

TÌM HIỂU MỐI LIÊN QUAN GIỮA TẢI LƯỢNG VIRUT VỚI TỔN THƯƠNG HOẠI TẾ BÀO GAN Ở CÁC THỂ BỆNH NHIỄM VIRUT VIÊM GAN B

Hoàng Tiến Tuyền*; Nguyễn Văn Mùi*; Trịnh Thị Xuân Hòa*

TÓM TẮT

Nghiên cứu mối liên quan giữa tải lượng virut với AST, ALT trên 32 bệnh nhân (BN) viêm gan virut B (VGVRB) cấp, 71 BN VGVRB mạn (HBeAg (+): 36 BN, HBeAg (-): 35 BN), 38 BN xơ gan, 31 người mang mầm bệnh không hoạt động, thấy: tải lượng virut cao nhất ở BN VGVRB mạn, tiếp đến là xơ gan, VGVRB cấp và thấp nhất ở người mang mầm bệnh không hoạt động, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Hoạt độ enzym AST, ALT ở nhóm viêm gan virut cấp có tải lượng virut $< 10^5$ copies/ml cao có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với nhóm $\geq 10^5$ copies/ml, nhưng không có khác biệt giữa nhóm VGVRB có tải lượng virut $\geq 10^7$ copies/ml và $< 10^7$ copies/ml, cũng như ở BN xơ gan có tải lượng virut $\geq 10^5$ copies/ml và $< 10^5$ copies/ml ($p > 0,05$).

* Từ khóa: Viêm gan virut B; Tải lượng virut; Tổn thương hoại tử tế bào gan; Mối liên quan.

RESEACH ON THE RELATIONSHIP BETWEEN LOAD VIRUS WITH HEPATOCYTE NECROSIS IN PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF HBV INFECTION

SUMMARY

Reseach on the relationship between load virus and AST, ALT in patients with acute hepatitis B (32 patients), chronic hepatitis (71 patients) (including: HBeAg (+): 36 patients, HBeAg (-): 35 patients), liver cirrhosis (38 patients), inactive carrier (31 patients), the results showed that: there was a significant difference in serum load virus between patients with virus B hepatitis infection in different stages ($p < 0.05$). We did not find linear correlation between AST, ALT and serum load virus entre group patients had HBV-DNA levels $< 10^5$ copies/ml and $\geq 10^5$ copies/ml in acute hepatitis B ($p < 0.05$) and did not find any linear correlation between serum virus titer and AST, ALT in patients with chronic hepatitis B, liver cirrhosis ($p > 0.05$).

* Key words: Hepatitis B virus; Hepatocyte necrosis; Load virus; Relationship.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Virut viêm gan B gây ra các bệnh cảnh lâm sàng rất khác nhau như: viêm gan virut cấp, viêm gan virut mạn, xơ gan, ung thư tế bào biểu mô gan, người mang mầm bệnh không hoạt động. Cho đến nay, cơ chế

bệnh sinh của bệnh do virut viêm gan B gây ra còn nhiều vấn đề chưa sáng tỏ. Hầu hết các nhà khoa học đều cho rằng, tế bào gan nhiễm bị hủy hoại là do đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào trên cơ sở nhận biết

* Bệnh viện 103

Phân biệt khoa học: PGS. TS. Đỗ Quyết

kháng nguyên HBcAg trên bề mặt tế bào gan nhiễm, còn vai trò của tải lượng virut có ảnh hưởng đến việc hủy hoại tế bào gan hay không thì ít có nghiên cứu đề cập.

Vì thế, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

- Xác định mối liên quan giữa tải lượng virut giữa các thể bệnh nhiễm virut viêm gan B.

- Tìm hiểu mối liên quan giữa tải lượng virut với enzym AST, ALT ở các thể bệnh nhiễm virut viêm gan B.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

172 BN có HBsAg (+), tuổi từ 16 - 60, được khám và điều trị tại Khoa Truyền nhiễm và Khoa Nội Tiêu hoá, Bệnh viện 103 từ tháng 11 - 2006 đến 2 - 2010, trong đó: 32 BN VGVRB cấp, 71 BN VGVRB mạn, 38 BN xơ gan do HBV và 31 người mang virut viêm gan B không hoạt động.

* Tiêu chuẩn chọn BN:

+ VGVRB cấp (tiêu chuẩn của Dienstag J.L., Harrison's, 2009).

+ Lâm sàng: BN có sốt nhẹ, mệt mỏi, vàng da, vàng mắt, ăn kém, gan to, mềm...

+ Tiền sử: chưa có vàng da, niêm mạc trước khi mắc bệnh; HBsAg (+) trước 6 tháng kể từ khi mắc bệnh.

+ Xét nghiệm: HBsAg (+), anti-HBcIgM (+).

+ Mô bệnh học gan: có hình ảnh viêm gan virut cấp.

- Viêm gan virut gan B mạn (tiêu chuẩn của Hiệp hội Gan mật Mỹ, 2009):

+ HBsAg (+) > 6 tháng hoặc HBsAg (+) và anti-HBcIgG (+).

+ HBV-ADN huyết thanh ≥ 105 copies/ml ở BN có HBeAg (+) hoặc ≥ 104 copies/ml ở BN có HBeAg (-).

+ Mô học gan: chỉ số hoạt tính mô học viêm và hoại tử (HAI) theo thang điểm Knodell ≥ 4 điểm.

- Người mang virut viêm gan B không hoạt động (tiêu chuẩn của Hiệp hội Gan mật Mỹ, 2009):

+ HBsAg (+) > 6 tháng hoặc HBsAg (+), anti-HBcIgG (+).

+ HBeAg (-), anti-HBe (+).

+ HBV-ADN < 104 copies/ml.

+ Mô học gan: chỉ số hoạt tính mô học viêm và hoại tử (HAI) theo thang điểm Knodell < 4 điểm.

- BN xơ gan (tiêu chuẩn của Bruce Bacon, Harrison's, 2009):

+ Hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa: cổ trướng tự do, dịch ổ bụng; lách to do ứ máu; giãn các vòng nối cửa chủ.

+ Hội chứng suy chức năng gan: chán ăn, ăn không tiêu, đầy bụng, phân táo lỏng thất thường, phù xuất huyết, sao mạch, bàn tay son, vàng da... Xét nghiệm protein máu giảm, albumin giảm, tỷ lệ A/G < 1, prothrombin < 70%...

+ Gan to, chắc hoặc teo, hoặc có tiền sử xơ gan mất bù.

+ HBsAg (+) > 6 tháng hoặc HBsAg (+), anti-HBcIgG (+).

+ Tổn thương mô học với HAI xơ = 4 điểm.

* Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN < 16 tuổi và > 60 tuổi, phụ nữ có thai.

- BN có bệnh gan do các nguyên nhân khác như: thuốc, hóa chất, rượu, viêm gan tự miễn...

- BN nhiễm kết hợp các căn nguyên khác như: HCV, HIV...

- BN đang mắc kết hợp các bệnh khác như: sốt rét, tiểu đường, viêm đường mật...

- BN dùng thuốc kháng virut trước đó.

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Tiến cứu, mô tả, cắt ngang.

- Xét nghiệm AST, ALT thực hiện trên máy phân tích hoá sinh tự động Olympus AU 400/AU 640 (Nhật Bản) tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện 103.

- Xác định tải lượng virus huyết thanh bằng kỹ thuật RT-PCR trên máy RT-PCR LightCycler 2.0 (hãng Roche, Thụy Sĩ), theo phương pháp Taqman. Thực hiện kỹ thuật tại Labo Sinh học phân tử, Trung tâm Nghiên cứu Sinh - Y - Dược học quân sự, Học viện Quân y. Kết quả được chia thành các mức [4]:

- BN VGVRB cấp, xơ gan, tải lượng virus chia làm 2 mức: $< 10^5$ copies/ml và $\geq 10^5$ copies/ml.

- BN VGVRB mạn, tải lượng virus chia làm 2 mức: từ 10^5 - 10^7 copies/ml (nhóm HBeAg (+)), từ 10^4 - 10^7 copies/ml (nhóm HBeAg (-)) và $\geq 10^7$ copies/ml.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1: Hoạt độ AST, ALT ở từng thể bệnh.

THỂ BỆNH CHỈ TIÊU	NG- ỜI MANG MẮM BỆNH KHÔNG HOẠT ĐỘNG (a)	VGVRB CẤP (b)	VGVRB MẠN (c)	XƠ GAN (d)
AST (X ± SD)	24,05 ± 9,2	893,9 ± 511,4	454,2 ± 621,9	202,9 ± 152,85
p	a-b < 0,05, a-c < 0,05, a-d < 0,05, b-c < 0,05, c-d < 0,05			
ALT (X ± SD)	26,0 ± 8,3	1569,6 ± 1114,0	639,3 ± 960,8	201,1 ± 202,4
p	a-b < 0,05, a-c < 0,05, a-d < 0,05, b-c < 0,05, c-d < 0,05			

Hoạt độ trung bình enzym AST, ALT cao nhất ở nhóm VGVRB cấp, thấp nhất ở nhóm người mang mầm bệnh không hoạt động. Khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ giữa hoạt độ enzym AST, ALT giữa BN VGVRB cấp với người mang mầm bệnh không hoạt động, VGVRB mạn, giữa VGVRB mạn với người mang mầm bệnh không hoạt động, xơ gan.

Bảng 2: Tải lượng virus trung bình ở từng thể bệnh.

THỂ BỆNH CHỈ TIÊU	NG- ỜI MANG MẮM BỆNH ĐANG HOẠT ĐỘNG (a)	VGVRB CẤP (b)	VGVRB MẠN (c)	XƠ GAN (d)
HBV-ADN (copies/ml)	$3,6 \times 10^3 \pm 2,9 \times 10^3$	$0,78 \times 10^6 \pm 1,3 \times 10^6$	$1,5 \times 10^8 \pm 6,5 \times 10^8$	$2,2 \times 10^6 \pm 5,0 \times 10^6$
p	a-b < 0,05, a-c < 0,05, a-d < 0,05, b-c < 0,05, c-d < 0,05			

Tải lượng virus cao nhất ở BN VGVRB mạn, thấp nhất ở người mang mầm bệnh không hoạt động. Sự khác biệt tải lượng virus giữa BN VGVRB mạn, người mang mầm bệnh không hoạt động, VGVRB cấp, xơ gan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên cứu của Behnava (Iran) [2] và Shao J (Trung Quốc) cũng cho kết quả tương tự [5].

Bảng 3: So sánh hoạt độ AST, ALT giữa nhóm VGVRB cấp có tải lượng virus $\geq 10^5$ copies/ml và $< 10^5$ copies/ml.

CHỈ TIÊU \ HBV-ADN	$\geq 10^5$ copies/ml (n = 17)	$< 10^5$ copies/ml (n = 15)	p
	n (%)	n (%)	
AST (X \pm SD)	703,6 \pm 354,8	1109,5 \pm 548,3	$< 0,05$
ALT (X \pm SD)	1180,2 \pm 829,0	2010,9 \pm 1252,8	$< 0,05$

Hoạt độ trung bình enzym AST, ALT ở nhóm có tải lượng virus $\leq 10^5$ copies/ml cao hơn hẳn nhóm có tải lượng $\geq 10^5$ copies/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Zang H.W., Yin J.H nhận thấy 1/3 số BN VGVRB cấp có HBV-ADN luôn dưới ngưỡng phát hiện và hầu hết có ALT tăng cao [6], Trần Xuân Chương thấy 7/61 BN viêm gan virus có HBV-ADN dưới ngưỡng phát hiện và hầu hết có ALT > 800 UI/l [1].

Bảng 4: So sánh hoạt độ AST, ALT giữa BN VGVRB mạn, HBeAg (+) có tải lượng virus $\geq 10^7$ và $< 10^7$ copies/ml.

CHỈ TIÊU \ HBV-ADN	$< 10^7$ copies/ml (n = 16)	$\geq 10^7$ copies/ml (n = 20)	p
	AST (X \pm SD)	491,6 \pm 513,5	
ALT (X \pm SD)	715,3 \pm 1048,5	443,0 \pm 412,1	$> 0,05$

Hoạt độ trung bình enzym AST, ALT ở nhóm có tải lượng virus $< 10^7$ copies/ml cao hơn nhóm có tải lượng virus $\geq 10^7$ copies/ml, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Behnava cũng nhận thấy nhóm có ALT > 41 UI/l có tải lượng virus thấp hơn nhóm có ALT < 41 UI/l, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê [2].

Bảng 5: So sánh hoạt độ AST, ALT ở BN HBeAg (-) có tải lượng virus $\geq 10^7$ copies/ml và $< 10^7$ copies/ml.

CHỈ TIÊU \ HBV-ADN	$< 10^7$ copies/ml (n = 28)	$\geq 10^7$ copies/ml (n = 7)	p
	AST (X \pm SD) UI/l	527,8 \pm 852,2	
ALT (X \pm SD) UI/l	788,3 \pm 1242,2	430,6 \pm 492,5	$> 0,05$

Hoạt độ trung bình enzym AST, ALT ở nhóm có tải lượng virus $< 10^7$ copies/ml cao hơn nhóm có tải lượng virus $\geq 10^7$ copies/ml, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của Shao J trên 35 BN cho thấy có mối liên quan giữa ALT với tải lượng virus ($p = 0,042$) [5], Behnava thấy tải lượng virus ở nhóm có ALT > 41 UI/l cao hơn nhóm có ALT < 41 UI/l, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê [2].

Bảng 6: So sánh hoạt độ AST, ALT giữa BN xơ gan có tải lượng virus $\geq 10^5$ copies/ml và $< 10^5$ copies/ml.

CHỈ TIÊU \ HBV-ADN	$\geq 10^5$ copies/ml (n = 22)	$< 10^5$ copies/ml (n = 16)	p
	AST (X \pm SD) UI/l	227,0 \pm 179,0	

ALT (X ± SD) U/l	218,3 ± 210,5	177,4 ± 194,9	> 0,05
------------------	------------------	------------------	--------

Hoạt độ trung bình enzym AST, ALT ở BN có tải lượng virus $\geq 10^5$ copies/ml cao so với BN có tải lượng virus $< 10^5$ copies/ml, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của Behnava cho thấy nhóm có ALT > 41 U/l có tải lượng virus cao hơn nhóm có ALT < 41 U/l, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê [2]. Nhận xét của Chien J.C cũng cho kết quả tương tự [3].

KẾT LUẬN

- Có mối liên quan giữa tải lượng virus và thể bệnh nhiễm HBV, cụ thể: tải lượng virus cao nhất ở BN VGVRB mạn, tiếp đến là xơ gan, VGVRB cấp, thấp nhất ở người mang mầm bệnh không hoạt động. Sự khác biệt về tải lượng virus giữa các thể bệnh có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Hoạt độ enzym AST, ALT ở BN VGVRB cấp có tải lượng virus $< 10^5$ copies/ml cao hơn BN có tải lượng virus $\geq 10^5$ copies/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Không có khác biệt về hoạt độ enzym AST, ALT giữa BN VGVRB có tải lượng virus $\geq 10^7$ copies/ml và $< 10^7$ copies/ml, cũng như ở BN xơ gan có tải lượng virus $\geq 10^5$ copies/ml và $< 10^5$ copies/ml ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Trần Xuân Chương*. Nghiên cứu sự liên quan của virus viêm gan B cấp với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh VGVRB cấp. Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y - Dược Huế. 2009.
2. *Behnava B., Assari S, et al.* HBV-DNA virus load and chronic hepatitis infection in different stages. Hepatitis Monthly. 2005, 5 (4), pp.123-127.
3. *Chien J.C.* Viremia and long-term outcome of liver disease. Virus hepatitis. New Horizons in Hepatology. 2008, 18th conference APASL, pp.48-54.
4. *Kukka C.* What is HBV-DNA and how is it measured. 2007. www.hbvadvocate.org.
5. *Shao J, et al.* Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B. World J Gastroenterol. 2007, 13 (14), pp.2104-2107.
6. *Zhang H.W, Yin J.H, Li Y.T. et al.* Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China. GUT. 2008, 57, pp.1713-1720.