

tháo đường. Tạp chí Y học Tp Hồ Chí Minh, 21 (3), tr.56-61.

7. **Huỳnh Thị Minh Trinh, Vũ Đình Hùng (2006).** Bước đầu đánh giá beta 2-microglobulin huyết thanh trong chức năng lọc cầu thận của bệnh thận mạn tính. Tạp chí y học thực hành, 5, tr.76-8.
8. **Nguyễn Thị Hương Thi (2009).** Nghiên cứu rối loạn nồng độ beta 2-microglobulin niệu và huyết

thanh ở bệnh nhân hội chứng thận hư. Luận văn bác sĩ nội trú, Đại học Y dược Huế, tr.1-92.

9. **Badreldien Hassan Elabid, Samia Mahadi Ahmed, Noon Babiker Mohammed Ahmed (2014).** Assessment of Plasma B2-Microglobulin among Sudanese with Type 2 Diabetes Mellitus. Am Int J Contemp Res,4 (4):78-81.

GIÁ TRỊ CỦA XÉT NGHIỆM HCV CORE ANTIGEN TRONG SÀNG LỌC SIÊU VI VIÊM GAN C

Lê Thị Thanh Nhân¹, Trần Văn Lợi², Lương Trần Thanh Duy², Ngô Quốc Đạt¹, Nguyễn Minh Hà^{2,3}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm HCV core Antigen và đánh giá mối tương quan giữa nồng độ HCV core Antigen và HCV RNA. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 102 bệnh nhân nội trú và ngoại trú đến khám sàng lọc viêm gan C tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương từ tháng 2/2022 đến tháng 6/2022. Xét nghiệm HCV RNA được thực hiện bằng kỹ thuật realtime RT-PCR với bộ sinh phẩm IVD NK RTqPCR-Vcquant KIT, xét nghiệm HCV core Ag được thực hiện bằng kỹ thuật CMIA với bộ thuốc thử của Abbott. Xét nghiệm HCV RNA được sử dụng làm tiêu chuẩn vàng. Xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm HCV core Ag và đánh giá mối tương quan giữa nồng độ HCV core Ag và HCV RNA. **Kết quả:** Xét nghiệm HCV core Ag có độ nhạy là 93,3% và độ đặc hiệu là 91,7% ở giá trị ngưỡng 3,03 fmol/L, diện tích dưới đường cong ROC là 0,925 (92,5%) (KTC 95%: 0,92-0,99). Có mối tương quan thuận, trung bình giữa nồng độ HCV core Ag và HCV RNA với hệ số tương quan $r=0,64$ ($p<0,001$). **Kết luận:** Xét nghiệm HCV core Ag có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, đồng thời có mối tương quan thuận, trung bình với xét nghiệm HCV RNA. Đây là một xét nghiệm có giá trị và có thể ứng dụng được trong sàng lọc HCV trên bệnh nhân Việt Nam.

Từ khóa: Độ nhạy, độ đặc hiệu, HCV core Antigen, HCV RNA.

SUMMARY

VALUE OF HCV CORE ANTIGEN TEST IN SCREENING FOR HEPATITIS C VIRUS

Objective: To determine the sensitivity and specificity of the HCV core Antigen test and to evaluate the correlation between the concentration of

HCV core Antigen and HCV RNA. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was performed on 102 inpatients and outpatients who came for hepatitis C screening at Nguyen Tri Phuong hospital from February, 2022 to June, 2022. HCV RNA assay was performed by real-time RT-PCR with the IVD NK RTqPCR-Vcquant KIT biological kit, HCV core Ag assay was performed using the CMIA technique with Abbott's reagent kit. HCV RNA test has been used as gold standard. To determine the sensitivity and specificity of the HCV core Antigen test and to evaluate the correlation between the concentration of HCV core Antigen and HCV RNA. **Results:** The sensitivity and specificity of HCV core Ag were 93, 3% and 91,7%, respectively, at a cutoff value of 3.03 fmol/L, the area under the ROC curve was 0.925 (92,5%) (95% CI 0,92-0,99). There was a mean positive correlation between HCV core Ag and HCV RNA ($r= 0,64$; $p<0,001$). **Conclusions:** HCV core Ag test had high sensitivity and specificity, and had a mean positive correlation with HCV RNA test. This was a valuable test and can be applied in the screening of HCV in Vietnamese patients.

Keywords: Sensitivity, specificity, HCV core Antigen, HCV RNA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm gan C là bệnh truyền nhiễm do virus viêm gan C (Hepatitis C Virus: HCV) gây ra. Theo ước tính của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2017, trên thế giới có 71 triệu người bị viêm gan virus C mạn trong đó 14 triệu người sống ở khu vực Tây Thái Bình Dương. Ước tính năm 2017, nước ta có 991.153 người bị nhiễm HCV mạn trong đó có 6.638 người tử vong do bệnh gan liên quan đến HCV. Bệnh hầu như luôn không có triệu chứng cho đến giai đoạn rất muộn. Do đó, để sàng lọc đầy đủ những cá nhân bị nhiễm virus đang hoạt động là một vấn đề quan trọng ở những khu vực lưu hành HCV.

Việc sàng lọc HCV theo truyền thống chủ yếu vẫn dựa vào xét nghiệm phát hiện Anti-HCV. Đây là xét nghiệm đơn giản, nhanh chóng, nhưng độ

¹Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Nguyễn Tri Phương

³Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Thanh Nhân

Email: Thanhnhan16051995@gmail.com

Ngày nhận bài: 26.5.2022

Ngày phản biện khoa học: 30.6.2022

Ngày duyệt bài: 11.7.2022

nhạy kém trong giai đoạn cửa sổ sau khi nhiễm và khả năng âm tính giả ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Ngoài ra kết quả xét nghiệm này không phân biệt được tình trạng nhiễm virus thật sự hay nhiễm trong quá khứ. Trong khi đó, xét nghiệm HCV RNA được xem là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán, là một dấu ấn sinh học phân tử xuất hiện sớm, nhạy, nhưng chi phí lại cao, kỹ thuật phức tạp, không phù hợp trong xét nghiệm sàng lọc [9].

Đã có một số nghiên cứu về xét nghiệm miễn dịch phát hiện kháng nguyên lõi HCV (HCV core Antigen/ HCV core Ag) trong huyết thanh để chẩn đoán viêm gan C rất hữu ích được phát triển bởi Architect Abbott Diagnostic năm 2009. HCV core Ag dương tính mạnh từ ngày thứ 12 trở đi sau khi nhiễm, gần như đồng thời với phát hiện HCV RNA bằng kỹ thuật sinh học phân tử [5]. Xét nghiệm này có thể là dấu ấn huyết thanh duy nhất để phát hiện nhiễm HCV trong giai đoạn cửa sổ huyết thanh học do sự đáp ứng trễ của các kháng thể đặc hiệu HCV. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu cho thấy xét nghiệm HCV core Ag có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt. Tuy nhiên hiện tại xét nghiệm này vẫn chưa phổ biến ở nước ta. Nhằm nghiên cứu giá trị của xét nghiệm HCV core Ag trên quần thể bệnh nhân ở Việt Nam, chúng tôi thực hiện đề tài "Giá trị của xét nghiệm HCV core Antigen trong sàng lọc siêu vi viêm gan C" với mục tiêu: (1) *Xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm HCV core Antigen trong sàng lọc HCV ở nhóm bệnh nhân nội trú và ngoại trú tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương; và (2) Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ xét nghiệm HCV core Antigen và HCV RNA.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân nội trú và ngoại trú tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương có làm xét nghiệm sàng lọc viêm gan C từ tháng 2/2022 đến tháng 6/2022. Tiêu chuẩn chọn vào: gồm người trên 18 tuổi; có thực hiện xét nghiệm HCV RNA; và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu. Nghiên cứu mô tả cắt ngang, cỡ mẫu được tính theo công thức Ước tính cỡ mẫu cho nghiên cứu chẩn đoán với cỡ mẫu tối thiểu xác định được xác định là 102 bệnh nhân. Chọn mẫu liên tục từ tháng 2/2022 đến tháng 6/2022. Tất cả mẫu máu được thực hiện các xét nghiệm HCV RNA và HCV core Ag.

Xét nghiệm HCV RNA định lượng được thực hiện bằng kỹ thuật realtime RT-PCR với bộ sinh phẩm IVD NK RTqPCR-Vcquant KIT của hãng Nam Khoa. Xét nghiệm HCV core Ag được thực

hiện bằng phương pháp CMIA trên hệ thống Abbott Architect i2000SR.

Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm STATA 14.0. Xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm HCV core Ag. Sử dụng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) để xác định giá trị ngưỡng HCV core Ag tối ưu bằng cách tính độ nhạy và độ đặc hiệu ở các ngưỡng cắt khác nhau. Xác định mối tương quan giữa nồng độ HCV RNA và HCV core Ag thông qua tương quan Spearman.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thu thập được 102 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Các đặc điểm dân số học của đối tượng nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1. Độ tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là $56,3 \pm 11,6$ tuổi. Trong đó bệnh nhân cao tuổi nhất là 84 tuổi và thấp nhất là 19 tuổi. Độ tuổi tập trung chủ yếu từ 40 tuổi đến 60 tuổi chiếm 52,9%. Tỷ lệ bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ bằng nhau.

Bảng 1. Một số đặc điểm dân số học của đối tượng nghiên cứu (n=102)

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Tuổi*	56,3±11,6 (19-84)	
Nhóm tuổi		
< 40 tuổi	6	5,9
40- <60 tuổi	54	52,9
≥60 tuổi	42	41,2
Giới tính: Nữ	51	50
Nam	51	50

*Trung bình ± Độ lệch chuẩn (Giá trị nhỏ nhất – Giá trị lớn nhất)

Tất cả 102 bệnh nhân đều được xét nghiệm đo tải lượng HCV RNA và HCV core Ag trong huyết thanh. Các kết quả được trình bày trong Bảng 2 và Bảng 3. Có 29,4% trường hợp hiện diện virus HCV trong huyết thanh với nhiều mức độ khác nhau, trong đó nhóm dương tính với nồng độ từ $15 - < 10^5$ IU/ml chiếm tỷ lệ cao nhất là 16,7%. Có 34 trường hợp dương tính với xét nghiệm HCV core Ag, chiếm tỉ lệ 33,3%.

Bảng 1. Phân bố kết quả xét nghiệm HCV RNA (n=102)

HCV RNA (IU/ml)	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Âm tính (Dưới ngưỡng phát hiện)	72	70,6
Dương tính	30	29,4
15- $< 10^5$	17	16,7
$10^5 - < 10^7$	13	12,7
≥ 10^7	0	0
Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	79250 (19950-430000)	

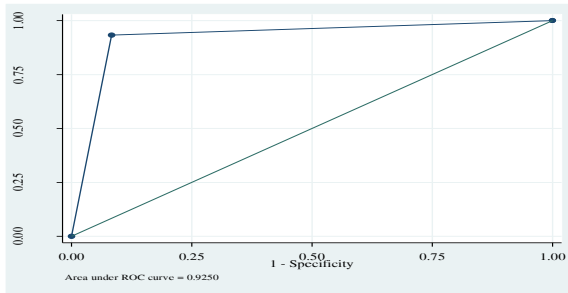
Bảng 3. Phân bố nồng độ HCV core Ag trong huyết thanh (n=102)

HCV Ag (fmol/L)	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Am tính (<3)	68	66,7
Dương tính (≥3)	34	33,3
Trung vị (Khoảng tứ phần vị)	0.4 (0-103,1)	

Bảng 4. Phân bố kết quả XN HCV RNA và XN HCV Ag

		HCV RNA		Tổng cộng
		Dương tính	Am tính	
HCV Ag	Dương tính	28	6	34
	Am tính	02	66	68
Tổng cộng		30	72	102

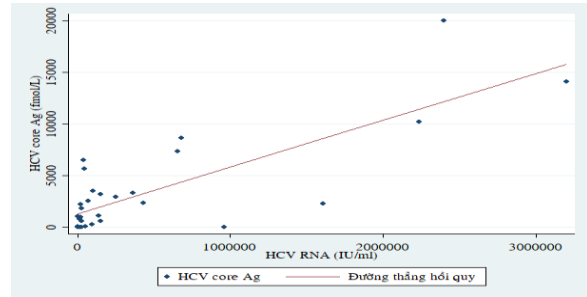
Từ các số liệu ở Bảng 4, áp dụng các công thức tính được các giá trị lâm sàng của xét



Biểu đồ 1. Đường cong ROC của HCV core Ag để chẩn đoán sự hiện diện của HCV RNA trong huyết thanh

nghiệm HCV core Ag là: độ nhạy 93,3%; độ đặc hiệu 91,7%; giá trị tiên đoán dương tính (PPV) 82,4%; giá trị tiên đoán âm tính (NPV) 97,1%. Đường cong ROC của HCV core Ag để chẩn đoán sự hiện diện của HCV RNA trong huyết thanh được trình bày ở Biểu đồ 1. Đường cong ROC của HCV core Ag trong nghiên cứu có hướng đi lên và có diện tích dưới đường cong ROC là 0,925 (92,5%) (KTC 95%: 0,92-0,99). Điểm cắt nồng độ HCV core Ag cho ra độ nhạy, độ đặc hiệu nêu trên là 3,03 fmol/L.

Mối tương quan giữa giữa nồng độ nồng độ xét nghiệm HCV core Ag và HCV RNA được thể hiện trong Biểu đồ 2, cho thấy có mối tương quan thuận, trung bình và có ý nghĩa thống kê giữa HCV core Ag với HCV RNA (r=0,64; p<0,001).



Biểu đồ 2. Mối tương quan giữa nồng độ HCV core Ag và HCV RNA

IV. BÀN LUẬN

Các hướng dẫn hiện tại về sàng lọc và chẩn đoán HCV được thực hiện theo 2 bước. Đầu tiên sử dụng phương pháp xét nghiệm phát hiện kháng thể Anti-HCV bằng xét nghiệm huyết thanh học với chi phí thấp, kỹ thuật đơn giản để xác định những người đã bị nhiễm virus. Tuy nhiên xét nghiệm Anti-HCV thiếu độ nhạy trong phát hiện giai đoạn cửa sổ từ 60-70 ngày sau khi nhiễm và kết quả này không phản ánh được tình trạng đang nhiễm virus thật sự hay đã từng nhiễm trong quá khứ. Nếu xét nghiệm dương tính với Anti-HCV, cần thực hiện xét nghiệm HCV RNA để xác định tình trạng nhiễm virus. Xét nghiệm HCV RNA nên được thực hiện cùng với anti-HCV ở những trường hợp nhiễm HCV cấp tính trong thời kỳ cửa sổ và cả những trường hợp có sự suy giảm miễn dịch [4], [8]. HCV RNA là xét nghiệm sinh học phân tử có độ nhạy tốt nhưng đòi hỏi chi phí cao và kỹ thuật phức tạp. Do sự kém hiệu quả về thời gian và chi phí của quy trình sàng lọc và chẩn đoán này, nên gần đây xét nghiệm miễn dịch HCV core Antigen

(HCV core Ag) phát hiện kháng nguyên lõi HCV đã được ứng dụng và phát triển nhằm chẩn đoán nhiễm HCV đang hoạt động.

Kết quả nghiên cứu trên 102 bệnh nhân nội trú và ngoại trú đến khám sàng lọc viêm gan C tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương cho thấy độ tuổi trung bình là 56,3 ± 11,6 tuổi, trong đó độ tuổi từ 40 đến 60 chiếm tỉ lệ cao nhất (52,9%). Phân phối tuổi khá đại diện cho dân số bệnh nhân viêm gan siêu vi chung. Điều này cho thấy việc phát hiện nhiễm HCV thường khá muộn, có thể là do tính chất của bệnh có diễn biến thầm lặng, không triệu chứng, tiến triển chậm trong nhiều năm. Vì vậy việc phát hiện và điều trị kịp thời bệnh viêm gan C là rất cần thiết.

Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm HCV core Ag. Xét nghiệm HCV RNA bằng kỹ thuật sinh học phân tử được xem là kỹ thuật có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán HCV, do đó, chúng tôi sử dụng xét nghiệm này làm tiêu chuẩn vàng để xác định giá trị của xét nghiệm HCV core Ag trong việc sàng lọc HCV. Kết quả nghiên cứu cho thấy xét nghiệm HCV

core Ag bằng phương pháp CMIA trên hệ thống Abbott Architect i2000SR có độ nhạy là 93,3%, độ đặc hiệu là 91,7%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Lê Đình Vinh Phúc (2013) với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 98,8%; 88,2%. Một phương pháp chẩn đoán được xem là đáng tin cậy và có thể sử dụng trong thực hành lâm sàng cần phải đạt độ nhạy và độ đặc hiệu tối thiểu 0,75 (hay tốt hơn nữa là 0,80) [1]. Như vậy, trong trường hợp này, xét nghiệm HCV core Ag có độ nhạy 93,3% và độ đặc hiệu 91,7% là chấp nhận được.

Ngoài ra, phân tích đường cong ROC cho thấy đường cong ROC của HCV core Ag trong nghiên cứu có hướng đi lên và có diện tích dưới đường cong ROC là 0,925 (92,5%) (KTC 95%: 0,92-0,99) chứng tỏ HCV core Ag là một thông số có giá trị, giúp phân biệt giữa nhóm có sự hiện diện của HCV RNA trong huyết thanh và nhóm không có sự hiện diện của HCV RNA trong huyết thanh. Với nồng độ HCV core Ag $\geq 3,03$ fmol/L, xét nghiệm có độ nhạy là 93,3% và độ đặc hiệu là 91,7%. Giá trị này gần với giới hạn của nhà sản xuất đưa ra (3 fmol/L), sự khác biệt nhỏ này có thể là do số lượng mẫu trong nghiên cứu còn thấp. Kết quả phân tích đường cong ROC trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với C.A Buket (2014) với diện tích dưới đường cong AUC đạt 0,935[3] qua đó cho thấy xét nghiệm HCV core Ag là một xét nghiệm rất tốt có thể ứng dụng được.

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu còn cho thấy có sự khác biệt với công bố của nhà sản xuất với xét nghiệm HCV core Ag có độ nhạy là 97,8%, độ đặc hiệu là 99,5% và báo cáo của tác giả Nguyễn Thị Băng Sương (2020) với xét nghiệm HCV core Ag có độ nhạy là 94%, độ đặc hiệu lên đến 100% [2]. Sở dĩ có sự khác biệt trên là do những giá trị này thay đổi theo tỷ lệ nhiễm HCV trong một nhóm dân số nhất định, đồng thời giữa các nghiên cứu có sự khác nhau về đối tượng tham gia nghiên cứu, cỡ mẫu nghiên cứu cũng như bộ sinh phẩm được sử dụng trong chẩn đoán HCV bằng phương pháp realtime RT-PCR.

Tương quan giữa nồng độ xét nghiệm HCV RNA và HCV core Ag. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ HCV core Ag có tương quan thuận, trung bình với nồng độ HCV RNA trong huyết thanh. Hệ số tương quan $r = 0,64$ ($p < 0,001$). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Kaori Morota và cộng sự (2009) với hệ số tương quan là $r = 0,74$ [6].

Từ các kết quả nghiên cứu trên đã cho thấy rằng những bệnh nhân có HCV RNA cao thì đồng thời HCV core Ag cũng tăng cao. Kết quả nghiên

cứ của Yongjung Park và cộng sự (năm 2010) [7] cũng ghi nhận rằng khi sự nhân lên của virus xảy ra càng cao thì HCV core Ag được phóng thích vào máu càng nhiều, nhưng không nhiều bằng sự gia tăng của tải lượng virus HCV RNA. Điều này là hợp lý, vì kháng nguyên lõi HCV core Ag không phải là dấu hiệu trực tiếp của sự nhân lên của virus.

V. KẾT LUẬN

Qua xét nghiệm sàng lọc HCV ở 102 bệnh nhân nội trú và ngoại trú tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương, chúng tôi ghi nhận xét nghiệm HCV core Ag được phát triển bởi Architect Abbott Diagnostic có độ nhạy và độ đặc hiệu cao lần lượt là 93,3% và 91,7% đồng thời có mối tương quan thuận, trung bình với nồng độ HCV RNA trong huyết thanh với hệ số tương quan Spearman là $r = 0,64$ ($p < 0,001$). Tùy vào khả năng và điều kiện của các phòng xét nghiệm, có thể sử dụng xét nghiệm HCV core Ag làm công cụ trong sàng lọc siêu vi Viêm gan C trên quần thể bệnh nhân ở nước ta.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hoàng Văn Minh, Lưu Ngọc Hoat (2020)**, Phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học sức khỏe, Trường đại học Y tế công cộng, Mạng lưới nghiên cứu khoa học sức khỏe Việt Nam, tr. 52.
2. **Nguyễn Thị Băng Sương, Bùi Hữu Hoàng, Nguyễn Hữu Huy, Bắc Nguyễn Hoàng (2020)**, "Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ HCV core Ag và HCV RNA", Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 24, tr. 16-19.
3. **Buket C. A., Ayse A., Selcuk K., Suleyman O., Emel S. C. (2014)**, "Comparison of HCV core antigen and anti-HCV with HCV RNA results", Afr Health Sci. 14(4), pp. 816-20.
4. **Cloherly G., Talal A., Collier K., et al. (2016)**, "Role of Serologic and Molecular Diagnostic Assays in Identification and Management of Hepatitis C Virus Infection", J Clin Microbiol. 54(2), pp. 265-73.
5. **Kamili S., Drobeniuc J., Araujo A. C., Hayden T. M. (2012)**, "Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection", Clin Infect Dis. 55 Suppl 1, pp. S43-8.
6. **Morota K., Fujinami R., Kinukawa H., et al. (2009)**, "A new sensitive and automated chemiluminescent microparticle immunoassay for quantitative determination of hepatitis C virus core antigen", J Virol Methods. 157(1), pp. 8-14.
7. **Park Y., Lee J. H., Kim B. S., et al. (2010)**, "New automated hepatitis C virus (HCV) core antigen assay as an alternative to real-time PCR for HCV RNA quantification", J Clin Microbiol. 48(6), pp. 2253-6.
8. **Pawlotsky J. M. (2002)**, "Use and interpretation of virological tests for hepatitis C", Hepatology. 36(5 Suppl 1), pp. S65-73.
9. **Richter S. S. (2002)**, "Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection", J Clin Microbiol. 40(12), pp. 4407-12.