cao hơn có ý nghĩa ở nhóm CHB-AE. Kết quả này tương đồng với hầu hết các nghiên cứu đã thực hiện trước đây tại Việt Nam (anti-HBc IgM: 0,6 so với

19,1 S/CO, p < 0,001 - HBV DNA: 3,9 so với 4,7 log copy/ml, p = 0,002)[9], Hàn Quốc (anti-HBc IgM: 6 ± 6,9 S/CO so với 22,3 ± 7,1 S/CO, p < 0,001 - HBV DNA: 4,5 ± 1,6 so với 6,7 ± 71,4 log10 IU/ml, p < 0,001)11 và Ấn Độ (anti-HBc IgM: 10,48 ± 4,75 so với 21,4 ± 10,78 S/CO, p < 0,001 - HBV DNA: 119724 ± 212067 so với 1200572 ± 2158873 IU/ml, p = 0,001)[14].

Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ HBeAg (+) không có sự khác biệt giữa hai nhóm AHB và CHB-AE. Điều này tương đồng với hầu hết các nghiên cứu trước đây trên thế giới. Tuy nhiên, những trường hợp có HBeAg (+), giá trị S/CO của HBeAg thấp hơn thường thấy ở những BN bị nhiễm HBV cấp tính. Nếu áp dụng ngưỡng cắt HBeAg ≥ 20 S/CO để gợi ý CHB-AE có anti-HBc IgM(+) như kết quả nghiên cứu của tác giả Han tại Trung Quốc (2006) thì chúng tôi tính toán được độ nhạy là 88,9%, độ đặc hiệu là 48,6%, giá trị tiên đoán dương 51,9% và giá trị tiên đoán âm là 87,5%, không cao[15]. Mặc dù ở nhóm CHB-AE có anti-HBc IgM(+) phân bố ưu thế ở nhóm HBeAg ≥ 20 S/CO nhưng tỷ lệ này ở nhóm AHB đã xấp xỉ 50% (37/72). Điều này có thể lý giải là do nghiên cứu của chúng tôi thu nhận mẫu từ cả phòng khám, các BN VGVR B cấp thường đến khám và nhập viện khá sớm trong tuần đầu của bệnh, ở thời điểm này mật độ HBeAg chưa giảm. Ngoài ra, HBeAg cũng bị ảnh hưởng bởi đột biến Precore hay đột biến Basal Core Promotor. Tỷ lệ HBV mang gen đột biến sẽ ảnh hưởng đến sản xuất HBeAg và nồng độ HBeAg trong huyết thanh. Vì vậy, những quần thể nghiên cứu khác nhau với tỷ lệ đột biến khác nhau sẽ cho những kết quả khác nhau.

Về phân tích đa biến các yếu tố giúp phân biệt hai nhóm

Sau khi phân tích đa biến, chỉ có số lượng tiểu cầu (K/uL), AFP (ng/ml) và anti-HBc IgM (S/CO) là những yếu tố độc lập có liên quan đến việc phân biệt hai bệnh cảnh. Với hồi quy binary logistic, phương trình tiên đoán đợt bùng phát VGVR B mạn có anti-HBc IgM(+) được hình thành như đã trình bày trong phần kết quả. Từ đó, với một trường hợp viêm gan lần đầu có anti-HBc IgM(+) trên lâm sàng, bác sĩ có thể kiểm tra các xét nghiệm tiểu cầu (K/uL), AFP (ng/ml) và anti-HBc IgM (S/CO) và thế các giá trị vào mô hình của hàm binary logistic để xem xác suất tiên đoán đợt bùng phát VGVR B mạn của BN. Ví dụ, một BN có kết quả xét nghiệm tiểu cầu 93 K/uL, AFP 20,26 ng/ml và anti-HBc IgM 5,96 S/CO thì xác suất chẩn đoán đợt bùng phát VGVR B mạn có anti-HBc IgM(+) là:

$$E(Y/X) = \frac{e^{(5,622 - 0,017x93 + 0,005x20,26 - 0,241x5,96)}}{1+e^{(5,622 - 0,017x93 + 0,005x20,26 - 0,241x5,96)}} = \frac{2,7}{1+2,7} = 0,94$$

Như vậy, mô hình binary logistic được xây dựng từ nghiên cứu AHBC cho biết xác suất chẩn đoán đợt bùng phát VGVR B mạn có anti-HBc IgM(+) ở BN này là 94%. Nhưng đây chỉ là xác suất chẩn đoán được dự đoán và dự đoán này có khả năng đúng 94,9%.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát 119 trường hợp CHB-AE và 491 trường hợp AHB tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, chúng tôi rút ra các kết luận như sau:

Độ tuổi mắc AHB đa phần là thanh niên. Trên 80% số BN CHB-AE tập trung ở nhóm trung niên từ 30 tuổi trở lên. Đa số BN nhập viện trong vòng 2 tuần từ khi khởi bệnh. VGVR B cấp thường nhập viện sớm trong tuần đầu tiên.

Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa, huyết thanh VGVR B và HBV DNA hầu như đều có sự khác biệt có ý nghĩa trong hai bệnh cảnh khi phân tích đơn biến. Tuy nhiên, sau khi phân tích đa biến, chỉ có số lượng tiểu cầu (K/uL), AFP (ng/ml) và anti-HBc IgM (S/CO) là những yếu tố độc lập có liên quan đến việc phân biệt đợt bùng phát VGVR B mạn có anti-HBc IgM(+) và VGVR B cấp.

Nghiên cứu xây dựng được phương trình tiên đoán đợt bùng phát VGVR B mạn có anti-HBc IgM(+) như sau:

$$log_e[\frac{P(Y=1)}{P(Y=0)}] = 5,622 - 0,017.x_1 + 0,005.x_2 - 0,241.x_3$$

Trong đó, x1: tiểu cầu (K/uL), x2: AFP (ng/ml), x3: anti-HBc IgM (S/CO). Với tỷ lệ dự đoán chính xác của toàn bộ mô hình là 94,9%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization, World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Global Hepatitis Report, 2017.; 2017.
2. Bộ Y tế. Quyết định 4531/QĐ-BYT 2021. Kế hoạch phòng chống bệnh viêm gan virus giai đoạn 2021-2025. Published online 2021.
3. Jefferies M, Rauff B, Rashid H, Lam T, Rafiq S. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. WJCC. 2018;6(13):589-599. doi:10.12998/wjcc.v6.i13.589.
4. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology. 1987;92(6):1844-1850. doi:10.1016/0016-5085(87)90614-7.
5. Oketani M, Uto H, Ido A, Tsubouchi H. Management of hepatitis B virus-related acute liver failure. Clin J Gastroenterol. 2014;7(1):19-26. doi:10.1007/s12328-013-0447-1.
6. Papaevangelou G, Roumeliotou-Karayannis A, Tassopoulos N, Stathopoulou P. Diagnostic value of anti-HBc IgM in high hbv prevalence areas. J Med Virol. 1984;13(4):393-399. doi:10.1002/jmv.1890130411.
7. Tassopoulos NC, Papaptheodoridis GV, Kalantzakis Y, et al. Differential diagnosis of acute HBsAg positive hepatitis using IgM anti-HBc by a rapid, fully automated microparticle enzyme immunoassay. Journal of Hepatology. 1997;26(1):14-19. doi:10.1016/S0168-8278(97)80003-7.
8. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan virus B. Published online 2019.
9. Bùi Trọng Hợp. Vai trò của các thông số sinh học trong phân biệt viêm gan siêu vi B cấp và đợt bùng phát viêm gan siêu vi B mạn. Luận án chuyên khoa cấp II. Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh; 2012.
10. Huang YW, Lin CL, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Higher cut-off index value of immunoglobulin M antibody to hepatitis B core antigen in Taiwanese patients with hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21(5):859-862. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04280.x.
11. Park JW. Differentiation of acute and chronic hepatitis B in IgM anti-HBc positive patients. WJG. 2015;21(13):3953. doi:10.3748/wjg.v21.i13.3953.
12. Kumar M, Jain S, Sharma BC, Sarin SK. Differentiating Acute Hepatitis B from the First Episode of Symptomatic Exacerbation of Chronic Hepatitis B. Digestive Diseases and Sciences. 2006;51(3):6.
13. Liu WC, Liu QY. Molecular mechanisms of gender disparity in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6252-6261. doi:10.3748/wjg.v20.i20.6252.
14. Thanage R, Rathi P, Pawar V, et al. Factors Differentiating Acute Hepatitis B from Acute Exacerbation of Chronic Hepatitis B in Prospective-retrospective Cohort. :5.
15. Han Y, Tang Q, Zhu W, Zhang X, You L. Clinical, biochemical, immunological and virological profiles of, and differential diagnosis between, patients with acute hepatitis B and chronic hepatitis B with acute flare. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2008;23(11):1728-1733. doi:10.1111/j.1440-1746.2008.05600.x

DIFFERENTIATION OF ACUTE EXACERBATIONS OF CHRONIC HEPATITIS B AND ACUTE HEPATITIS B IN ANTI-HBc IgM POSITIVE PATIENTS AT HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES

Background: Acute exacerbations of chronic hepatitis B (CHB-AE) are common in endemic areas and difficult to distinguish from acute hepatitis B (AHB) in anti-HBc IgM-positive patients with prior HBV history infection is unknown.

Objectives: To identify the factors that differentiate AHB from CHB-AE in anti-HBc IgM-positive patients.

Methods: A retrospective and prospective analysis of record was conducted for patients who presented with clinical features of acute hepatitis along with IgM antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc IgM) positive at Hospital for Tropical Diseases (HTD) from January 2018 to September 2022. Diagnostic confirmed based on HBsAg loss after 6 months. Multivariates logistic regression was done to identify the factors that differentiated these two features.

Results: A total of 610 patients were enrolled and divided into two groups: AHB (n = 491) and CHB-AE (n = 119). The level of platelet, TQ, ALT, albumin and the value of S/CO ratio for anti-HBc IgM were significantly lower in the CHB-AE group compared to the AHB group. In contrast, age, the level of AFP, the value of S/CO ratio for HBeAg and HBV DNA had higher levels in the CHB-AE group. The multivariate analysis demonstrated that the level of platelet, AFP and the S/CO ratio of anti-HBc IgM were meaningful factors.

Conclusions: Anti-HBc IgM should be included concurrently with the test of liver fibrosis such as the level of platelet and AFP to predict patients with CHB-AE.

Key words: Differential diagnosis; acute hepatitis B; acute exacerbation of chronic hepatitis B; hepatitis B virus; anti-HBc IgM; AHB; CHB-AE.