

Nồng độ D-dimer chủ yếu hữu ích trong việc loại trừ huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch, chẩn đoán và theo dõi DIC. Tuy nhiên DD tăng trong hầu hết các trường hợp phụ nữ mang thai, điều này dẫn đến giảm độ đặc hiệu của D-dimer trong chẩn đoán huyết khối ở thai phụ. Trong một nghiên cứu của Wang và cộng sự (2013) đã chỉ ra rằng có đến 70,82% phụ nữ mang thai không biến chứng có nồng độ trên 500 ng/mL trong quý 2 và 95,94% trong quý 3⁷.

Trong khi đó, FM khá ổn định trong suốt thời kỳ mang thai so với các dấu ấn sợi huyết khác, nhưng tăng đáng kể trong DVT nên FM có thể là một dấu ấn tiềm năng với độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán huyết khối ở thai phụ khỏe mạnh. Nghiên cứu của Kawamura và cộng sự được thực hiện trên 673 thai phụ ở Nhật Bản nhằm đánh giá khả năng sàng lọc VTE của FM trong thai kỳ muộn và sau sinh. Kết quả cho thấy chỉ có 0,3% trường hợp có nồng độ DD trong khoảng tham chiếu, trong khi có 67,2% có nồng độ FM bình thường và chỉ có 8,7% tăng trên ngưỡng tham chiếu. Khi áp dụng ngưỡng FM ≥ 35 mg/L cho chỉ định siêu âm tĩnh mạch chi dưới phát hiện 3 trường hợp có huyết khối ở thai kỳ muộn. Do đó, FM có thể là dấu ấn giúp sàng lọc VTE⁸.

V. KẾT LUẬN

Số lượng tiểu cầu giảm dần theo sự tăng tuổi thai.

Nồng độ fibrinogen và tỷ lệ prothrombin tăng dần theo sự phát triển của tuổi thai.

Tăng FM trong nhóm nghiên cứu là 79,7% trong khi có tới 94,0% thai phụ có tăng D-dimer.

Tất cả các bệnh nhân ở quý 3 thai kỳ đều có tăng D-dimer.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Katz D, Beilin Y.** Disorders of coagulation in pregnancy. Br J Anaesth. 2015;115 Suppl 2:ii75-88. doi:10.1093/bja/aev374
2. **Mangla A, Hamad H.** Thrombocytopenia in Pregnancy. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Accessed September 29, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547705/>
3. **Szecsí PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S.** Haemostatic reference intervals in pregnancy. Thromb Haemost. 2010;103(4):718-727. doi:10.1160/TH09-10-0704
4. **Joly B, Barbay V, Borg JY, Le Cam-Duchez V.** Comparison of markers of coagulation activation and thrombin generation test in uncomplicated pregnancies. Thromb Res. 2013;132(3):386-391. doi:10.1016/j.thromres.2013.07.022
5. **Hansen AT, Andreassen BH, Salvig JD, Hvas AM.** Changes in fibrin D-dimer, fibrinogen, and protein S during pregnancy. Scand J Clin Lab Invest. 2011;71(2): 173-176. doi:10.3109/00365513.2010.545432
6. **Onishi H, Kaniyu K, Iwashita M, Tanaka A, Watanabe T.** Fibrin monomer complex in normal pregnant women: a potential thrombotic marker in pregnancy. Ann Clin Biochem. 2007;44(Pt 5):449-454. doi:10.1258/000456307781646076
7. **Wang M, Lu S, Li S, Shen F.** Reference intervals of D-dimer during the pregnancy and puerperium period on the STA-R evolution coagulation analyzer. Clin Chim Acta. 2013;425: 176-180. doi:10.1016/j.cca.2013.08.006
8. **Kawamura M, Fukuda N, Suzuki A, et al.** Use of fibrin monomer complex for screening for venous thromboembolism in the late pregnancy and post-partum period. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2014;40(3):700-704. doi:10.1111/jog.12245

SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ HBCRAG TRONG QUÁ TRÌNH ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN TÍNH BẰNG THUỐC NUCLEOT(S)IDE VÀ MỐI TƯƠNG QUAN VỚI CÁC DẤU ẤN SINH HỌC

Vũ Thị Thu Hương¹, Đặng Thị Bích¹, Nguyễn Thị Vân Hà¹,
Đình Văn Huy¹, Nguyễn Tuấn Thành¹, Trần Văn Long¹, Tạ Thị Loan¹,
Phạm Thị Hồng¹, Nguyễn Thị Là¹, Phạm Ngọc Thạch¹, Nguyễn Văn Kính¹

TÓM TẮT

¹Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương
Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Bích
Email: bich.vaac@gmail.com
Ngày nhận bài: 22.01.2025
Ngày phản biện khoa học: 19.2.2025
Ngày duyệt bài: 30.3.2025

HBcrAg- kháng nguyên liên quan đến lõi của virus bao gồm 3 protein được mã hóa bởi vùng lõi/tiền lõi là HBcAg, HBeAg và protein tiền lõi 22-kDa (p22cr). Những nghiên cứu gần đây cho thấy vai trò của HBcrAg trong lâm sàng: Có thể dự đoán chuyển đảo huyết thanh HBeAg tự nhiên hoặc do điều trị, khả năng tái hoạt động của vi rút viêm gan B (HBV), tái nhiễm HBV sau ghép gan và nguy cơ tiến triển hoặc tái phát ung thư biểu mô tế bào gan. HBcrAg có mối tương quan với HBV DNA trong huyết thanh và

cccDNA trong gan. Đặc biệt, ở các trường hợp lâm sàng với HBV DNA huyết thanh không thể phát hiện được hoặc mất HBsAg, HBcrAg vẫn có thể được phát hiện và việc giảm nồng độ HBcrAg có liên quan đáng kể đến kết quả đầy hứa hẹn cho bệnh nhân viêm gan B mạn (CHB). Hiện tại, ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về HBcrAg nên chúng tôi tiến hành đề tài: Sự thay đổi nồng độ HBcrAg trong quá trình điều trị viêm gan B mạn tính bằng thuốc nucleot(s)ide và mối tương quan với các dấu ấn sinh học, với hai mục tiêu: 1. Khảo sát nồng độ HBcrAg ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính đang điều trị thuốc ức chế vi rút nucleot(s)ide. 2. Đánh giá sự thay đổi nồng độ HBcrAg trong quá trình điều trị bệnh nhân viêm gan B mạn tính bằng thuốc nucleot(s)ide và mối tương quan với các dấu ấn sinh học. **Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân CHB ≥ 18 tuổi không có xơ gan đang điều trị thuốc kháng virus từ 2-4 năm có HBVDNA huyết thanh dưới ngưỡng phát hiện. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, quan sát một loạt ca bệnh. **Kết quả nghiên cứu:** 325 bệnh nhân CHB đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu với đặc điểm: Nam: 56,6%, tuổi 30–50: 69,2% và HBeAg(+): 38,2%. Nồng độ trung bình HBcrAg ở nhóm HBeAg(+) là $5,56 \pm 0,96$, cao hơn nhóm HBeAg(-) ($3,43 \pm 1,10$) ($p < 0,05$), sự khác biệt về nồng độ HBcrAg giữa các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê trong khi không có sự khác biệt theo số năm điều trị NAs. Trong điều trị NAs, mặc dù HBV DNA về dưới ngưỡng phát hiện, nồng độ HBcrAg vẫn còn và tiếp tục giảm. Nồng độ HBcrAg tại thời điểm tuyển chọn, 6 và 12 tháng lần lượt là $4.791 \log U/ml$, $4.516 \log U/ml$ và $4.528 \log U/ml$ ($p=0,001$), không có sự khác biệt giữa 2 nhóm HBeAg(+) và HBeAg(-). Nồng độ HBcrAg $4,95 \log U/ml$ có giá trị tiên lượng chuyển đảo huyết thanh HBeAg với AUC = $0,672$ (95% CI, $0,592-0,751$), độ nhạy 81%, độ đặc hiệu 67% và PPV 57,1%, NPV 66,9%. **Kết luận:** Nồng độ HBcrAg có sự khác biệt giữa 2 nhóm HBeAg(-) và (+) và giữa các nhóm tuổi, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa các nhóm có thời gian điều trị khác nhau. HBcrAg là dấu ấn hữu ích trong tiên lượng chuyển đảo huyết thanh HBe.

Từ khóa: viêm gan B mạn tính, thuốc ức chế virus nucleot(s)ide, HBcrAg

SUMMARY

THE CHANGES IN HBcrAg CONCENTRATIONS DURING TREATMENT OF CHB WITH NUCLEOT(S)IDE AND THE CORRELATION WITH OTHER BIOMARKERS

HBcrAg- Hepatitis B core related antigen combines three proteins encoded by the core/precore region: HBcAg, HBeAg, and the 22-kDa precore protein (p22cr). Recent research indicates that HBcrAg plays an important role in clinical applications such as: HBcrAg can help predict spontaneous or treatment-induced HBeAg seroconversion, hepatitis B virus (HBV) reactivation, HBV reinfection after liver transplantation, and risk of progression or recurrence of HCC. HBcrAg levels correlates with HBV DNA load and intrahepatic HBVcccDNA. Specialty, cases with undetectable serum HBV DNA or loss of HBsAg, HBcrAg can still be detected, and the reduction in HBcrAg levels was significantly associated with treatment outcome of CHB. In Vietnam, there are few studies on

HBcrAg, so we conducted the topic: Survey of HBcrAg concentration changes during the treatment of CHB with nucleot(s)ide drugs (NAs) and correlation with biomarkers, with two objectives: 1. Survey of HBcrAg concentration in CHB being treated with NAs. 2. Evaluate changes in HBcrAg concentration during the treatment of CHB with NAs and correlation with other biomarkers. **Subjects and methods:** CHB ≥ 18 years-old without cirrhosis who are being treated with NAs for 2-4 years and has serum HBVDNA undetected. Prospective study, observing a series of cases. **Results:** A cross-sectional study of 325 CHB (Male 56.6%, Age 30-49: 69.2% and HBeAg(+) 38.2%) showed that HBcrAg in patients with HBeAg(+) (5.56 ± 0.96) was higher than that in the neg group (3.43 ± 1.10) ($p < 0.05$), the difference in HBcrAg concentration between age groups was statistically significant while there was no difference according to the years of treatment. During NAs treatment, although HBV-DNA had been undetected, HBcrAg concentration remained and continued to decrease. HBcrAg concentrations at M0, 6 and 12 months were $4.795 \log U/ml$, $4.516 \log U/ml$, and $4.528 \log U/ml$, respectively ($p = 0.001$). But there are no difference between the HBeAg(-) and (+) groups. HBcrAg concentration of $4.95 \log U/ml$ had a predictive value for HBe seroconversion with AUC = 0.672 (95% CI, $0.592-0.751$), sensitivity 81%, specificity 67%, PPV 57.1%, NPV 66.9%. **Conclusions:** HBcrAg concentrations were different between the HBeAg(-) and (+) groups, between age groups, however, there was no difference between groups with different treatment times. Although HBV-DNA was undetected, HBcrAg has remained, still decreased and be a useful marker in predicting HBe seroconversion.

Keywords: chronic hepatitis B (CHB), nucleot(s)ide viral inhibitors, HBcrAg.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus viêm gan B gây viêm gan B (VGB) và là yếu tố hàng đầu dẫn đến xơ gan, ung thư biểu mô thể bào gan. Theo báo cáo của WHO tính đến năm 2019, ước tính khoảng 30 triệu người (10,5% tổng số người ước tính đang sống chung với bệnh VGB, trong khi 6,6 triệu (22%) người đang được điều trị và khoảng 887.000 ca tử vong mỗi năm do CHB tiến triển xơ gan, ung thư gan [1]. Gánh nặng VGB cao nhất ở khu vực Tây Thái Bình Dương và Châu Phi, khu vực Đông Nam Á đứng thứ 4 với 18 triệu người nhiễm [1]. Việt Nam nằm trong khu vực có ảnh hưởng nặng nề với tỷ lệ lưu hành HBV 10-20% và thay đổi tùy theo khu vực [2].

WHO ước tính năm 2021 có khoảng 12-25% bệnh nhân CHB có nhu cầu điều trị và các phương pháp điều trị bằng đường uống (tenofovir hoặc entecavir) là loại thuốc mạnh nhất để ức chế HBV [1]. Do sự tích hợp HBV-DNA vào bộ gen vật chủ làm cho VGB khó loại trừ khỏi gan và đa số bệnh nhân vẫn phải điều

trị lâu dài, gần như cả đời [3]. Khi bệnh nhân CHB điều trị NAs, tải lượng HBV-DNA trong máu giảm dần và về dưới ngưỡng phát hiện, tuy nhiên kết quả này chưa đủ để chỉ định dừng thuốc NAs. Mục tiêu điều trị hiện tại của kiểm soát nhiễm HBV mạn là đạt được mức độ ức chế virus, tốt nhất là mất kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg) trong huyết thanh hay kháng nguyên lõi HBcrAg, dẫn đến cải thiện các dấu hiệu sinh hóa, mô học và giảm nguy cơ biến chứng [3]. Dấu ấn sinh học HBcrAg đang được chứng minh giá trị lâm sàng trong chẩn đoán giai đoạn tiến triển, đánh giá đáp ứng, đánh giá nguy cơ xơ gan, HCC, tiên lượng dừng thuốc, đáp ứng kéo dài trước và sau khi ngừng các chất tương tự nucleos (t)ide, khả năng tái hoạt động HBV [4].

Ở Việt Nam, các nghiên cứu đánh giá về HBcrAg bước đầu được thực hiện và rất ít công trình nghiên cứu công bố kết quả đánh giá vai trò trong diễn biến tự nhiên cũng như dưới tác động của thuốc NAs. Để hiểu hơn về vai trò các chỉ số miễn dịch này trong theo dõi điều trị bệnh nhân CHB, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "Khảo sát sự thay đổi nồng độ HBcrAg trong quá trình điều trị viêm gan B mạn tính bằng thuốc nucleot(s)ide và mối tương quan với các dấu ấn sinh học".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân CHB ≥ 18 tuổi, điều trị NAs 2-4 năm, có kết quả HBV-DNA về dưới ngưỡng phát hiện, tuân thủ thuốc (loại trừ đồng nhiễm VGC, HIV, tổn thương gan do nguyên nhân khác, bệnh lý khác: suy thận, ung thư,...). Bệnh nhân CHB được theo dõi điều trị trong 1 năm.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu. Từ tháng 9/2022 đến tháng 3/2024 tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả tiến cứu hàng loạt ca bệnh

Thu thập các thông tin tuổi, giới, thời gian điều trị, yếu tố dịch tễ.

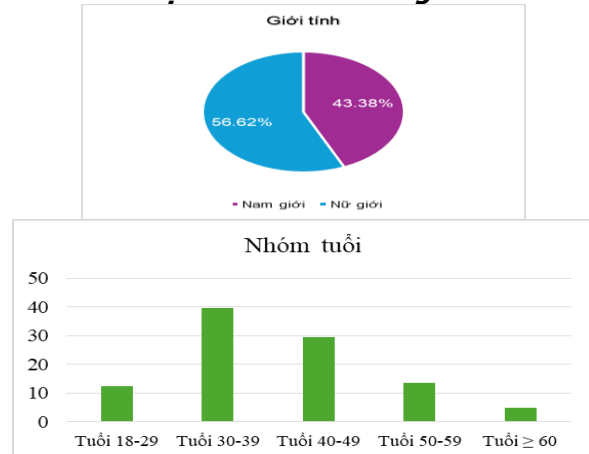
Định lượng HBVDNA, HBcrAg, hqHBsAg và các xét nghiệm sinh hoá miễn dịch khác.

2.4. Xử lý số liệu: Số liệu được thu thập và theo dõi trên CRF, nhập liệu trên Excel, phần mềm SPSS20.0. Kiểm định theo phương pháp thống kê y học thông qua mô tả biến số tần số và tỷ lệ %, T test và Sign test khi so sánh chỉ số. Phân tích thống kê khi $P < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

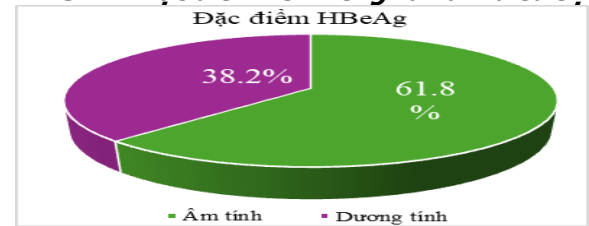
3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Nhận xét: 325 bệnh nhân thuộc nghiên cứu, có 184 nam và 141 nữ với tỷ lệ Nam/nữ là 1,30/1, tuổi trung bình là 40,2. Trong đó tập trung ở độ tuổi từ 30-49, chiếm tỷ lệ 69,2%.

3.1.2. Đặc điểm về HBeAg và năm điều trị



Thời gian điều trị	n	Tỷ lệ (%)
3 năm	118	36.3
4 năm	182	56.0

Biểu đồ 3.2. Đặc điểm năm điều trị và HBeAg

Nhận xét: Có 201 bệnh nhân HBeAg(-) và 124 HBeAg(+), với tỷ lệ HBeAg(-)/(+) là 201/124 (1,66/1). Số năm điều trị NAs trung bình tại thời điểm vào nghiên cứu là $3,16 \pm 0,89$ năm. Nhóm bệnh nhân có thời gian điều trị từ 2 năm có tỷ lệ thấp nhất và thời gian điều trị 4 năm có tỷ lệ cao nhất, với tỷ lệ tương ứng lần lượt là 7.7% và 56.0%.

3.1.3. Nồng độ HBcrAg huyết thanh ở bệnh nhân đang điều trị NAs

Bảng 3.1. Nồng độ HBcrAg trên bệnh nhân có HBeAg

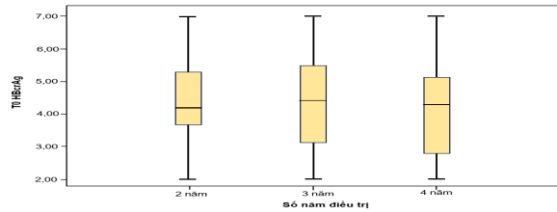
	n	Mean (logU/ml)	P
HBeAg (-)	193	$3,43 \pm 1,10$	0,001
HBeAg (+)	117	$5,56 \pm 0,96$	

Nhận xét: Nồng độ HBcrAg huyết thanh trung bình trên nhóm bệnh nhân HBeAg(+) và HBeAg(-) lần lượt là $5,56 \pm 0,96$ logU/mL và $3,43 \pm 1,10$ logU/mL. Có sự khác biệt nồng độ HBcrAg có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm HBeAg(-) và (+) với $p = 0,001$.

Bảng 3.2. Nồng độ HBcrAg và nhóm tuổi

Nhóm tuổi	n	Mean (logU/ml)	P
18-29	40	4,70±1,11	0,001
30-39	128	4,72±1,38	
40-49	96	3,69±1,51	
50-59	43	3,67±1,41	
≥ 60	16	3,46±1,52	

Nhận xét: Sự khác biệt về nồng độ HBcrAg theo độ tuổi khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$), đồng thời kết quả đánh giá cho thấy nhóm cao tuổi cũng là nhóm có thời gian điều trị trung bình cao nhất.



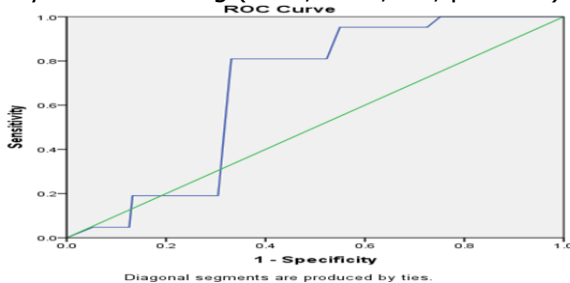
Thời gian điều trị	n	Nồng độ HBcrAg
2 năm	24	4.39 ± 1.26
3 năm	118	4.30 ± 1.53
4 năm	120	4.11 ± 1.48

Bảng 3.3. Nồng độ HBcrAg và số năm điều trị NAs

Nhận xét: Có sự giảm nồng độ trung bình của HBcrAg huyết thanh tại thời điểm đưa vào nghiên cứu theo số năm điều trị NAs. Tuy nhiên không có sự khác biệt nồng độ HBcrAg huyết thanh trung bình theo số năm điều trị NAs ($p=0,445$).

3.2. Giá trị dự đoán chuyển đảo huyết thanh HBeAg dựa vào nồng độ HbcrAg. Trên 117 bệnh nhân HBeAg(+) tại thời điểm vào nghiên cứu, 21 bệnh nhân (17.9%) có chuyển đảo huyết thanh HBeAg tại mean là 7,4 tháng (range, 3-12 tháng). Tỷ lệ chuyển đảo HBeAg lần lượt là 19%, 33%, 28% và 19% tại các thời điểm 3, 6, 9 và 12 tháng.

Phân tích đa biến, có sự liên quan giữa nồng độ HBcrAg tại thời điểm baseline với chuyển đảo huyết thanh HBeAg (CI: 0,592-0,751; $p=0.008$).



Biểu đồ 2: Đường cong ROC của HBcrAg

Giá trị tiên lượng chuyển đảo huyết thanh HBeAg của HBcrAg tại thời điểm baseline (T0)

được xác định bằng chỉ số Youden, trong đó, giá trị HBcrAg ≤ 4.95 logU/mL, có độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV lần lượt là 81%, 67%, 57,1% và 66.9%; Diện tích dưới đường cong AUROC là 0.672 (95%CI:0,592-0,751).

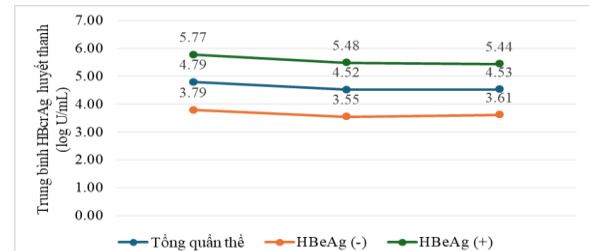
3.3. Phân tích động học nồng độ HBcrAg huyết thanh. 104 bệnh nhân được chia nhóm để nghiên cứu động học HBcrAg huyết thanh 1 năm kể từ thời điểm baseline: 52 bệnh nhân HBeAg(-) và 52 bệnh nhân HBeAg(+).

Động học HBcrAg được đánh giá tại các thời điểm T0, sau 6 tháng (T6) và 12 tháng (T12). Nồng độ HBcrAg huyết thanh trung bình cao hơn đáng kể ở bệnh nhân HBeAg(+) so với bệnh nhân HBeAg(-) ở cả ba thời điểm ($p<0,001$).

Trên nhóm HBeAg(+), nồng độ HBcrAg tại thời điểm T6 và T12 giảm có ý nghĩa so với T0 ($p\leq 0,003$), với mức giảm lần lượt là 0,24 logU/mL và 0,18 logU/mL. Trên nhóm bệnh nhân HBeAg(-), nồng độ HBcrAg tại thời điểm T6 giảm có ý nghĩa so với T0 ($p=0.046$). Tuy nhiên lại không có ý nghĩa tại thời điểm T12 ($p=0.063$).

Bảng 3.4. Đặc điểm cơ bản

Đặc điểm	HBeAg (+), n=52	HBeAg (-), n=52
Nam, n(%)	29 (55.8%)	30 (57.7%)
Tuổi (năm)	38.6±10.2	43.3±9.0
Số năm điều trị n(%)	3.38±0.82	3.33±0.81
2 năm	4 (7.7%)	3 (5.8%)
3 năm	10 (19.2%)	11 (21.2%)
4 năm	38 (73.1%)	38 (73.1%)



p value	T6 vs T0	T12 vs T0
HBeAg (+)	0.001	0.003
HBeAg (-)	0.046	0.063

Biểu đồ 3: Diễn biến động học của HBcrAg

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu 325 CHB điều trị NAs từ 2-4 năm có kết quả HBV-DNA dưới ngưỡng phát hiện với đặc điểm: tỷ lệ nam/nữ là 1,3/1, tuổi trung bình là 40,2 và chủ yếu ở độ tuổi 30-49 (69,2%), năm điều trị trung bình là 3,16±0,89. Nhóm điều trị 4 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 56%, 201 bệnh nhân HBeAg(-) và 124 bệnh nhân HBeAg(+) (lần lượt là 61.8% và 38,2%). Đặc điểm nhóm tuổi cũng tương đương với các nghiên cứu về CHB khác,

chủ yếu từ 30-49, Nam giới chiếm ưu thế, bên cạnh đó tỷ lệ HBeAg(-)/(+) là 1,66/1 cũng khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Cẩm Hồng [5].

Thời điểm tham gia nghiên cứu: Nồng độ HBcrAg trung bình ở nhóm HBeAg(+) và HBeAg(-) tương ứng là $5,56 \pm 0,96 \log U/mL$ và $3,43 \pm 1,10 \log U/mL$; Trong đó, nhóm HBeAg(+) có nồng độ cao hơn so với nhóm HBeAg(-) với $p < 0,01$. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu như tác giả Kaneko trên bệnh nhân CHB mạn đã điều trị 1 năm NAs [6] hay trên bệnh nhân chưa điều trị NAs của tác giả Seto [7]. Kết quả đều cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HBcrAg ở nhóm bệnh nhân HBeAg(+) và HBeAg(-) và nồng độ HBcrAg ở nhóm HBeAg (+) cao hơn. Bệnh nhân được theo dõi định kỳ 3-6 tháng 1 lần. Kết quả cho thấy HBcrAg vẫn định lượng được và tiếp tục giảm dần theo thời gian được điều trị NAs. Điều này chứng tỏ nồng độ HBcrAg trong máu có thể phản ánh chính xác hơn hoạt động của HBV trong tế bào gan, từ đó đánh giá được hiệu quả của quá trình điều trị. Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu trước đây [6], [8], điều này cũng phù hợp với cơ chế tác động của thuốc NAs là ức chế trực tiếp sự tổng hợp HBV-DNA dẫn đến giảm nồng độ HBV-DNA nhưng không tác động đến sự tổng hợp các thành phần của HBcrAg. Tác dụng gián tiếp của điều trị NAs là giảm kho dự trữ cccDNA ở gan do giảm bổ sung cccDNA, điều này phản ánh qua nồng độ HBcrAg. Khảo sát nồng độ HBcrAg theo nhóm tuổi cho thấy sự khác biệt về nồng độ HBcrAg theo nhóm tuổi khác nhau có ý nghĩa thống kê và nồng độ trung bình giảm dần theo nhóm tuổi, nhóm tuổi cao nhất cũng là nhóm có thời gian điều trị trung bình lâu nhất.

Trên 117 bệnh nhân HBeAg(+) tại thời điểm vào nghiên cứu, theo dõi 1 năm điều trị NAs, 21 bệnh nhân (17.9%) có chuyển đổi huyết thanh HBeAg tại giá trị trung bình là 7,4 tháng (từ 3-12 tháng). Tỷ lệ chuyển đổi HBeAg lần lượt là 19%, 33%, 28% và 19% tại các thời điểm 3, 6, 9 và 12 tháng. Phân tích đa biến bằng Youden cho thấy có sự liên quan giữa nồng độ HBcrAg tại thời điểm T0 với chuyển đổi huyết thanh HBeAg với giá trị HBcrAg $\leq 4.95 \log U/mL$, có độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV lần lượt là 81%, 67%, 57,1% và 66.9%. Diện tích dưới đường cong AUROC là 0.672 (95%CI:0,592-0,751). Kết quả này tương tự một số nghiên cứu đã có, nồng độ HBcrAg thấp hơn có liên quan đến kết quả điều trị [9]. Giá trị HBcrAg gợi ý tiên lượng chuyển đổi HBe của các nghiên cứu này là 4,91, tương tự

như kết quả nghiên cứu của chúng tôi (4,95). HBcrAg cơ sở thấp hơn so với nghiên cứu của Sandmann (6,32) [10] do thời điểm lựa chọn đánh giá khác nhau. Sandmann chọn thời điểm bắt đầu điều trị, nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn bệnh nhân đã điều trị NAs từ 2-4 năm. Mục đích của điều trị CHB được Bộ Y tế đưa ra năm 2019 là chuyển đổi huyết thanh HBeAg, mất HBsAg và giảm HBcrAg [3]. Nghiên cứu một lần nữa khẳng định HBcrAg có giá trị tiên lượng chuyển đổi HBe bởi vậy HBcrAg có ý nghĩa theo dõi điều trị bệnh nhân CHB.

Phân tích mối tương quan trên 104 bệnh nhân thuộc 2 nhóm HBeAg(-) và (+) có tương đồng về giới, tuổi và số năm điều trị cho thấy: Nồng độ HBcrAg huyết thanh trung bình cao hơn đáng kể ở bệnh nhân HBeAg(+) so với nhóm HBeAg(-) ở cả ba thời điểm ($p < 0,001$). Trên nhóm bệnh nhân HBeAg(+), nồng độ HBcrAg tại thời điểm T6 và T12 giảm có ý nghĩa so với thời điểm T0 ($p \leq 0,003$), với mức giảm lần lượt là $0,24 \log U/mL$ và $0,18 \log U/mL$. Trên nhóm bệnh nhân HBeAg(-), nồng độ HBcrAg tại thời điểm T6 giảm có ý nghĩa so với thời điểm T0 ($p=0.046$), tuy nhiên lại không có ý nghĩa ở thời điểm T12 ($p=0.063$). Kết quả cho thấy HBcrAg giảm đáng kể trong quá trình điều trị tuy nhiên tốc độ giảm rất chậm và giảm ở nhóm HBeAg(+) nhiều hơn so với nhóm HBeAg(-) với bất kể loại NAs. Tác giả Sandmann và Itokawa quan sát HBcrAg trên bệnh nhân NAs cũng có kết luận tương tự [9]. Nghiên cứu này có cỡ mẫu nhỏ, theo dõi trong thời gian ngắn, do đó cần có những nghiên cứu đánh giá tác động lâu dài của NAs trên bệnh nhân CHB.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu hiện tại cho thấy HBcrAg có giá trị tiên lượng chuyển đổi miễn dịch HBe. Nồng độ HBcrAg trung bình ở nhóm HBeAg(+) cao hơn ở nhóm HBeAg(-) có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$. HBcrAg trong điều trị NAs giảm chậm và tốc độ giảm ở nhóm HBeAg(+) nhiều hơn so với nhóm HBeAg(-).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế**, Điều tra ước tính tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B và virus viêm gan C trong nhóm người trưởng thành tại Việt Nam 2018-2019, Hà Nội, 2019.
2. **N. T. C. Hồng, Đ. H. Long, H. T. K. Yên và et al**, "Nghiên cứu các dấu ấn huyết thanh nhiễm HBV, mối tương quan giữa nồng độ HBsAg và tải lượng vi rút ở bệnh nhân viêm gan B mạn chưa điều trị tại bệnh viện trường đại học Y Dược Cần Thơ năm 2021-2022," tạp chí y dược học Cần Thơ, tập 51, pp. 205-212, 2022.
3. **W. Seto, D. Wong, J. Fung và 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," Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B, tập 20, pp. 1173-1180, 2014.
4. **P. T. Thuỳ và N. T. Văn Hồng**, "Khảo sát sự thay đổi của HBCrAg trên bệnh nhân Viêm gan B mạn trước và sau điều trị TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300MG," Tạp chí y học Việt Nam, tập 521, số 1, 2023.
 5. **N. Itokawa, M. Atsukawa và et al**, "Kinetics of the hepatitis B core-related antigen and treatment responses in chronic hepatitis B patients treated with tenofovir alafenamide," Hepatology research, 2024.
 6. **Bộ Y tế và WHO**, Phổ biến kết quả mô hình ước tính gánh nặng bệnh tật do viêm gan virus B, C và phân tích hiệu quả đầu tư, 2017.
 7. **N. Terrault**, AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B, Hepatology 2016, 63,261-283. [CrossRef] [pubmed], 2016.
 8. **Liu F, Wang XW, Chen L và et al**, "Systematic review with meta-analysis: Development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis patients with hepatitis surface antigen seroclearance," Aliment. pharmacol.Ther, tập 43, pp. 1253-1261, 2016.
 9. **L. V. Nam**, "Nghiên cứu mối tương quan giữa tải lượng HBV DNA và hoạt độenzym ALT ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính," Tạp chí y học Việt Nam, tập 2, số 500, pp. 95-99, 2021.
 10. **B. Wang, I. Carey, M. Bruce và et al**, "HBeAg seroconversion marks an important spontaneous change and treatment end-point for HBeAg-positive patients and is a pre-requisite for HBsAg loss or functional cure. In this retrospective analysis, we aimed to identify predictors of seroconversion usin," J Viral Hepat ., tập 25, số 8, pp. 886-893, 2018.

SỬ DỤNG VẬT NIÊM MẠC XOANG Bướm TÁI TẠO NỀN SỌ TRONG PHẪU THUẬT NỘI SOI QUA ĐƯỜNG MŨI ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH LÝ VÙNG HỐ YÊN

Nguyễn Thanh Xuân¹, Nguyễn Thành Nam²
Nguyễn Mạnh Tiến¹, Nguyễn Ngọc Đại¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Dùng vật niêm mạc xoang bướm tái tạo nền sọ trong phẫu thuật nội soi qua đường mũi điều trị các bệnh lý vùng hố yên, đánh giá hiệu quả và tỉ lệ các biến chứng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 57 bệnh nhân có tổn thương vùng hố tuyến yên được phẫu thuật nội soi qua mũi, sử dụng vật niêm mạc xoang bướm kèm hoặc không kèm phương pháp khác để tái tạo nền sọ. **Kết quả:** Tuổi trung bình $51,8 \pm 13,5$, nam 26 (45,6%) nữ 31 (54,4%). Mô bệnh học hay gặp nhất là u tuyến yên 36 ca (63,2%), nang Rathke 15 ca (26,3%), tổn thương viêm mạn tính 5 ca (8,8%) u nang biểu bì 1 ca (1,7%). Áp dụng thang điểm Kelly có 44 ca độ 0 (77,2%), độ I có 9 ca (15,8%), độ II có 3 ca (5,3%), độ III có 1 ca (1,7%). Ngay sau mổ có 11 ca chảy dịch mũi rỉ rả (19,6%), có 1 ca chảy dịch não tủy phải phẫu thuật lần 2 để vá rò (1,7%), triệu chứng tại chỗ rất ít gặp. **Kết luận:** Dùng vật niêm mạc xoang bướm để tái tạo nền sọ có những ưu điểm như: linh hoạt, dễ sử dụng, khôi phục lại đặc điểm giải phẫu, thúc đẩy quá trình tái tạo niêm mạc, giảm các biến chứng tại chỗ. Vật niêm mạc xoang bướm nên được chuẩn bị và sử dụng ở bất kỳ ca nào có thể, và nên được xem như một phương pháp tái tạo nền sọ riêng biệt hoặc bổ trợ cho các phương pháp khác.

¹Bệnh viện Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Xuân

Email: thnam152@gmail.com

Ngày nhận bài: 21.01.2025

Ngày phản biện khoa học: 20.2.2025

Ngày duyệt bài: 31.3.2025

SUMMARY

CLOSURE OF SKULL BASE DEFECTS BY SPHENOID MUCOSAL FLAPS IN ENDOSCOPIC ENDONASAL TRANSSPENOIDAL SURGERY

Objective: Using sphenoid sinus mucosa flap (SSMF) to reconstruct skull base defects in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery (EETS), evaluate effectiveness and complications. **Methods:** 57 patients are treated by EETS, using SSMF with or without other methods to reconstruct the skull base defect(s). **Results:** Mean age $51,8 \pm 13,5$, 26 men (45,6%) and 31 women (54,4%). The histopathological feature: pituitary adenoma-36 cases (63,2%), Rathke cyst-15 cases (26,3%), chronic inflammatory lesions-5 cases (8,8%), epidermoid cyst-1 case (1,7%). Kelly grade: 44 cases of grade 0 (77,2%), 9 cases of grade I (15,8%), 3 cases of grade II (5,3%), 1 case of grade III (1,7%). Immediately after surgery, there were 11 cases of nasal discharge (19,6%), 1 case of CSF leak requiring a second surgery to repair the fistula (1,7%). **Conclusion:** SSMF has advantages such as flexibility, ease of use, restoring anatomical characteristics, promoting the repopulation of mucosa, reducing local complications. SSMF should be used in any possible case, as a separate method or as an adjunct to others.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kể từ khi phương pháp phẫu thuật nội soi qua đường mũi xoang bướm (EETS) được áp dụng để điều trị các bệnh lý vùng hố yên lần đầu