

TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ HBcrAg VỚI TẢI LƯỢNG HBV-DNA HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VI RÚT B MẠN TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Vũ Hồng Vân¹, Lê Thị Huyền¹, Trương Thái Phương², Nguyễn Văn Dũng³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tương quan nồng độ HBcrAg với tải lượng HBV-DNA huyết thanh ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, 258 bệnh nhân nhiễm HBV mạn đến khám và theo dõi tại Trung tâm Bệnh nhiệt đới Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2020 đến tháng 7/2021.

Kết quả và kết luận: Nồng độ HbcrAg có tương quan tuyến tính đồng biến với tải lượng vi rút HBV-DNA huyết thanh ở mức độ trung bình ($r = 0,556$; $p = 0,000$), bất kể tình trạng HBeAg như thế nào, bất kể ở nhóm nồng độ HbcrAg $\geq 3 \log U/ml$ hay nồng độ HBcrAg $< 3 \log U/ml$. Tương quan giữa nồng độ HBcrAg với tải lượng HBV-DNA không chỉ xảy ra ở những bệnh nhân HBV mạn chưa điều trị thuốc kháng vi rút mà còn ở cả bệnh nhân điều trị thuốc kháng vi rút. Đặc biệt, mối tương quan rất mạnh trong giai đoạn EPCI (HBeAg-positive chronic infection) ở những bệnh nhân HBV diễn biến tự nhiên và trong nhóm tải lượng HBV-DNA cao $\geq 5 \log \text{copies/ml}$.

Từ khóa: Kháng nguyên liên quan đến lõi của vi rút viêm gan B (HBcrAg), tải lượng HBV-DNA huyết thanh, viêm gan vi rút B mạn.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, nhiễm vi rút viêm gan B (Hepatitis B virus: HBV) vẫn là một bệnh truyền nhiễm phổ biến đang được quan tâm trên toàn thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng. Theo báo cáo toàn cầu về viêm gan vi rút năm 2017 của Tổ chức Y tế Thế giới, ước tính năm 2015 toàn cầu có khoảng 257 triệu người nhiễm HBV mạn và 884.400 người tử vong. Trong đó, có 30% tử vong do xơ gan và 40% tử vong do ung thư biểu mô tế bào gan [1]. Như vậy theo dõi và quản lý điều trị viêm gan vi rút B hết sức quan trọng để làm giảm các biến chứng, giảm gánh nặng bệnh

tật. Trong đó, tải lượng HBV-DNA huyết thanh là một trong những yếu tố dự báo tổn thương gan tiến triển cũng như đáp ứng với điều trị và đánh giá sự lây nhiễm của từng cá thể. Do tải lượng vi rút HBV-DNA huyết thanh là một xét nghiệm chính xác đánh giá sự tồn tại và nhân lên của vi rút, nhất là khi có các đột biến làm cho HBsAg âm tính nhưng HBV vẫn hoạt động, tuy nhiên giá thành còn cao. Hiện nay, một xét nghiệm mới ra đời là kháng nguyên liên quan đến lõi vi rút viêm gan B (Hepatitis B core-related antigen: HBcrAg) bao gồm 3 protein của kháng nguyên core/pre-core là HBeAg, HBcAg, p22cr [2] đã được báo cáo nhiều về tính ứng dụng trong theo dõi điều trị ở những bệnh nhân đang dùng thuốc kháng vi rút, dự báo nguy cơ xơ gan, ung thư gan. Vì vậy, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu “Tương quan giữa nồng độ HBcrAg với tải lượng HBV-DNA huyết thanh ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tại Bệnh viện Bạch Mai”. Với mục đích đánh giá tương quan giữa HBcrAg với HBV-DNA trong các giai đoạn, các nhóm đối tượng khác nhau được theo dõi, quản lý tại Trung tâm Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai.

1. BSNT truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới - Trường Đại học Y Hà Nội

2. Khoa Vi sinh - Bệnh viện Bạch Mai

3. Trung tâm Bệnh nhiệt đới - Bệnh viện Bạch Mai

Ngày nhận bài: 20/7/2022

Ngày phản biện xong: 17/8/2022

Ngày duyệt đăng: 15/9/2022

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Nguyễn Vũ Hồng Vân, BSNT truyền nhiễm Trường Đại học Y Hà Nội

Điện thoại: 0985452158. E-mail: hongvan2181995@gmail.com



ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 258 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán là HBV mạn khám và theo dõi tại Trung tâm Bệnh nhiệt đới - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2020 đến tháng 7/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN ≥ 16 tuổi được chẩn đoán nhiễm HBV mạn theo tiêu chuẩn của Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan vi rút B của Bộ Y tế Việt Nam năm 2019 [3].

HBsAg và/hoặc HBV-DNA dương tính ≥ 6 tháng hoặc HBsAg dương tính và anti-HBc IgM âm tính.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- BN đồng nhiễm với các vi rút viêm gan khác (viêm gan C...).

- BN đồng nhiễm với HIV.

Phương pháp nghiên cứu

- Sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Sử dụng kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện.

- BN đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được khám lâm sàng, thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu, lấy máu xét nghiệm sinh hóa, huyết thanh học và HBV-DNA tại Bệnh viện Bạch Mai.

Kỹ thuật xét nghiệm

* *Xét nghiệm HBcrAg huyết thanh:* Bao gồm 3 protein được mã hóa bởi vùng preC/C, có chung một chuỗi 149 acid amin giống hệt nhau bao gồm: HBeAg, HBcAg và p22cr. Xét nghiệm HBcrAg được đo bằng máy Lumipulse G1200 với kỹ thuật CLIEA (Chemiluminescence enzyme immunoassay) sử dụng chất phát quang hóa học AMPPD để định lượng dựa trên liên kết kháng nguyên - kháng thể. Mẫu huyết thanh được thêm dung dịch xử lý để bất hoạt anti-HBc, anti-Hbe và phá bỏ cấu trúc phân tử vi rút, làm biểu lộ các kháng nguyên. Phạm vi đo lường của xét nghiệm này là từ 100 U/ml (2 logU/ml) đến 10.000.000 U/ml (7 logU/ml).

* *Xét nghiệm HBV-DNA:* Được định lượng bởi kỹ thuật Real time-PCR trên máy PCR-Realtime COBAS® TaqMan48 Analyzer, phạm vi

AMPLILINK phiên bản 3.2.0 (Roche - Thụy Sĩ). Ngưỡng phát hiện là 20 copies/ml.

* *Xét nghiệm HBeAg/Anti-HBe:* Sử dụng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang (Electro chimiluminescence immuno assay - ECLIA) trên máy Cobas 8000 (Roche - Hitachi).

* *Xét nghiệm sinh hóa* (AST, ALT, bilirubin, albumin,...) được đo theo máy xét nghiệm Cobas8K2 hoặc máy AU5800 tại Khoa Hóa sinh Bệnh viện Bạch Mai.

Biến số và chỉ số nghiên cứu

- Phân bố theo giới, tuổi, điều trị thuốc kháng vi rút, HBsAg, HbeAg.

- Nồng độ HBcrAg chia thành nhóm ≥ 3 logU/ml và < 3 logU/ml.

- Tải lượng HBV-DNA được phân thành 4 nhóm: dưới ngưỡng phát hiện, < 4 log copies/ml, $4 - < 5$ log copies/ml và ≥ 5 log copies/ml.

- Nhóm đang điều trị chia thành nhóm HBeAg dương tính, HBeAg âm tính và thanh thải HBsAg trong quá trình điều trị. Nhóm chưa điều trị kháng vi rút phân chia thành 5 giai đoạn tiến triển tự nhiên của nhiễm HBV mạn.

Quản lý và phân tích số liệu

- Số liệu được nhập và xử lý theo chương trình xử lý số liệu SPSS 25.

- Dùng các thuật toán thống kê y học:

+ Giá trị trung bình, độ lệch, min, max.

+ Tính hệ số tương quan giữa 2 biến định lượng bằng tương quan Pearson. Nếu $p > 0,05$ thì không có tương quan. Nếu $p < 0,05$ thì có tương quan tuyến tính, trong đó $r = 0$ không tương quan; $r < 0,25$ tương quan rất yếu; $r < 0,5$ tương quan yếu; $r < 0,75$ tương quan trung bình; $r < 0,9$ tương quan mạnh; $r \geq 0,9$ tương quan rất mạnh.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 8/2020 đến tháng 7/2021 tuyển chọn được 258 BN được chẩn đoán nhiễm HBV mạn đủ tiêu chuẩn nghiên cứu đã khám và theo dõi điều trị tại Trung tâm Bệnh nhiệt đới - Bệnh viện Bạch Mai.

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
Nam giới (n = 258)	179	69,4
Tuổi (Mean ± SD) (min - max) (năm) (n = 258)	44,3 ± 12,9 (18 - 80)	
Dùng thuốc kháng vi rút (n = 258)	134	51,9
HBsAg dương tính (n = 258)	240	93,02
HBeAg dương tính (n = 258)	77	29,84
HBcrAg (Mean ± SD) (min - max)(logU/ml) (n = 258)	4,55 ± 1,70 (2 - 7)	

Mean: Trung bình; SD: độ lệch chuẩn; min: nhỏ nhất; max: lớn nhất; Median.

Nhận xét: Tỷ lệ nam giới chiếm 69,4%, tuổi trung bình là 44,3 ± 14,9 (năm), nhỏ tuổi nhất là 18 tuổi và cao tuổi nhất là 80 tuổi. Tỷ lệ người bệnh có HBsAg dương tính là 93,02%. Tỷ lệ người bệnh có HBeAg dương tính là 29,84%. Trong đó có 51,9% bệnh nhân đang dùng thuốc kháng vi rút. Nồng độ HBcrAg trung bình là 5,55 ± 1,70 logU/ml.

Bảng 2. Tương quan giữa HBcrAg với tải lượng HBV-DNA theo mức độ HBcrAg, HBsAg định lượng, tải lượng HBV-DNA

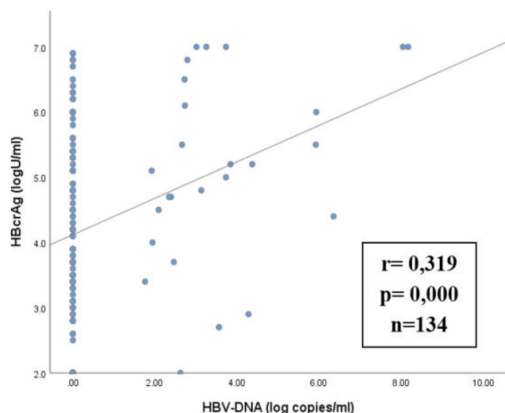
Đặc điểm		n	r	p
Nồng độ HBcrAg (logU/ml) (n = 258)	≥ 3 logU/ml	210	0,545	0,000
	< 3 logU/ml	53	0,289	0,036
Tải lượng HBV-DNA (log copies/ml) (n = 258)	≥ 5 log copies/ml	72	0,543	0,000
	4 - < 5 log copies/ml	18	0,158	0,532
	< 4 log copies/ml	41	0,106	0,511
	Dưới ngưỡng	127	-	-
Tổng chung		258	0,556	0,000

Nhận xét: Tương quan trung bình giữa nồng độ HbcrAg với tải lượng HBV-DNA với hệ số tương quan là $r = 0,556$ ($p = 0,000$). Nhóm HBcrAg ≥ 3 logU/ml cũng có tương quan trung bình ($r = 0,545$; $p = 0,000$); còn nhóm HbcrAg < 3 logU/ml vẫn có tương quan ($p = 0,036$) nhưng hệ số tương quan yếu ($r = 0,289$). Không có bất cứ mối tương quan ở mức độ tải lượng HBV-DNA thấp và tải lượng HBV-DNA trung bình ($p > 0,05$). Tuy nhiên, có tương quan trung bình trong nhóm tải lượng HBV-DNA cao ($p = 0,000$) với $r = 0,543$.

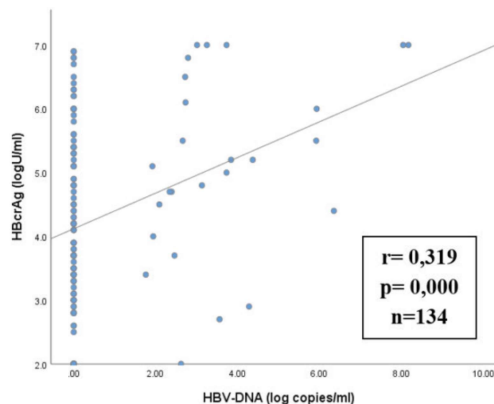
Bảng 3. Tương quan giữa HBcrAg với tải lượng HBV-DNA phân theo nhóm HBsAg, HBeAg định tính, tải lượng HBV-DNA

	HBsAg (+)		HBsAg (-)
	HBeAg (+)	HBeAg (-)	
n	77	163	18
r	0,642	0,421	-0,074
p	0,000	0,000	0,77
$r = 0,524$ ($p = 0,000$)			

Nhận xét: Không có tương quan giữa nồng độ HBcrAg và tải lượng HBV-DNA trong nhóm HBsAg âm tính ($p = 0,77$), trong khi có mối tương quan trung bình ở 240 BN nhóm HBsAg dương tính ($r = 0,524$). Tương quan này ở nhóm HBeAg dương tính ($r = 0,642$) tốt hơn nhóm HBeAg âm tính ($r = 0,421$).



Nhóm chưa điều trị (n = 124)



Nhóm điều trị (n = 134)

Biểu đồ 1. Tương quan giữa HbcrAg với tải lượng HBV-DNA theo điều trị thuốc kháng vi rút (n = 258)

Nhận xét: Tương quan giữa HBcrAg với tải lượng HBV-DNA có ở cả nhóm chưa điều trị và nhóm điều trị ($p < 0,05$) trong đó tương quan mạnh ở nhóm chưa điều trị ($r = 0,785$) còn chỉ tương quan yếu đối với nhóm điều trị ($r = 0,319$).

Bảng 4. Tương quan giữa HBcrAg với tải lượng HBV-DNA trong các giai đoạn diễn biến tự nhiên HBV mạn

Giai đoạn	n	r	p
Nhiễm trùng mạn HBeAg dương tính (EPCI)	11	0,988	0,000
Viêm gan mạn HBeAg dương tính (EPCH)	34	0,345	0,049
Nhiễm trùng mạn HBeAg âm tính (ENCI)	35	0,416	0,013
Viêm gan mạn HBeAg âm tính (ENCH)	35	0,78	0,000

Nhận xét: Trong 124 BN chưa điều trị thuốc kháng vi rút có 9 BN thanh thải HBsAg, 115 BN còn lại được chia thành 4 giai đoạn trong diễn biến tự nhiên HBV mạn. Nhận thấy đều có tương quan giữa HBcrAg với tải lượng HBV-DNA ở tất cả các giai đoạn diễn biến tự nhiên HBV mạn ($p < 0,05$). Tương quan rất mạnh ở giai đoạn EPCI với hệ số $r = 0,988$; tương quan yếu nhất ở giai đoạn EPCH với hệ số $r = 0,345$. Đối với HBeAg âm tính, tương quan ở giai đoạn ENCH ($r = 0,78$) cao hơn ở giai đoạn ENCI ($r = 0,416$).

Bảng 5. Tương quan giữa HbcrAg với tải lượng HBV-DNA trong nhóm điều trị thuốc kháng vi rút (n = 134)

Giai đoạn	n	r	p
HBeAg dương tính	33	0,43	0,012
HBeAg âm tính	95	0,326	0,001
HBV-DNA được phát hiện	26	0,355	0,075

Nhận xét: Nồng độ HBcrAg và tải lượng HBV-DNA có mối tương quan yếu ở các nhóm theo HBeAg ($p < 0,05$). Trong đó, tương quan tuyến tính ở nhóm HBeAg dương tính ($r = 0,43$) tốt hơn nhóm HBeAg âm tính.

BÀN LUẬN

HBcrAg là một xét nghiệm mới nổi trong thập kỷ vừa qua với nhiều lợi ích trong quản lý theo dõi và dự báo nguy cơ ở bệnh nhân HBV. Chúng tôi đã bước đầu thực hiện nghiên cứu về HBcrAg trên 258 bệnh nhân HBV mạn tại Việt Nam với 69,4% nam giới thì có nồng độ trung bình HBcrAg là $4,55 \pm 1,70$ logU/ml. Chúng tôi nhận thấy mối tương quan giữa HBcrAg với tải lượng HBV-DNA ở mức độ trung bình $r = 0,556$ ($p = 0,000$) (Bảng 2), tương đương với nghiên cứu của Park (2012) trên 529 BN có hệ số tương quan $r = 0,5198$ [6]. Tuy nhiên, trong báo cáo đầu tiên về HBcrAg, Kimura thấy mối tương quan rất mạnh giữa HBcrAg với tải lượng HBV-DNA huyết thanh đo bằng TMA ($r = 0,91$; $n = 29$) và

tương quan HBcrAg với tải lượng HBV-DNA huyết thanh đo bằng PCR ($r = 0,93$; $n = 47$) [2]. Nghiên cứu của Wong và cộng sự (2007) tại Hong Kong trên 93 BN cũng có hệ số tương quan mạnh với $r = 0,82$ [5]. Có sự khác nhau lớn giữa các nghiên cứu như vậy có thể ảnh hưởng từ cỡ mẫu của các quần thể nghiên cứu.

Thuốc kháng vi rút làm giảm sự nhân lên của HBV nên chúng tôi nhận thấy tương quan này mạnh hơn ở nhóm bệnh nhân chưa điều trị kháng vi rút $r = 0,785$; $p = 0,000$; yếu hơn ở nhóm đang điều trị $r = 0,319$; $p = 0,000$ (Biểu đồ 1). Hệ số tương quan ở nhóm chưa điều trị tương đương với nghiên cứu của Rokuhara và cộng sự (2003) tại Nhật Bản trên 82 BN có $r = 0,807$ [7]; Đối với nhóm BN đang điều trị thì hệ số này của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Wong và cộng sự (2017) trên 138 BN có $r = 0,69$ [8]; sự khác nhau này có thể do quần thể nghiên cứu của Wong với 67% người mang genotype C trong khi đó quần thể ở Việt Nam chủ yếu là genotype B mà Rokuhara (2005) đã chỉ ra rằng hệ số tương quan ở nhóm HBV genotype B $r = 0,786$ (thấp hơn nhóm genotype C là $r = 0,865$) [9].

HBeAg là một trong những dấu ấn đánh giá sự nhân lên của HBV và liên quan tới mức độ nặng của bệnh, ngăn cản sự nhận biết của hệ miễn dịch với các tế bào gan nhiễm HBV, ức chế tác dụng bảo vệ của hệ miễn dịch đối với tế bào gan có HBV. Từ đó ngăn cản quá trình chết theo chương trình (apoptosis) của các tế bào gan có nhiễm HBV, làm HBV dễ dàng nhân lên và lan truyền trong cơ thể cũng như lan truyền từ người này sang người khác. Ngoài ra, xét nghiệm HBcrAg cũng đo HBeAg nên hiển nhiên nhóm HBeAg dương tính thì nồng độ HBcrAg cao hơn. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy mối tương quan giữa nồng độ HBcrAg và tải lượng HBV-DNA huyết thanh ở nhóm HBeAg dương tính mạnh hơn trong nhóm HBeAg âm tính mặc dù có điều trị thuốc kháng vi rút hay không (Bảng 3, 4, 5).

Khi xét tương quan HBcrAg với tải lượng HBV-DNA theo mức độ HBcrAg (Bảng 2) đều

thấy tương quan ở nhóm HBcrAg $\geq 3 \log U/ml$ và HBcrAg $< 3 \log U/ml$ ($p < 0,05$). Tuy nhiên, hệ số tương quan ở nhóm HBcrAg $\geq 3 \log U/ml$ có mức độ trung bình ($r = 0,545$) và gần bằng hệ số tương quan chung ($r = 0,556$), trong khi tương quan ở nhóm HBcrAg $< 3 \log U/ml$ mức độ tương quan yếu. Nghiên cứu của Kimura đã pha loãng nhiều lần 3 mẫu huyết thanh của 3 BN viêm gan vi rút B để tìm tuyến tính của xét nghiệm thì thấy nồng độ HBcrAg và tải lượng HBV-DNA cùng giảm theo số lần pha loãng khi HBcrAg $\geq 3 \log U/ml$, còn khi HBcrAg $< 3 \log U/ml$ thì không thấy độ giảm theo tuyến tính nữa [2]. Như vậy, có thể khi giá trị $< 3 \log U/ml$ thì vẫn phát hiện được các kháng nguyên liên quan đến lõi nhưng không chính xác về giá trị nồng độ dẫn đến tương quan giảm trong nhóm HBcrAg $< 3 \log U/ml$. Cũng chính vì lý do vậy mà hãng sản xuất khuyến nghị phạm vi tuyến tính của xét nghiệm là từ $3 \log U/ml$ đến $7 \log U/ml$, trong khi phạm vi phát hiện ngưỡng dưới vẫn là $2 \log U/ml$.

Khi xét tương quan giữa nồng độ HBcrAg với tải lượng HBV-DNA trong các nhóm mức độ của tải lượng HBV-DNA thì chỉ thấy tương quan ở nhóm có tải lượng HBV-DNA cao ($p = 0,000$) với mức độ trung bình ($r = 0,543$) xấp xỉ như hệ số tương quan chung, trong khi không thấy tương quan ở nhóm có tải lượng HBV-DNA thấp và trung bình. Như vậy nồng độ HBcrAg chỉ phản ánh tải lượng HBV-DNA trong những giai đoạn đầu của bệnh khi nồng độ HBV-DNA cao. Ở những giai đoạn sau khi giảm dần tải lượng HBV-DNA và nồng độ HBsAg do quá trình điều hòa miễn dịch của cơ thể hoặc do dùng thuốc kháng vi rút thì không còn sản xuất cân bằng giữa HBV và kháng nguyên liên quan đến lõi vi rút. Rõ ràng sự nhân lên của HBV không phản ánh hết hoạt động của HBV trong tế bào gan nên ngay cả HBV-DNA dưới ngưỡng, HBsAg âm tính thì HBcrAg vẫn được phát hiện. Nghiên cứu của chúng tôi đều có mối tương quan giữa HBcrAg với tải lượng HBV-DNA trong các giai đoạn diễn biến tự nhiên HBV ở những người chưa điều trị thuốc kháng vi rút ($p < 0,05$), tương tự như các nghiên cứu khác [10, 11]. Chúng tôi quan sát thấy tương quan rất mạnh ở giai



đoạn EPCI là giai đoạn cấp tính sớm sau nhiễm HBV với hệ số tương quan $r = 0,988$ ($p = 0,000$) (Bảng 4). Một lần nữa nhận thấy rằng HBcrAg có thể phản ánh sự nhân lên của vi rút trong diễn biến tự nhiên.

Xét tương quan nồng độ HBcrAg với tải lượng HBV-DNA huyết thanh ở nhóm đang điều trị thuốc kháng vi rút vẫn thấy có mối tương quan yếu ($r = 0,319$; $p = 0,000$); thấp hơn hẳn so với nhóm chưa điều trị thuốc kháng vi rút bất kể tình trạng HBeAg thế nào. Hơn nữa, đối với nhóm tải lượng HBV-DNA được phát hiện chúng tôi cũng không thấy có tương quan giữa tải lượng HBV-DNA và HBcrAg ($p = 0,075$) (Bảng 5). Như vậy, với BN sử dụng thuốc kháng vi rút thì nồng độ HBcrAg không còn phản ánh tải lượng HBV-DNA huyết thanh nữa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Global hepatitis report.
2. Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, et al. Sensitive Enzyme Immunoassay for Hepatitis B Virus Core-Related Antigens and Their Correlation to Virus Load. *J Clin Microbiol.* 2002;40(2):439-445. doi:10.1128/JCM.40.2.439-445.2002.
3. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh viêm gan vi rút B. Published online 2019.
4. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA.* 2018;319(17):1802-1813. doi:10.1001/jama.2018.3795.
5. Wong DKH, Tanaka Y, Lai CL, Mizokami M, Fung J, Yuen MF. Hepatitis B Virus Core-Related Antigens as Markers for Monitoring Chronic Hepatitis B Infection. *J Clin Microbiol.* 2007;45(12):3942-3947. doi:10.1128/JCM.00366-07.
6. Park Y, Hong DJ, Shin S, Cho Y, Kim HS. Performance evaluation of new automated hepatitis B viral markers in the clinical laboratory: two quantitative hepatitis B surface antigen assays and an HBV core-related antigen assay. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(5):770-777. doi:10.1309/AJCP8QDN7NAUXJFJ.
7. Rokuhara A, Tanaka E, Matsumoto A, et al. 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.* 2003;10(4):324-330. doi:10.1046/j.1365-2893.2003.00437.x
8. Wong DKH, Seto WK, Cheung KS, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA. *Liver Int.* 2017;37(7):995-1001. doi:10.1111/liv.13346.
9. Rokuhara A, Sun X, Tanaka E, et al. Hepatitis B virus core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with chronic genotype B and C hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(11):1726-1730. doi:10.1111/j.1440-1746.2005.04087.x

KẾT LUẬN

Nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ HBcrAg với HBV-DNA trên 258 BN HBV tại Trung tâm Bệnh nhiệt đới - Bệnh viện Bạch Mai chúng tôi có một số kết luận:

Nồng độ HBcrAg có tương quan tuyến tính đồng biến với tải lượng vi rút HBV-DNA huyết thanh ở mức độ trung bình ($r = 0,556$; $p = 0,000$), bất kể tình trạng HBeAg như thế nào, bất kể ở nhóm nồng độ HBcrAg $\geq 3 \log U/ml$ hay nồng độ HBcrAg $< 3 \log U/ml$. Tương quan giữa nồng độ HBcrAg với tải lượng HBV-DNA không chỉ xảy ra ở những bệnh nhân HBV mạn chưa điều trị thuốc kháng vi rút mà còn ở cả bệnh nhân điều trị thuốc kháng vi rút. Đặc biệt, mối tương quan rất mạnh trong giai đoạn EPCI ở những bệnh nhân HBV diễn biến tự nhiên và trong nhóm tải lượng HBV-DNA cao $\geq 5 \log \text{copies/ml}$.

10. Seto WK, Wong DKH, Fung J, et al. Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;20(11):1173-1180. doi:10.1111/1469-0691.12739.
11. Zhang Z qing, M.D, Wang Y bing, et al. Performance of Hepatitis B Core-Related Antigen Versus Hepatitis B Surface Antigen and Hepatitis B Virus DNA in Predicting HBeAg-positive and HBeAg-negative Chronic Hepatitis. *Ann Lab Med.* 2019;39(1):67-75. doi:10.3343/alm.2019.39.1.67.

CORRELATION BETWEEN HBcrAg CONCENTRATION AND SERUM HBV-DNA OF CHRONIC HEPATITIS B AT BACH MAI HOSPITAL

Summary

Objectives: Analyzing correlation between HBcrAg concentration and serum HBV-DNA of chronic hepatitis B.

Methods: Cross-sectional descriptive prospective study of 258 chronic hepatitis B patients monitored at the Tropical Diseases Center of Bach Mai hospital from August 2020 to July 2021.

Results and conclusions: The serum HBcrAg concentration correlates moderate with the serum HBV DNA concentration in a positive and linear manner ($r = 0.556$; $p = 0.000$), regardless of HBeAg status, regardless of HBcrAg concentration group $\geq 3 \log U/ml$ or HBcrAg concentration $< 3 \log U/ml$. The correlation between HBcrAg concentration with serum HBV-DNA occurred not only in treatment-naive chronic hepatitis B patients but also in treatment-experienced patients. In particular, this correlation was very strong during the EPCI phase in HBV in the natural of chronic hepatitis B and in the high serum HBV-DNA group $\geq 5 \log$ copies/ml.

Keywords: *Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg), serum HBV-DNA, chronic hepatitis B virus.*