

5. Fu T., Cao H., Yin R. và cộng sự. (2018). Depression and anxiety correlate with disease-related characteristics and quality of life in Chinese patients with gout: a case-control study. *Psychol Health Med*, **23**(4), 400–410.
6. Lower vitamin D levels are associated with depression in patients with gout. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6338117/>>, accessed: 28/08/2021.
7. Pzcoquin J.M., Vargas M.A.S., và Manlapaz D. (2018). AB1457-HPR Aggression, depression level and gout-related characteristics among filipinos diagnosed with gouty arthritis: a cross-sectional, multi-centre study. 1860.2-1860.
8. Prior J.A., Mallen C.D., Chandratre P. và cộng sự. (2016). Gout characteristics associate with depression, but not anxiety, in primary care: Baseline findings from a prospective cohort study. *Joint Bone Spine*, **83**(5), 553–558.
9. Changchien T.-C., Yen Y.-C., Lin C.-L. và cộng sự. (2015). High Risk of Depressive Disorders in Patients With Gout. *Medicine (Baltimore)*, **94**(52).

DẤU ẤN HBcrAg HUYẾT THANH TRONG DIỄN BIẾN TỰ NHIÊN Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VI RÚT B MẠN TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Vũ Hồng Vân*, Lê Thị Huyền*, Lê Thị Ngân**, Trương Thái Phương**, Nguyễn Văn Dũng***

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ HBcrAg huyết thanh và tương quan với các dấu ấn vi rút viêm gan B trong các giai đoạn tự nhiên của viêm gan vi rút B mạn. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích tiến cứu 127 bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn chưa điều trị được theo dõi tại Trung tâm Bệnh Nhiệt đới Bệnh viện Bạch Mai. **Kết quả:** Nồng độ HBcrAg ở các giai đoạn nhiễm trùng mạn HBeAg dương tính (EPCI), viêm gan mạn HBeAg dương tính (EPCH), nhiễm trùng mạn HBeAg âm tính (ENCI), viêm gan mạn HBeAg âm tính (ENCH), thanh thải HBsAg (SC) lần lượt là $6,84 \pm 0,45$ logU/ml; $6,7 \pm 0,59$ logU/ml; $3,15 \pm 0,86$ logU/ml; $4,75 \pm 1,57$ logU/ml; $2,43 \pm 0,44$ logU/ml. HBcrAg tương quan với HBV-DNA ($r=0,785$; $p=0,000$), mạnh nhất ở giai đoạn EPCI ($r=0,988$). HBcrAg tương quan với HBsAg ở mức độ trung bình ($r=0,653$; $p=0,00$); tương quan với AST, ALT trong giai đoạn ENCH với hệ số lần lượt $r=0,527$, $p=0,001$ và $r=0,335$, $p=0,049$. Ngoài ra, HBcrAg có thể phát hiện tới 75% trong nhóm thanh thải HBsAg. **Kết luận:** Nồng độ HBcrAg phân bố khác nhau trong suốt các giai đoạn diễn biến tự nhiên của viêm gan vi rút B mạn. Nồng độ HBcrAg có mối tương quan mạnh với tải lượng HBV-DNA trong tất cả các giai đoạn, có thể phản ánh sự nhân lên của vi rút.

Từ khóa: Kháng nguyên liên quan đến lõi của vi rút viêm gan B (HBcrAg); viêm gan vi rút B mạn; diễn biến tự nhiên.

SUMMARY

HEPATITIS B CORE-RELATED ANTIGEN IN THE NATURAL HISTORY OF CHRONIC

*Truyền nhiễm và các bệnh Nhiệt đới trường ĐHY Hà Nội

**Bệnh viện Bạch Mai

***Trung tâm bệnh Nhiệt đới Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vũ Hồng Vân

Email: hongvan2181995@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.7.2021

Ngày phản biện khoa học: 6.9.2021

Ngày duyệt bài: 13.9.2021

HEPATITIS B AT BACH MAI HOPITAL

Objectives: analyzing serum HBcrAg levels and correlation of HBcrAg with markers of hepatitis B virus in the natural of chronic hepatitis B. **Methods:** Cross-sectional descriptive prospective with analysis study of 127 treatment-naive chronic hepatitis B patients monitored at the Tropical Diseases Center of Bach Mai hospital. **Results:** HBcrAg levels in the groups of Hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic infection (EPCI), HBeAg-positive chronic hepatitis (EPCH), HBeAg-negative chronic infection (ENCI), HBeAg-negative chronic hepatitis (ENCH), Hepatitis B s antigen (HBsAg) clearance (SC) were 6.84 ± 0.45 logU/ml; 6.7 ± 0.59 logU/ml; 3.15 ± 0.86 logU/ml; 4.75 ± 1.57 logU/ml; 2.43 ± 0.44 logU/ml, respectively. The overall correlation of HBcrAg with HBV-DNA was strong in this study ($r=0.785$; $p=0.000$), the strongest in the EPCI group ($r=0.988$). The correlation of HBcrAg with HBsAg was moderate ($r=0.653$; $p=0.00$). Correlation of HBcrAg with AST, ALT in the ENCH group were $r=0.527$, $p=0.001$ and $r=0.335$, $p=0.049$, respectively. In addition, HBcrAg was detectable up to 75% in the SC group. **Conclusion:** Serum HBcrAg levels are distributed differently groups in the natural of chronic hepatitis B. The correlation HBcrAg with HBV-DNA was strong in all groups, HBcrAg may as valuable marker for virus replication.

Keywords: Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg); chronic hepatitis B virus; in the natural history.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm vi rút viêm gan B (Hepatitis B virus: HBV) mạn là mối đe dọa sức khỏe toàn cầu nghiêm trọng. Theo báo cáo 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 gan¹. Mặc dù hiện nay có nhiều loại thuốc điều trị viêm gan B nhưng lại không thể

loại bỏ hoàn toàn HBV, do sự tồn tại của DNA vòng đóng hóa trị (Covalently closed circular DNA – cccDNA) và HBV-DNA tích hợp vào ADN tế bào gan. Chính vì thế, nồng độ cccDNA trong tế bào gan phản ánh hoạt động sao chép của HBV và việc sinh thiết tế bào gan là tiêu chuẩn chính xác nhất đánh giá hoạt động của vi rút². Tuy nhiên trên thực hành lâm sàng, sinh thiết tế bào gan không thể thực hiện thường quy để đánh giá hoạt động của tế bào gan, mà đánh giá thông qua tải lượng HBV-DNA huyết thanh, định lượng HBsAg, HBeAg, anti-HBe, men gan³. 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, p22cr⁴. HBcrAg được báo cáo có mối tương quan tốt với cccDNA trong tế bào gan ($r=0.929$, $p<0.001$), là một dấu ấn tương quan với hoạt động bệnh, ứng dụng để theo dõi điều trị ở những bệnh nhân đang dùng thuốc, dự báo nguy cơ xơ gan, ung thư gan⁴. Đối với những bệnh nhân chưa điều trị thuốc kháng vi rút thì đặc điểm, vai trò của HBcAg còn chưa được sự sáng tỏ. Vì vậy, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu: "Dấu ấn HBcrAg huyết thanh trong diễn biến tự nhiên ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tại bệnh viện Bạch Mai". Với mục đích đánh giá nồng độ HBcrAg huyết thanh trong các giai đoạn tự nhiên của HBV mạn và tương quan giữa HBcrAg với các dấu ấn vi rút khác ở một nhóm bệnh nhân HBV mạn chưa điều trị kháng vi rút được chẩn đoán và theo dõi tại BV Bạch Mai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: Gồm 127 bệnh nhân được chẩn đoán là HBV mạn chưa điều trị được khám và theo dõi tại Trung tâm Bệnh nhiệt đới - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2020 đến tháng 7/2021.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

2.2.2 Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân ≥ 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 2019³

- Chưa điều trị thuốc kháng vi rút

- Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2.3 Tiêu chuẩn loại trừ:

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

- Bệnh nhân đồng nhiễm với HIV.

2.2.4 Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Các bệnh nhân được đánh giá về tuổi, giới và đánh giá cận lâm sàng qua các xét nghiệm hóa sinh (AST, ALT, bilirubin toàn phần, albumin), xét nghiệm vi sinh (HBsAg định lượng, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA, HBcrAg)

- Dựa vào kết quả phân loại 127 bệnh nhân thành 5 nhóm:

+ Giai đoạn EPCI: Dấu ấn HBsAg dương tính, HBeAg dương tính, tải lượng HBV-DNA rất cao, men gan bình thường, không có triệu chứng lâm sàng.

+ Giai đoạn EPCH: Dấu ấn HBsAg dương tính, HBeAg dương tính, tải lượng HBV-DNA thấp hơn giai đoạn EPCI, men gan tăng.

+ Giai đoạn ENCI: Dấu ấn HBsAg dương tính, HBeAg âm tính, anti-HBe dương tính, tải lượng HBV-DNA không phát hiện hoặc thấp $<10^4$ copies/ml, men gan bình thường.

+ Giai đoạn ENCH: Dấu ấn HBsAg dương tính, HBeAg âm tính, anti-HBe dương tính, tải lượng HBV-DNA được phát hiện, men gan tăng.

+ Giai đoạn SC: bệnh nhân đã có HBsAg dương tính được ghi nhận tại phòng khám của chúng tôi ít nhất 6 tháng và đã thanh thải HBsAg trong quá trình theo dõi, và sau đó HBsAg âm tính liên tục với có hoặc không có sự xuất hiện của kháng thể anti-HBs.

2.3 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 được thực hiện tại khoa vi sinh Bệnh viện Bạch Mai.

*Xét nghiệm HBV-DNA: Được định lượng bởi kỹ thuật real time-PCR trên máy PCR-Realtime COBAS® TaqMan48 Analyzer, phần mềm AMPLILINK phiên bản 3.2.0 (Roche – Thụy Sĩ). Ngưỡng phát hiện là 20 copies/ml. Xét nghiệm được thực hiện tại khoa vi sinh Bv Bạch Mai.

*Xét nghiệm định lượng HBsAg: Là xét nghiệm miễn dịch sử dụng công nghệ vi hoạt hóa phát quang CMI (Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay), sử dụng Cobas 8000 (Roche – Hitachi). Ngưỡng phát hiện là 0,05 IU/ml (50 IU/L). Xét nghiệm được thực hiện

tại khoa vi sinh Bệnh viện Bạch Mai

* 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.

2.4 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:

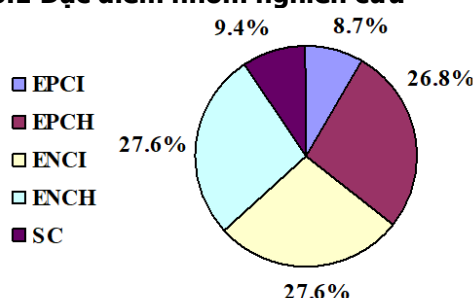
+ Giá trị trung bình, độ lệch, trung vị, min, max, tứ phân vị

+ Thuật toán khi bình phương, so sánh tỷ lệ

+ Tính hệ số tương quan

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 1: Phân bố các giai đoạn

Có 127 bệnh nhân tham gia nghiên cứu được chia thành 5 giai đoạn EPCI, EPCH, ENCI, ENCH, SC lần lượt có số bệnh nhân tham gia là 11(8,7%); 34 (26,8%); 35(27,6%); 35(27,6%); 12(9,4%).

Bảng 1: Đặc điểm nhân khẩu và cận lâm sàng

Đặc điểm	Tổng (n = 127)	HBeAg (+)		HBeAg (-)		SC (n=12)	P
		EPCI (n=11)	EPCH (n=34)	ENCI (n=35)	ENCH (n=35)		
Tuổi Mean±SD (min-max)	43,49 ± 14,5 (18 - 80)	28,73 ± 7,76 (19 - 40)	37,06 ± 11,7 (18-71)	41,09 ± 11,67 (23-78)	55 ± 11,88 (30 - 80)	48,67 ± 16,4 (26 - 73)	0,000
Giới nam (n,%)	87 (66,9)	6 (54,5)	26 (76,5)	22 (62,9)	23 (65,7)	8 (66,7)	0,654
AST Median(IQR)	44 (23 - 257)	29 (22 - 30)	114 (49-1007)	23 (19-28)	232 (56 - 474)	20,5 (19 - 24)	0,000
ALT (U/I) Median(IQR)	49 (26 - 182)	28 (24 - 36)	104 (53-1396)	25 (18-30)	113 (60 - 838)	22 (12,5-30)	0,000
Albumin Mean±SD (min-max)	40,29 ± 7,03 (19-48,8)	44,13 ± 2,45 (40,4-48,5)	38,66 ± 7,49 (20,4-47,3)	44,79 ± 3,38 (29,6-48,8)	35,46 ± 7,38 (19-46,7)	41 ± 5,79 (27,1-46,4)	0,000
Bilirubin Median(IQR)	12,5 (9 - 36,5)	10,1 (7,9-11,6)	30 (10,5-204)	10 (7,7-12,5)	33,4 (12,7-148)	10,8 (6 - 13)	0,000
HBV DNA Mean ± SD (min-max)	5,25 ± 3,05 (0 - 9,77)	8,19 ± 1,86 (2,89 - 9,25)	7,15 ± 2,07 (0 - 9,07)	3,81 ± 2,08 (0 - 8,67)	5,75 ± 2,57 (0 - 9,77)	0,15 ± 0,52 (0 - 1,81)	0,000
HBsAg Mean±SD (min-max)	5,2 ± 2,15 (0 - 7,97)	7,11 ± 0,8 (5,07-7,97)	6,4 ± 0,96 (4,59-7,66)	5,38 ± 0,92 (3-6,61)	5,51 ± 0,96 (3,3-7,28)	0	0,000

Mean: Giá trị trung bình; SD: độ lệch chuẩn; Min: Giá trị nhỏ nhất; Max: Giá trị lớn nhất; Median: Trung vị; IQR: tứ phân vị; Tuổi (năm), AST(U/I), ALT (U/I), Albumin (g/l), Bilirubin (mmol/l) HBV-DNA log10 copies/ml; HBsAg logIU/L

- Quần thể nghiên cứu có tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới với 66,9% nam và 33,1% nữ. Tỷ lệ nam và nữ trong các giai đoạn viêm gan không có sự khác biệt.

- Độ tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là 43,49 ± 14,5 (năm), thấp nhất là 18 tuổi, cao nhất là 80 tuổi. Độ tuổi trung bình giữa các giai đoạn có sự khác biệt

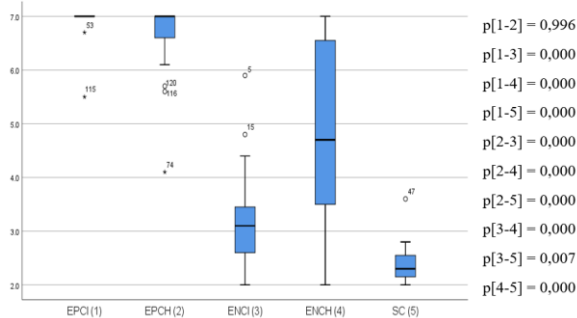
- Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa được mô tả cụ thể ở Bảng 1. Men gan, bilirubin tăng trong giai đoạn EPCH và ENCH.

- Nồng độ trung bình của tải lượng HBV-DNA, HBsAg định lượng của quần thể nghiên cứu lần lượt là 5,25 ± 3,05 (log copies/ml); 5,2 ± 2,15 (log IU/L). Nhìn chung, nồng độ trung bình đều cao nhất ở nhóm EPCI sau đó đến EPCH, ENCH, ENCI, SC.

3.2 Đặc điểm của HBcrAg

- Trong số 127 bệnh nhân, HBcrAg có sự khác nhau đáng kể và phân bố rộng rãi giữa các giai đoạn nhiễm HBV khác nhau. HBcrAg nằm

trong khoảng từ 2 đến 7 logU/ml, với mức trung bình là 4,79±1,09 logU/ml.



Biểu đồ 2: Phân bố HBcrAg (logU/ml) và so sánh trung bình ở các giai đoạn

- Giai đoạn EPCI, mức trung bình của HBcrAg là 6,84 ± 0,45 logU/ml (trung vị 7 logU/ml, khoảng 5,5-7 logU/ml). Giai đoạn EPCH, có trung bình 6,7 ± 0,59 logU/ml (trung vị 7 logU/ml,

khoảng 5,1-7 logU/ml). Không có sự khác biệt về phân bố giữa 2 giai đoạn này (p=0,996).

- Giai đoạn ENCI, ENCH có mức trung bình (trung vị) lần lượt là 3,15 ± 0,86 (3,1; 2-5,9) logU/ml; 4,75 ± 1,57 (4,7; 2-7) logU/ml. Có sự khác biệt về phân bố HBcrAg giữa các giai đoạn này với nhau và khác biệt với EPCI, EPCH từng đôi một (p<0,05), theo biểu đồ 2.

- 12 bệnh nhân trong giai đoạn SC có nồng độ trung bình của HBcrAg là 2,43 ± 0,44 logU/ml. (trung vị 2,3; khoảng 2-3,6 logU/ml). Trong đó, có 1/12 (8,3%) bệnh nhân có tải lượng vi rút được phát hiện với giá trị 1,81 log copies/ml, 11 bệnh nhân còn lại có tải lượng vi rút dưới ngưỡng. Có 3/12 bệnh nhân dưới ngưỡng phát hiện (2 logU/ml), tức là có tới 9/12 (75%) bệnh nhân trong nhóm này được phát hiện bằng xét nghiệm HBcrAg huyết thanh.

3.3 Tương quan của HBcrAg

Bảng 2: Tương quan HBcrAg với các đặc điểm của bệnh nhân

Đặc điểm	Tổng		EPCI		EPCH		ENCI		ENCH	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Tuổi	-0,245	0,006	-0,185	0,586	-0,02	0,911	-0,228	0,188	0,24	0,89
AST	0,376	0,000	-0,170	0,617	-0,255	0,145	0,236	0,173	0,527	0,001
ALT	0,366	0,000	-0,363	0,272	-0,261	0,135	0,216	0,212	0,335	0,049
Albumin	-0,177	0,053	0,11	0,976	0,286	0,106	0,019	0,914	-0,099	0,595
Bilirubin	0,32	0,000	0,352	0,353	-0,02	0,913	0,022	0,901	0,312	0,077
HBV DNA	0,785	0,000	0,988	0,000	0,345	0,049	0,416	0,013	0,78	0,000
HBsAg	0,604	0,000	0,119	0,744	0,444	0,03	0,256	0,158	0,31	0,123

- Trong toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu, mỗi tương quan giữa nồng độ HBcrAg và tải lượng HBV-DNA rất mạnh (r=0,785; p=0,000); mỗi tương quan giữa nồng độ HBcrAg và nồng độ HBsAg định lượng thấp hơn (r=0,604; p=0,000). Mỗi tương quan yếu giữa nồng độ HBcrAg và nồng độ AST, ALT, bilirubin toàn phần với hệ số tương quan lần lượt là r= 0,376; 0,366; 0,32 và p = 0,000 nhưng không thấy mỗi tương quan với nồng độ albumin trong máu.

- Ở giai đoạn HBeAg dương tính đều có mỗi tương quan giữa nồng độ HBcrAg và tải lượng HBV-DNA. Tuy nhiên ở giai đoạn EPCI có mỗi tương quan mạnh với hệ số r= 0,988 (p=0,000) trong khi đó tương quan yếu hơn ở giai đoạn EPCH với hệ số r=0,345 (p=0,049). Ngược lại, đối với tương quan giữa nồng độ HBcrAg và nồng độ HBsAg huyết thanh chỉ thấy ở giai đoạn EPCH (r= 0,444; p=0,03) mà không tương quan ở giai đoạn EPCI. Ngoài ra, khi HBeAg dương tính thì không thấy bất kì mỗi tương quan nào giữa nồng độ HBcrAg huyết thanh với tuổi, nồng độ transaminase, bilirubin toàn phần, nồng độ albumin trong máu ở cả 2 giai đoạn.

- Mỗi tương quan giữa nồng độ HBcrAg với tải lượng HBV-DNA khá mạnh ở giai đoạn ENCH (r= 0,78; p=0,000) và cũng có tương quan ở giai đoạn ENCI với hệ số tương quan thấp hơn r= 0,416; p=0,013. Cả 2 giai đoạn này đều không có tương quan giữa nồng độ HBcrAg với nồng độ HBsAg huyết thanh. Đối với các chỉ số tuổi và sinh hóa, chỉ thấy mỗi tương quan giữa nồng độ HBcrAg và AST, ALT trong nhóm ENCH với hệ số tương quan lần lượt là r=0,527; p=0,001 và r=0,335; p=0,049.

IV. BÀN LUẬN

Dấu ấn huyết thanh học và tải lượng vi rút là những công cụ chính để chẩn đoán và quản lý HBV mạn và để phân tầng nguy cơ xơ gan, HCC, quyết định điều trị kháng vi-rút và theo dõi đánh giá hiệu quả điều trị. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã cung cấp phân bố nồng độ HBcrAg ở nhóm bệnh nhân nhiễm HBV mạn chưa điều trị kháng vi rút và mỗi tương quan của HBcrAg với các dấu ấn khác trong các giai đoạn diễn biến tự nhiên của nhiễm HBV mạn.

Trong nghiên cứu, nồng độ HBcrAg có sự

khác biệt rõ rệt giữa bệnh nhân nhiễm HBV mạn HBeAg dương tính và âm tính. Bệnh nhân nhiễm HBV mạn HBeAg dương tính có mức nồng độ HBcrAg cao hơn so với bệnh nhân nhiễm HBV mạn HBeAg âm tính (Biểu đồ 2). Điều này liên quan đến việc giảm dần sản xuất HBeAg sau khi chuyển đổi huyết thanh HBeAg. Ở nhóm HBeAg dương tính, nồng độ HBcrAg trung bình ở giai đoạn EPCI và EPCH trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 6,84 logU/ml; 6,7logU/ml; và không có sự khác biệt giữa 2 giai đoạn này ($p=0,996$). 2 nghiên cứu lớn trước đây, ở Châu Á của Seto ($n=404$)⁵ và ở Châu Âu ($n=249$)⁶ chỉ ra có sự khác biệt nồng độ HBcrAg giữa 2 giai đoạn, có thể do nghiên cứu của chúng tôi không pha loãng tiếp nối để xác định nồng độ chính xác nhất của HBcrAg khi giá trị mẫu huyết thanh ở giới hạn trên của phạm vi đo lường là 7 logU/ml. Đối với nhóm bệnh nhân nhiễm HBV mạn HBeAg âm tính, nồng độ HBcrAg nhóm ENCI thấp hơn đáng kể so với nhóm ENCH (3,15 logU/ml so với 4,75 logU/ml, $p=0,000$). Điều này có liên quan đến hoạt động viêm hoại tử và xơ hóa đáng kể hơn ở nhóm ENCH. Nồng độ HBcrAg cả 2 giai đoạn này đều > 3 logU/ml, vậy thì không thể dùng mốc 3logU/ml để phân biệt ENCH và ENCI như nghiên cứu trước⁶.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra nồng độ HBcrAg huyết thanh tương quan mạnh với các dấu ấn hoạt động của HBV trong gan⁷. Nghiên cứu này của chúng tôi cũng chứng minh được mối tương quan tốt với tải lượng HBV-DNA ở tổng thể và ở các giai đoạn bệnh. Trong đó tương quan mạnh nhất ở giai đoạn EPCI với hệ số tương quan $r=0,988$ ($p=0,000$). Như vậy, nồng độ HBcrAg có thể phản ánh một phần sự nhân lên của HBV. Chúng tôi tìm thấy mối tương quan của nồng độ HBcrAg với nồng độ HBsAg trong cả quần thể nghiên cứu với $r=0,604$ ($p=0,000$); nhưng khi xét trong từng giai đoạn chỉ thấy tương quan xảy ra ở giai đoạn EPCH ($r=0,444$, $p=0,03$). Nghiên cứu ở châu Á năm 2014⁵ cũng không thấy mối tương quan với nồng độ HBsAg trong các giai đoạn; khác với nghiên cứu ở Châu Âu 2015⁶. Liệu có thể giải thích được điều này dựa vào kiểu gen HBV khác nhau ở những người châu Á (chủ yếu B,C) so với người châu Âu (A,D). Mức độ tăng transaminase phản ánh tổn thương tế bào gan, khi đó cho phép HBV từ tế bào gan xâm nhập vào máu. Tuy nhiên, nồng độ HBcrAg có tương quan với ALT, AST trong giai đoạn ENCH và không tương quan trong giai đoạn EPCH. Như vậy, có thể HBeAg ảnh hưởng đến mối tương quan giữa HBcrAg và men gan.

Giai đoạn thanh thải HBsAg, HBcrAg được phát hiện ở 75% số bệnh nhân, con số này cao hơn nhiều so với những nghiên cứu khác⁷. Có thể là cỡ mẫu của chúng tôi trong giai đoạn này còn bé, nên có sự chênh lệch lớn. Trong nghiên cứu này chưa phân tích được nồng độ của HBcrAg so với thời gian thanh thải HBsAg và khả năng tái hoạt ở giai đoạn này, vì vậy chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi và đánh giá thêm ở giai đoạn thanh thải HBsAg tự nhiên trong thời gian tới.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ HBcrAg thay đổi đáng kể trong các giai đoạn diễn biến tự nhiên của HBV mạn. Đặc biệt khi nhiễm HBV mạn HBeAg âm tính, nồng độ HBcrAg có sự khác biệt giữa nhóm ENCI và ENCH, gợi ý cho chúng ta có thể sử dụng HBcrAg là một công cụ để phân biệt 2 giai đoạn này với nhau.

Ở những bệnh nhân HBV mạn, sau khi thanh thải HBsAg thường được xem như khỏi bệnh, tuy nhiên vẫn có nguy cơ bùng phát viêm gan nhất là trong những trường hợp điều trị hóa chất, các thuốc ức chế miễn dịch,... hoặc tiến triển biến chứng xơ gan, ung thư gan. HBcrAg vẫn được phát hiện ở một số bệnh nhân trong giai đoạn SC, vì vậy HBcrAg nên được nghiên cứu tiến cứu lâu dài để đánh giá các yếu tố nguy cơ xảy ra.

Tuy ở nghiên cứu này không thể đánh giá được tương quan của HBcrAg với cccDNA trong tế bào gan, nhưng rõ ràng tương quan của HBcrAg và tải lượng HBV-DNA huyết thanh là mạnh trong tất cả các giai đoạn HBV mạn tự nhiên. Như vậy HBcrAg là dấu hiệu hữu ích đánh giá sự nhân lên của HBV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Global hepatitis report.
2. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology* Baltim Md. 2016;63(1):261-283. doi:10.1002/hep.28156
3. Bộ y tế. Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh viêm gan vi rút B. Published online 2019.
4. Chen E-Q, Feng S, Wang M-L, et al. Serum hepatitis B core-related antigen is a satisfactory surrogate marker of intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B. *Sci Rep*. 2017;7. doi:10.1038/s41598-017-00111-0
5. Seto W-K, Wong DK-H, 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
6. Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, et al. 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 Off*

Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.
2015;21(6):606.e1-10.
doi:10.1016/j.cmi.2015.02.010

7. Mak L-Y, Wong DK-H, Cheung K-S, Seto W-K,
Lai C-L, Yuen M-F. Review article: hepatitis B

core-related antigen (HBcrAg): an emerging
marker for chronic hepatitis B virus infection.
Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(1):43-54.
doi:10.1111/apt.14376

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT U ĐẶC GIẢ NHÚ Ở THÂN ĐUÔI TUY TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC

Nguyễn Minh Trọng*, Nguyễn Kiều Hưng*, Phạm Bá Đức*,
Nguyễn Thị Khuyên*, Phạm Hoàng Hà**, Trịnh Hồng Sơn**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Kết quả điều trị phẫu thuật u đặc giả nhú ở thân đuôi tụy tại Bệnh viện Việt Đức. **Đôi tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 24 bệnh nhân được chẩn đoán u đặc giả nhú ở thân đuôi tụy được điều trị phẫu thuật bệnh viện Việt Đức từ 01/2016 đến 12/2020. **Kết quả:** Tuổi trung bình mắc u đặc giả nhú tụy là $24 \pm 10,2$ tuổi (7 – 45 tuổi), chủ yếu là nữ (91,7%), tỷ lệ nam/nữ là 1/11. Lý do vào viện do đau bụng (62,5%) là chủ yếu. Thời gian trung bình phát hiện bệnh là 3,7 tháng. Triệu chứng đau bụng chiếm 75,0%, sờ thấy u chiếm 8,3%. Đặc điểm cắt lớp vi tính thấy u chủ yếu ở thân tụy (45,8%), cấu trúc dạng đặc (70,8%) và kích thước u trung bình là $5,8 \pm 2,56$ cm (2,3 – 11,7). Mô nội soi có 4 trường hợp chiếm 16,7%. Phẫu thuật cắt thân đuôi tụy kèm lách (50,0%). 62,5% bệnh nhân làm HMMĐ khẳng định u đặc giả nhú. **Kết luận:** u đặc giả nhú của tụy được xếp là u tụy ngoại tiết ác tính khi có độ loạn sản cao. Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chính và thời gian sống thêm sau mổ cao.

Từ khoá: u đặc giả nhú, phẫu thuật cắt u tụy

SUMMARY

RESULTS OF SURGICAL RESECTIONS FOR SOLID PSEUDOPAPILLARY NEOPLASMS IN THE BODY AND TAIL OF PANCREAS AT VIET DUC HOSPITAL

Objectives: Results of surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasms (SPN) in the body and tail of the pancreas at Viet Duc Hospital. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study on 24 patients diagnosed with SPN in the body and tail of the pancreas who were operated at Viet Duc hospital from January 2016 to December 2020. **Results:** Of the 24 patient; 22 (91.7%) were females and 2 (8.3%) were males, ratio of males/females was 1/11. The mean age of SPN was 24 ± 10.2 years old (range, 7 – 45 years). The main reason for admission was

abdominal pain (62.5%). The mean time to diagnosis was 3.7 months. Abdominal pain (75.0%), palpable tumor (8.3%). The computed tomography features showed that the tumor was mainly in the body of the pancreas (45.8%), solid structure (70.8%) and mean diameters of SPN was 5.8 ± 2.56 cm (range, 2.3 – 11.7cm). Surgical treatment included pancreatectomy in 12 patients, spleen-preserving distal pancreatectomy in 6 patients (25%), enucleation in 6 (25%) without any complications. Laparoscopic surgery had 4 cases (16.7%). 62.5% of patients had IHC to confirm SPN. **Conclusion:** SPN are classified as malignant exocrine pancreatic tumors when there is a high degree of dysplasia. Surgical resections remain the mainstay of treatment and survival after surgery is high. Regular monitoring for early detection of recurrence and metastasis also has a timely treatment attitude.

Keywords: solid pseudopapillary tumor, pancreatectomy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U đặc giả nhú của tụy (Solid pseudopapillary neoplasms – SPN) là một khối u tụy ngoại tiết hiếm gặp, chiếm khoảng 1% trong u tụy, được Gruber Frantz mô tả lần đầu tiên vào năm 1959. U còn mang tên “Frantz tumor” cho đến năm 1996 khi Tổ chức Y tế Thế giới đưa ra khái niệm “u đặc giả nhú” của tụy [1]. Nguồn gốc chưa rõ, có nhiều giả thuyết về nguồn gốc SPN: (1) từ tế bào gốc đa chức năng; (2) từ tế bào tụy ngoại tiết; (3) từ tế bào liên quan đến mào sinh dục [1].

Bệnh thường gặp ở phụ nữ trẻ gốc Á và Phi, tỷ lệ nam/nữ là 1:10, tuổi trung bình khi đi khám là 22 tuổi, thường không có triệu chứng [1]. Trước đây, u được xếp loại u giáp biên (WHO 2002). Từ năm 2010, WHO [2] đã xếp SPN có loạn sản cao vào nhóm ung thư tụy ngoại tiết và phẫu thuật là phương pháp điều trị chính khi u chưa di căn với tỷ lệ sống sau 5 năm là 97% [1].

Chính vì vậy, bài viết này chúng tôi mong muốn đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật u đặc giả nhú ở thân – đuôi tụy tại Bệnh viện HN Việt Đức từ 01/2016 đến 12/2020.

*Bệnh viện K

** Bệnh viện HN Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Trọng

Email: drtrong81@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.7.2021

Ngày phản biện khoa học: 3.9.2021

Ngày duyệt bài: 10.9.2021