

KHẢO SÁT BAN ĐẦU NỒNG ĐỘ HBcrAg Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN TÍNH ĐANG ĐIỀU TRỊ THUỐC KHÁNG VIRUS nucleos(t)ide

Vũ Thị Thu Hương¹, Phạm Thị Hồng¹, Đinh Văn Huy¹, Phạm Ngọc Thạch¹

TÓM TẮT

Nhiễm virus viêm gan B (HBV) vẫn là vấn đề quan tâm toàn cầu do tính phổ biến và những biến chứng nguy hiểm của nó. Việc điều trị cho bệnh nhân viêm gan virus B mạn sẽ giúp ức chế virus, giảm các biến chứng xơ gan, ung thư tế bào gan cũng như giảm tỷ lệ tử vong do HBV. Tuy nhiên quá trình điều trị này cần thời gian dài và theo dõi đánh giá liên tục các dấu ấn như HBV DNA, HBeAg, HBsAg. Dấu ấn mới HBcrAg trong các nghiên cứu gần đây đã cho thấy tính ưu việt trong theo dõi điều trị và đánh giá ngưng điều trị ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính.

Mục tiêu: Khảo sát hàm lượng HBcrAg ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính đang điều trị thuốc kháng virus nucleotide có kết quả định lượng HBsAg dưới 80 UI/ml. nghiên cứu từ tháng 01 đến tháng 6 năm 2021 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: Có 92 bệnh nhân viêm gan B mạn tính đang điều trị thuốc nucleos(t)ide từ 3 - 5 năm đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu với tỷ lệ nữ chiếm 65,2% và độ tuổi trung bình là $45,1 \pm 14,9$ tuổi. Bệnh nhân có HBeAg (+) chiếm 3,3%. Gần 3/4 bệnh nhân có nồng độ HBsAg siêu nhạy < 20 UI/ml, trong đó có 25,2% bệnh nhân có HBsAg âm tính. Ngược lại, số bệnh nhân có nồng độ HBcrAg > 3 log UI/ml chiếm 3/4 mặc dù có nồng độ HBV DNA không đếm được.

Từ khóa: HBV, nucleos(t)ide, HbcrAg.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cho đến nay, nhiễm HBV vẫn là một vấn đề y tế cần được đặc biệt quan tâm do tỷ lệ người nhiễm cao và hậu quả lâu dài của bệnh. Việc phát hiện sớm và điều trị các thuốc đồng đẳng nucleos(t)ide đã ngăn chặn được biến chứng xơ gan và giảm tỷ lệ xuất hiện ung thư tế bào gan. Tuy nhiên thời gian điều trị cần kéo dài thậm chí suốt đời. Đánh giá đáp ứng điều trị với các thuốc nucleos(t)ide, đặc biệt xác định thời điểm dừng thuốc là vô cùng

quan trọng. Hiện nay, các dấu ấn HBeAg, nồng độ HBV DNA, định lượng HBsAg huyết thanh đang được dùng để theo dõi đáp ứng điều trị viêm gan virus B. Tuy nhiên, các dấu ấn này không theo dõi đầy đủ được đáp ứng kéo dài sau khi ngừng điều trị. HBcrAg được báo cáo đầu tiên năm 2002, bao gồm ba protein được mã hóa bởi vùng tiền nhân/ nhân bao gồm HBeAg, kháng nguyên lõi HBV (HBcAg) và một protein tiền nhân 22 kDa (p22cr). Nồng độ HBcrAg trong huyết thanh liên quan mật thiết với nồng độ HBV DNA, HBsAg và đặc biệt là nồng độ cccDNA trong tế bào gan. Hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu về dấu ấn này, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: *Khảo sát hàm lượng HBcrAg ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính đang điều trị thuốc kháng virus nucleotide có kết quả định lượng HBsAg dưới 80 UI/ml.*

1. Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Ngày nhận bài: 15/02/2022

Ngày phân biên xong: 20/02/2022

Ngày duyệt đăng: 25/02/2022

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: BSCKII. Vũ Thị Thu Hương, Trưởng khoa Khám bệnh và điều trị ngoại trú cơ sở Giải Phóng, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương
Điện thoại: 0989056106. E-mail: huongvu13@gmail.com

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: 92 bệnh nhân viêm gan B mạn tính đang điều trị và theo dõi tại Khoa Khám bệnh Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương đủ tiêu chuẩn đã được thu tuyển vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân viêm gan B mạn tính đang điều trị thuốc kháng virus.

Có xét nghiệm tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện.

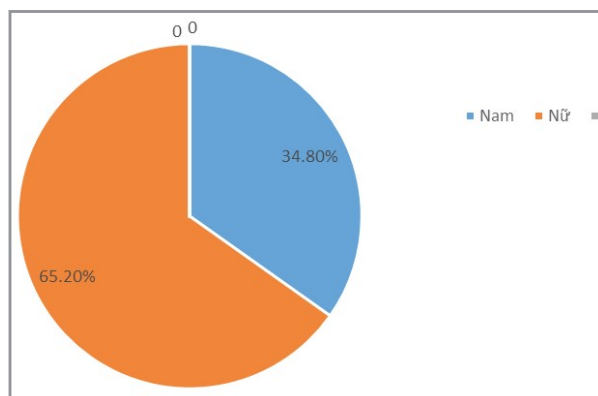
Có định lượng HBsAg ≤ 80 UI/ml.

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

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thu thập và xử lý số liệu: Thu thập dựa theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 20 với các thuật toán phù hợp.

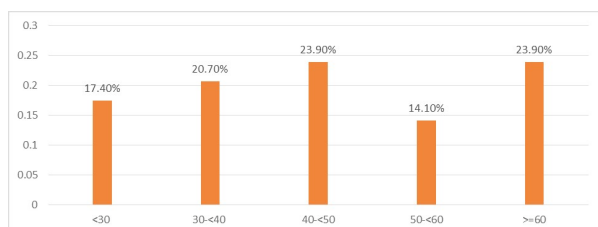
KẾT QUẢ



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân theo giới

1. Nữ chiếm tới 65,2% cao hơn tỷ lệ nam có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

2. Tuổi: Tuổi trung bình: $45,1 \pm 14,9$ (tuổi).



Biểu đồ 2. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

3. Nồng độ HBsAg siêu nhạy (HBsAg-HQ).

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo nồng độ HBsAg- HQ

HBsAg-HQ (UI/ml)	n	%
Âm tính	14	15,2
< 20	52	56,5
20 - 80	26	28,3
Tổng	92	100,0

Có 15,2% bệnh nhân có HBsAg âm tính.

4. Tình trạng HBeAg.

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo HBeAg

HBeAg	n	%
HBeAg (âm tính)	89	96,7
HBeAg (dương tính)	3	3,3
Tổng	92	100,0

Chỉ có 3 bệnh nhân có HBeAg (+) chiếm 3,3%.

5. Nồng độ HBcrAg.

- Nồng độ HBcrAg: $3,6 \pm 1,9$ log UI/ml.

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo nồng độ HBcrAg

HBcrAg (logUI/ml)	n	%
< 3	23	25,0
3 - 4	46	50,0
> 4	23	25,0
Tổng	92	100,0

Trong 92 bệnh nhân, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HBcrAg < 3 và > 4 log UI/ml bằng nhau và chiếm 25%. Một nửa bệnh nhân có: $3 \log \text{UI/ml} \leq \text{HBcrAg} \leq 4 \log \text{UI/ml}$.

6. Kết hợp nồng độ HBcrAg và nồng độ HBsAg.



Bảng 4. Phân bố bệnh nhân theo các mức nồng độ HBcrAg và HBsAg

	HBcrAg < 3		3 ≤		HbcrAg > 4		Tổng
	n	%	n	%	n	%	
HBsAg (UI/ml)							
HBsAg âm tính	4	28,6	7	50,0	3	21,4	14
0 < HbsAg < 20	12	23,1	26	50,0	14	26,9	52
20 ≤ HbsAg ≤ 80	7	26,9	13	50,0	6	23,1	26
p	0,985						

Trong nhóm bệnh nhân viêm gan B đang điều trị với NAs có nồng độ HBsAg nhỏ hơn 80 UI/ml, không có sự khác biệt có ý nghĩa với các nhóm có nồng độ HBcrAg khác nhau. Ở nhóm HBsAg âm tính, có 71,4% bệnh nhân có nồng độ HBcrAg > 3 log UI/ml

BÀN LUẬN

Trong 92 bệnh nhân viêm gan B mạn tính đang điều trị thuốc kháng virus nucleos(t)ide từ 3 đến 5 năm, bệnh nhân nữ chiếm ưu thế với 65,2%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nam giới với $p < 0,05$. Tuổi trung bình là $45,1 \pm 14,9$ (tuổi), trong đó nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 40 đến 50 và trên 60 tuổi. Tác giả Hao Liao và cộng sự khi nghiên cứu 57 bệnh nhân viêm gan B điều trị thuốc nucleos(t)ide lâu dài tại Bệnh viện 302 Beijing Trung Quốc cũng cho kết quả tương tự [1].

Chỉ có 3 bệnh nhân (3,3%) có HBeAg (+), tỷ lệ này thấp hơn rất nhiều so với các nghiên cứu khác. Theo Hao Liao và cộng sự tỷ lệ này là 28,1% [1], theo tác giả Nguyễn Văn Dũng và cộng sự khi nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng virus của bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính điều trị thuốc kháng virus entecavir tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2019, trong 85 bệnh nhân chọn vào nghiên cứu có 49,45% bệnh nhân có HBeAg (+) [2]. Điều này là do nhóm bệnh nhân chọn vào nghiên cứu của chúng tôi đang điều trị thuốc nucleos(t)ide và có nồng độ HBsAg siêu nhạy < 80 UI/ml.

Mặc dù đối tượng lựa chọn vào nghiên cứu là nhóm đang điều trị thuốc NAs với thời gian khá dài (3 - 5 năm) và đều có nồng độ HBV DNA không phát hiện được trong huyết thanh nhưng vẫn có đến 75% bệnh nhân có nồng độ HBcrAg > 3 log UI/ml. Thậm chí trong nhóm HBsAg âm tính cũng có đến 71,4%

bệnh nhân có nồng độ HBcrAg > 3 log UI/ml. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với các tác giả nước ngoài [1, 3, 4] và điều này cho thấy rằng khi điều trị thuốc kháng virus ở bệnh nhân viêm gan B, ngoài theo dõi các dấu ấn như HBV DNA, HBeAg, HBsAg, dấu ấn HBcrAg cũng vô cùng quan trọng trong quá trình theo dõi đánh giá đáp ứng điều trị, đặc biệt là ở những bệnh nhân có HBV DNA không phát hiện được. Theo hướng dẫn của Bộ Y tế, nếu áp dụng tiêu chí dừng thuốc là HBsAg âm tính thì nghiên cứu của chúng tôi có 14 bệnh nhân chiếm 15,2% được dừng thuốc, nếu áp dụng tiêu chí HBcrAg âm tính (< 3 log UI/ml) thì có 25% bệnh nhân được dừng thuốc [5]. Năm 2014, Hiệp hội Gan mật Nhật Bản đã đưa ra khuyến cáo về việc dừng thuốc NAs ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính bằng việc kết hợp nồng độ HBsAg và HBcrAg. Theo khuyến cáo này thì 25% bệnh nhân có nồng độ HBcrAg < 3log UI/ml và HBsAg < 80 UI/ml có nguy cơ tái phát thấp nếu ngừng thuốc, nhóm này có tỷ lệ thành công dự đoán lên đến 80% - 90% [6]. Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế do cỡ mẫu chưa lớn, chưa có thời gian theo dõi cho đối tượng có đủ tiêu chuẩn ngừng thuốc nên cần có nghiên cứu lớn hơn, dài hơn để đưa ra các khuyến cáo hữu ích hơn.

KẾT LUẬN

Bệnh nhân có HBeAg (+) chiếm 3,3%. Gần 3/4 bệnh nhân có nồng độ HBsAg siêu nhạy < 20 UI/ml, trong đó có 25,2% bệnh nhân có HBsAg âm tính. Ngược lại, số bệnh nhân có nồng độ HBcrAg > 3 log UI/ml chiếm 3/4 mặc dù có nồng độ HBV DNA không đếm được.

Đánh giá sự thay đổi nồng độ HBcrAg là rất cần thiết trong quá trình điều trị bệnh nhân viêm gan B mạn tính bằng thuốc nucleos(t)ide.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hao Liao et al, Monitoring of serum HBV RNA, HBcrAg, HBsAg and anti-HBc levels in patients during long-term nucleoside/nucleotide analogue therapy, *Antiviral Therapy* 2018;10.3851/IMP3280.
2. Nguyễn Văn Dũng và cộng sự khi nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng virus của bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính điều trị thuốc kháng virus entecavir tại Bệnh viện Bạch Mai, *Tạp chí Gan mật Việt Nam*, số 40-2019, trang 17.
3. Wang B, Carey I et al. HBsAg and HBcrAg as predictors of HbeAg seroconversion in HbeAg-positive patients treated with nucleos(t)ide analogue. *J Viral hepat* 2018: 10.1111/jvh.12889.
4. Alidjinou EK, Michel C et al. Very slow decline of hepatitis B virus surface antigen and core related antigen in chronic hepatitis B patients successfully treated with nucleos(t)ide analogies. *J Med Virol* 2018: 90:989-993.
5. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan virus B, (Ban hành kèm theo Quyết định số 3310/QĐ-BYT ngày 29 tháng 7 năm 2019 của Bộ trưởng Bộ Y tế).
6. Hướng dẫn của Hiệp hội Gan mật Nhật Bản về quản lý viêm gan B, *Hepatology Research* 2014; 44 (1): 1-58.

A CROSS-SECTIONAL STUDY OF HBCRAG LEVELS IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS RECEIVING NUCLEOS(T)IDE ANTIRETROVIRAL THERAPY

Summary

Background: Hepatitis B virus (HBV) infection is a global public health problem due to its high prevalence and dangerous complications. The treatment in patients with chronic hepatitis B virus will help suppress the virus, reduce the risk of cirrhosis, hepatocellular cancer as well as mortality rate. However, the treatment of HBV requires a long time and continuous monitoring and evaluation of viral biomarkers such as HBV DNA, HBeAg, HBsAg. The new biomarker HBcrAg in recent studies has shown superiority in treatment monitoring and discontinuation assessment in patients with chronic hepatitis B.

Objectives: To describe HBcrAg level in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogues with HBsAg level below 80UI/ml. Time and location: from January to June 2021 at the Outpatient Department of Gai Phong, National Hospital for Tropical Diseases.

Methods: A cross-sectional study.

Results and conclusions: 92 patients with chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogues for 3-5 years were eligible to enrol in the study with 65.2% of females and an average age of 45.1 years. ± 14.9 (age). Patients with HBeAg (+) accounted for 3.3%. Nearly 3/4 patients had a very low HBsAg level of < 20 UI/ml, of which 25.2% were HBsAg negative. In contrast, 3/4 patients had the HBcrAg levels > 3 log UI/ml despite uncountable HBV DNA levels.

Keywords: *HBV, nucleos(t)ide, HBcrAg.*