

ĐÁNH GIÁ CHỈ SỐ HBcrAg Ở NGƯỜI BỆNH VIÊM GAN VIRUS B MẠN TÍNH ĐANG ĐIỀU TRỊ THUỐC NUCLEOT(S)IDE ANALOGUES (NAs) TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI TRUNG ƯƠNG

Phạm Thị Thu Hương¹, Lê Nguyễn Minh Hoa², Nguyễn Thị Vân Hà²,
Vũ Thị Thu Hương², Phạm Ngọc Thạch²

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm chỉ số HBcrAg ở người bệnh viêm gan virus B mạn tính đang điều trị thuốc Nucleot(s)ide Analogues (NAs) có kết quả xét nghiệm đo tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện hoặc không phát hiện được và xác định hệ số tương quan giữa HBcrAg với các dấu ấn khác. Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 11/2022 đến tháng 10/2023 tại Khoa Khám bệnh và Điều trị ngoại trú cơ sở Giải Phóng, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Phương pháp: Mô tả cắt ngang.

Kết quả và kết luận: Nghiên cứu gồm 225 người bệnh viêm gan virus B mạn tính (CHB) đang điều trị thuốc nucleos(t)ide từ 2 - 4 năm đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu. Trung vị nồng độ HBcrAg trong huyết thanh là 4,2 logU/ml. Tỷ lệ HBcrAg ≥ 3 là 76,4%, chiếm khoảng 3/4. Nồng độ HBcrAg có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo nồng độ HBsAg ($p < 0,001$) và theo HBeAg ($p < 0,001$). Nồng độ HBcrAg có tương quan thuận với nồng độ HBsAg ($r = 0,337$, $p < 0,001$) bất kể tình trạng HBeAg như thế nào. Tuy nhiên, nồng độ HBcrAg chỉ có tương quan thuận với nồng độ HBsAg ở nhóm HBcrAg ≥ 3 log U/ml ($r = 0,32$, $p < 0,001$) và nhóm HBsAg > 1000 IU/ml ($r = 0,272$, $p = 0,006$). Ở nhóm số lượng tiêu cầu giảm, nồng độ HBcrAg và số lượng tiêu cầu có tương quan nghịch ở mức vừa ($r = -0,597$, $p = 0,031$).

Từ khóa: HBV, HBV DNA, nucleot(s)ide Analogues (NAs), HBcrAg, HBsAg định lượng.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, bệnh viêm gan virus B do virus viêm gan B (Hepatitis B virus: HBV) vẫn là một bệnh truyền nhiễm phổ biến đang được quan tâm trên thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2019, ước tính toàn cầu có khoảng 296 triệu người mắc viêm gan B mạn (Chronic Hepatitis B: CHB), trong đó đa số có nguy cơ hình thành bệnh xơ gan và/hoặc ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). HBV đã gây tử vong cho khoảng 820.000 người trên toàn cầu¹. Do đó, việc theo dõi và quản lý điều trị viêm gan virus B là rất quan trọng để làm giảm các biến chứng và giảm gánh nặng bệnh tật. Cho đến nay, xét nghiệm đo tải lượng virus HBV DNA vẫn là một công cụ tốt để theo dõi việc nhân lên

của virus trong cơ thể, tuy nhiên dấu ấn lại bị giảm nhanh chóng, thậm chí mất đi khi người bệnh được điều trị thuốc kháng virus, nên ở những bệnh nhân điều trị thuốc kháng virus dài ngày xét nghiệm này không còn tin cậy nữa. HBcrAg là một dấu ấn sinh học mới của HBV, có tên đầy đủ là Hepatitis B core-related antigen, được báo cáo đầu tiên vào năm 2002, do 3 loại kháng nguyên gồm kháng nguyên vỏ HBeAg, kháng nguyên lõi virus HBcAg và protein tiền nhân p22cr của virus viêm gan B tổng hợp thành². Nó có tương quan tốt với cccDNA, HBV DNA, HBsAg của HBV³. Hiện nay, tại Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về dấu ấn này, nhưng rất ít nghiên cứu về HBcrAg mà HBV DNA tại thời điểm chọn mẫu dưới ngưỡng phát hiện hoặc không phát hiện được. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: Mô tả đặc điểm chỉ số HBcrAg ở người bệnh viêm gan virus B mạn tính đang điều trị thuốc Nucleot(s)ide Analogues (NAs) có kết quả xét nghiệm đo tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện hoặc không phát hiện được và xác định hệ số tương quan giữa HBcrAg với các chỉ số xét nghiệm khác tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: 225 người bệnh chẩn đoán viêm gan virus B mạn đang được điều trị thuốc kháng

⁽¹⁾ Bệnh viện Bạch Mai

⁽²⁾ Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Ngày nhận bài: 23/8/2022

Ngày phản biện xong: 12/9/2023

Ngày duyệt đăng: 15/9/2023

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Phạm Thị Thu Hương, Bệnh viện Bạch Mai

Điện thoại: 0986888505

E-mail: mlt2130026@studenthuph.edu.vn



virus tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương đủ tiêu chuẩn đã được tuyển chọn vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Người bệnh CHB đang điều trị thuốc NAs là từ 2 - 4 năm.
- Kết quả xét nghiệm đo tải lượng HBV - DNA: Không phát hiện được hoặc dưới ngưỡng phát hiện.
- Độ tuổi ≥ 18 .

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có đồng nhiễm viêm gan virus C, HIV, có xơ gan.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

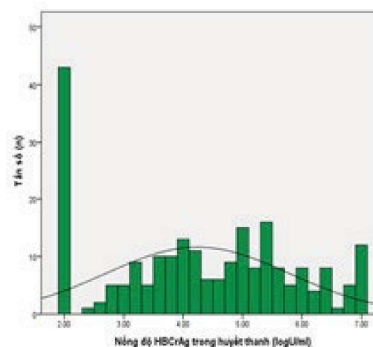
Thu thập và xử lý số liệu: Số liệu đã được thu thập thông qua qua phần mềm LIS và bệnh án của người bệnh mắc viêm gan B được lưu trữ tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 16.0, sử dụng các thuật toán phù hợp.

KẾT QUẢ

Đặc điểm của HBcrAg trong nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm nồng độ HBcrAg trong nghiên cứu (n = 225)

Đặc điểm	Nhóm	n	Tỷ lệ (%)	Trung vị
Nồng độ HBcrAg (logU/ml)	≥ 3	172	76,4	4,2
	< 3	53	23,6	



Biểu đồ 1. Phân bố nồng độ HBcrAg trong mẫu nghiên cứu (n = 225)

Nhận xét: Quan sát biểu đồ Histogram, ta thấy nồng độ HBcrAg trong huyết thanh của nghiên cứu có phân bố không chuẩn. Trung vị nồng độ HBcrAg là 4,2 logU/ml. Tỷ lệ HBcrAg ≥ 3 là 76,4%, chiếm 3/4.

Bảng 2. Đặc điểm chỉ số HBcrAg theo các chỉ số xét nghiệm khác (n = 225)

Đặc điểm		Tần số (n)	Trung vị HBcrAg (logU/ml)	p
AST	Bình thường	208	4,2	0,543
	Tăng	17	4,8	
ALT	Bình thường	205	4,10	0,060
	Tăng	20	5,15	
GGT	Bình thường	191	4,20	0,427
	Tăng	34	4,75	
AFP	Bình thường	222	4,2	0,237
	Tăng	3	2,0	
Billirubin TP	Bình thường	205	4,30	0,054
	Tăng	20	3,75	
Tiểu cầu	Bình thường	212	4,20	0,991
	Tăng	13	4,50	
HBsAg IU/mL	< 100	46	3,35	$< 0,001$
	100 - 1000	80	3,95	
	> 1000	99	5,00	

Đặc điểm		Tần số (n)	Trung vị HBcrAg (logU/ml)	p
HBeAg	Âm	144	3,55	< 0,001
	Dương	81	5,60	

Nhận xét: Nồng độ HBcrAg theo các nhóm HBeAg và các nhóm HBsAg khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Nồng độ HBcrAg ở nhóm HBeAg dương tính có trung vị 5,60 (logU/ml) cao hơn ở nhóm HBeAg âm tính.

Nồng độ HBcrAg cao nhất ở nhóm HBsAg > 1000 IU/ml với trung vị là 5,0 (logU/ml) và thấp nhất ở nhóm HBsAg < 100 IU/ml với trung vị là 3,35 (logU/ml). Mặt khác, nghiên cứu cũng cho thấy nồng độ HBcrAg trong huyết thanh khác biệt không có ý nghĩa ở các nhóm phân bố theo dấu ấn sinh học AST, ALT, GGT, AFP, Billirubin toàn phần, số lượng tiểu cầu và hình ảnh siêu âm.

Tương quan giữa HBcrAg với các chỉ số xét nghiệm khác

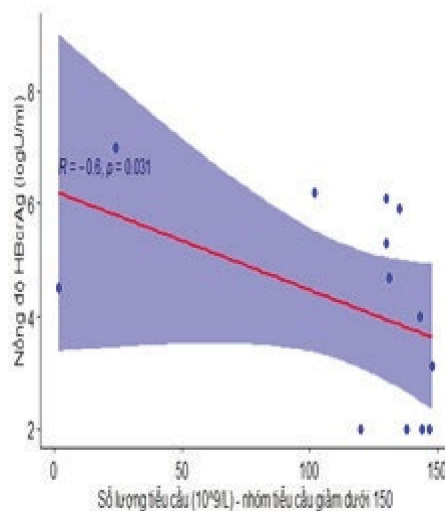
Bảng 3. Tương quan giữa HBcrAg với các chỉ số sinh hóa

Dấu ấn	r (Spearman)	p
AST	0,067	0,318
ALT	0,072	0,285
GGT	-0,025	0,714
AFP	0,109	0,102
Billirubin TP	-0,074	0,271

Bảng 4. Tương quan giữa HBcrAg với số lượng tiểu cầu

Tiểu cầu	r (Spearman)	p
Bình thường (n = 212)	0,205	0,003
Giảm (n = 13)	-0,597	0,031
Chung (n = 225)	0,179	0,007

Nhận xét: Không có tương quan giữa nồng độ HBcrAg với các chỉ số sinh hóa.



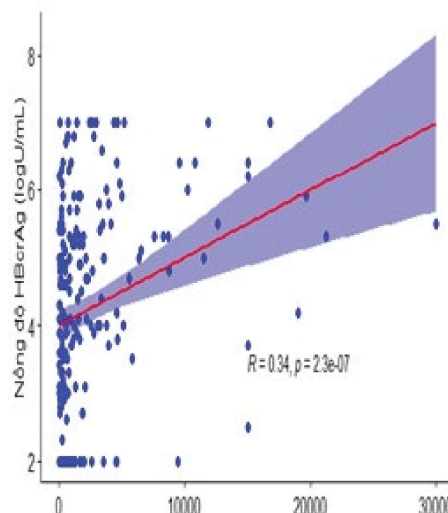
Biểu đồ 2. Tương quan giữa nồng độ HBcrAg với nhóm tiểu cầu giảm

Nhận xét: Nồng độ HBcrAg có tương quan yếu với số lượng tiểu cầu ($r = 0,179, p = 0,007$). Đặc biệt, mối tương quan này có cả ở nhóm tiểu cầu bình thường và tiểu cầu giảm. Ở nhóm tiểu cầu bình thường, nồng độ HBcrAg có tương quan thuận và yếu ($r = 0,205, p = 0,003$). Còn ở nhóm tiểu cầu giảm, nồng độ HBcrAg có tương quan nghịch ở mức trung bình với số lượng tiểu cầu ($r = -0,579, p = 0,031$).



Bảng 5. Tương quan giữa HBcrAg với HBsAg

Nhóm	r (Spearman)	p
HbsAg < 100 (n = 46)	0,154	0,308
HBsAg 100 - 1000 (n = 80)	-0,006	0,955
HBsAg > 1000 (n = 99)	0,272	0,006
HBeAg âm (n = 144)	0,262	0,002
HBeAg dương (n = 81)	0,227	0,041
HBsAg chung (n = 225)	0,34	< 0,001



Biểu đồ 3. Tương quan giữa nồng độ HBcrAg với nồng độ HBsAg

Bảng 6. Tương quan giữa HBcrAg với HBsAg theo các mức HBcrAg

Nhóm	r (Spearman)	p
HBcrAg < 3 (n = 53)	0,009	0,95
HBcrAg ≥ 3 (n = 172)	0,32	< 0,001
HBcrAg chung (n = 225)	0,34	< 0,001

Nhận xét: Nồng độ HBcrAg có tương quan thuận với nồng độ HBsAg ($r = 0,34, p < 0,001$) ở cả nhóm HBeAg dương tính ($r = 0,227, p = 0,041$) và HBeAg âm tính ($r = 0,262, p = 0,002$). Tuy nhiên, nồng độ HBcrAg và nồng độ HBsAg chỉ có tương quan thuận với nhau ở nhóm HBcrAg ≥ 3 log U/ml ($r = 0,32, p < 0,001$) và nhóm HBsAg > 1000 IU/ml ($r = 0,272, p = 0,006$).

BÀN LUẬN

Về đặc điểm của HBcrAg trong nghiên cứu

Nghiên cứu gồm 225 người bệnh viêm gan B mạn tính có thời gian điều trị thuốc NAs từ 2 - 4 năm, có kết quả xét nghiệm đo tải lượng virus HBV DNA là không phát hiện được hoặc dưới ngưỡng phát hiện. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ người bệnh có nồng độ HBcrAg ≥ 3 là 76,4, chiếm 3/4. Nồng độ HBcrAg ở nhóm HBeAg dương tính là 5,6 logU/ml cao hơn có ý nghĩa ($p < 0,001$) so với nhóm HBeAg âm tính (3,55 logU/ml). HBeAg phản ánh hoạt động nhân lên của HBV và mức độ bệnh. Kết quả HBeAg dương tính cho thấy HBV đang nhân bản mạnh mẽ trong tế bào gan và bệnh đang ở giai

đoạn nguy hiểm. Vì vậy, nồng độ HBcrAg ở nhóm HBeAg dương tính cao hơn nhóm âm tính, chứng tỏ nồng độ HBcrAg trong máu có thể phản ánh chính xác hoạt động của HBV trong tế bào gan cũng như mức độ bệnh, từ đó đánh giá được hiệu quả của quá trình điều trị. Kết quả này khá tương đồng với kết quả của các nghiên cứu trước đó⁴.

Ngoài ra, nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của nồng độ HBcrAg theo các mức nồng độ HBsAg ($p < 0,001$). Nồng độ HBcrAg giảm tương ứng theo sự giảm của các mức HBsAg định lượng. Nghiên cứu trước đó cũng cho kết quả tương tự⁵. Định lượng HBsAg đang là một xét nghiệm tin cậy trong theo dõi điều trị HBV. Do đó, nồng độ

HBcrAg giảm tương ứng theo sự giảm của các mức HBsAg định lượng cho thấy HBcrAg có thể hỗ trợ cho HBsAg trong việc theo dõi điều trị cho người bệnh CHB.

Mặt khác, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ HBcrAg không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các nhóm AST, ALT, GGT, AFP, bilirubin toàn phần và số lượng tiểu cầu. Kết quả này cũng khá tương đồng với các nghiên cứu trước đó⁴. Điều này có thể do các chỉ số AST, ALT, GGT, AFP, bilirubin toàn phần, số lượng tiểu cầu chỉ phản ánh các tổn thương và chức năng của gan chứ không phản ánh được sự nhân lên của virus trong gan.

Về tương quan giữa HBcrAg với các chỉ số xét nghiệm khác

Khi điều trị HBV bằng các thuốc kháng virus loại NAs làm giảm nồng độ HBV DNA một cách nhanh chóng (thường sau khoảng 3 tháng điều trị) nhưng các nguyên liệu tổng hợp virus vẫn không ngừng được sản xuất, nên việc giảm nồng độ hay mất HBV DNA trong máu không cho thấy tình trạng ức chế virus⁶. Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên các người bệnh mắc CHB đã được điều trị bằng thuốc NAs có kết quả đo tải lượng HBV DNA là không phát hiện được hoặc dưới ngưỡng phát hiện. Tuy nhiên, vẫn có 76,4% người bệnh có nồng độ HBcrAg ≥ 3 (chiếm 3/4). Như vậy, HBcrAg có tương quan tốt với cccDNA của HBV hơn HBV DNA. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu trước đó³.

Một trong những biến chứng nguy hiểm của CHB là gây ra tình trạng xơ gan. Mặt khác, xơ gan gây giảm số lượng tiểu cầu trong máu⁷. Nghiên cứu đã chỉ ra nồng độ HBcrAg có tương quan nghịch với số lượng tiểu cầu ở nhóm tiểu cầu giảm với $r = -0,579$, $p = 0,031$. Như vậy, HBcrAg có thể có khả năng tiên lượng nguy cơ CHB diễn biến thành xơ gan.

Khi xét tương quan HBcrAg với HBsAg, chúng tôi nhận thấy nồng độ HBcrAg có tương quan thuận với nồng độ HBsAg ($r = 0,34$, $p < 0,001$) bất kể tình trạng HBeAg dương tính hay âm tính (bảng 6). Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự⁸. Tuy nhiên, nồng độ HBcrAg chỉ có tương quan thuận với nồng độ HBsAg ở nhóm HBcrAg $\geq 3 \log U/ml$ ($r = 0,32$, $p < 0,001$) và nhóm HBsAg $> 1000 IU/ml$ ($r = 0,272$, $p = 0,006$). Định lượng HBsAg đã được chứng minh là một xét nghiệm đơn giản, có thể được kết hợp với HBV DNA để phân loại người bệnh trong quá trình diễn biến tự nhiên của HBV và cũng có thể theo dõi hiệu quả quá trình điều trị⁹. Nồng độ HBcrAg có tương quan thuận với nồng độ HBsAg chứng tỏ HBcrAg cũng là một chỉ số tin cậy để đánh giá điều trị bệnh HBV. Hơn nữa, nhóm HBcrAg $\geq 3 \log U/ml$ là nhóm có tương quan tốt với cccDNA của HBV và nhóm HBsAg $> 1000 IU/ml$ là nhóm virus đang hoạt động^{9,10}. Nồng độ HBcrAg chỉ có tương quan thuận với nồng độ HBsAg ở nhóm HBcrAg $\geq 3 \log U/ml$ và nhóm HBsAg $> 1000 IU/ml$, cho thấy HBcrAg có thể phản ánh chính xác hoạt động của HBV trong cơ thể.

KẾT LUẬN

Mặc dù HBV DNA không phát hiện được nhưng có tới 3/4 người bệnh có nồng độ HBcrAg $\geq 3 \log U/ml$. Nồng độ HBcrAg cao hơn có ý nghĩa ở nhóm HBeAg dương tính so với nhóm HBeAg âm tính. Nồng độ HBcrAg chỉ có tương quan thuận với nồng độ HBsAg ở nhóm HBcrAg $\geq 3 \log U/ml$ và nhóm HBsAg $> 1000 IU/ml$. Ở nhóm tiểu cầu giảm, có mối tương quan nghịch giữa nồng độ HBcrAg và số lượng tiểu cầu. Từ các kết quả nghiên cứu này, có thể nói HBcrAg là một chỉ số xét nghiệm hữu ích và tin cậy trong việc theo dõi diễn biến bệnh cũng như theo dõi đáp ứng điều trị với thuốc NAs cho người bệnh CHB.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. report WGH. World health Organization. World Health Organization Factsheets for Chronic Hepatitis B. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>, truy cập ngày 15/12/2022.
2. Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, Yagi S, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load. J Clin Microbiol. 2002;40(2):439-45.



3. Wong DK, Seto WK, Cheung KS, Chong CK, Huang FY, Fung J, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA. *Liver Int.* 2017;37(7):995-1001.
4. Li J, Wu Z, Wang GQ, Zhao H. Hepatitis B core-related antigen reflects viral replication and protein production in chronic hepatitis B patients. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(10):1160-7.
5. Seto WK, Wong DK, Fung J, Huang FY, Liu KS, Lai CL, et al. Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):1173-80.
6. Suk-Fong Lok A. Hepatitis B Treatment: What We Know Now and What Remains to Be Researched. *Hepatol Commun.* 2019;3(1):8-19.
7. Brown RS, Jr. Current Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2019;15(3):155-7.
8. Liao H, Liu Y, Li X, Wang J, Chen X, Zou J, et al. Monitoring of serum HBV RNA, HBcrAg, HBsAg and anti-HBc levels in patients during long-term nucleoside/nucleotide analogue therapy. *Antivir Ther.* 2019;24(2):105-15.
9. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int.* 2014;34 Suppl 1:97-107
10. Testoni B, Lebosse F, Scholtes C, Berby F, Miaglia C, Subic M, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2019;70(4):615-25.

EVALUATION OF HBcrAg IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS TREATED WITH NUCLEOT(S)IDE ANALOGUES (NAs) AT NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES

Objectives: To describe some characteristics of HBcrAg in chronic hepatitis B patients treated with Nucleot(s)ide Analogues (NAs) with HBV DNA quantitative test results below the detection threshold or undetectable and to determine the correlation coefficient between HBcrAg and other biomarkers. Our study was conducted from November 2022 to August 2023 at the Outpatient Department of Giai Phong campus, National Hospital for Tropical Diseases.

Methods: Cross - sectional descriptive study.

Results and conclusions: 225 patients with chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues intake for 2 - 4 years were eligible. The median HBcrAg concentration was 4.2 logU/ml. The rate of HBcrAg ≥ 3 was 76.4% that accounted for 3/4 of the study population. HBcrAg concentration had a statistically significant difference according to HBsAg concentration ($p < 0.001$) and HBeAg ($p < 0.001$). HBcrAg concentration had positive correlated with HBsAg concentration ($r = 0.337$, $p < 0.001$) regardless of HBeAg status. However, HBcrAg concentration was only positively correlated with HBsAg concentration in the HBcrAg ≥ 3 log U/ml group ($r = 0.32$, $p < 0.001$) and the HBsAg > 1000 IU/ml group ($r = 0.272$, $p = 0.006$). In the group of decreased platelet count, HBcrAg concentration correlated with platelet count in a moderate negative ($r = -0.597$, $p = 0.031$).

Key words: HBV, HBV DNA, nucleot(s)ide Analogues (NAs), HBcrAg, HBsAg quantification.