

Dịch tễ học, sự lây truyền, kiểu gen, sự sao chép -Khả năng dung nạp miễn dịch và Kích hoạt lại virus viêm gan B

*PGS.TS.Phạm Thị Thu Thủy-
Phòng theo Ankoor và cs-Tạp chí Gastro Hep Advances- Tháng 2-2024*

I.Giới thiệu

Viêm gan siêu vi (A, B, C và E) đại diện cho nguyên nhân thứ bảy gây tử vong trên toàn thế giới. Nhiễm virus (HBV) là một vấn đề sức khỏe cộng đồng toàn cầu và là một nguyên nhân chính gây viêm gan mạn tính, xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). HBV chiếm tới 42% bệnh nhân xơ gan và tới 56% bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. Dịch tễ học của HBV đã thay đổi theo thời gian và sẽ tiếp tục phát triển do một số yếu tố, bao gồm quốc gia tiêm chủng và mô hình di cư ảnh hưởng đến việc truyền bệnh virus trên toàn cầu. Diễn biến lâm sàng của HBV có thể rất phức tạp khác nhau giữa nhiễm cấp tính và mãn tính.

Dịch tễ học của virus viêm gan B (HBV) đã có những diễn biến mạnh mẽ đã thay đổi trong những thập kỷ gần đây do các sáng kiến y tế công cộng, bao gồm các chương trình tiêm chủng cho trẻ sơ sinh, đô thị hóa thúc đẩy du lịch toàn cầu và các mô hình di cư. Mặc dù sàng lọc đáng kể phụ nữ mang thai và trẻ sơ sinh, giảm tỷ lệ lây truyền chu sinh ở một số vùng của trên thế giới, có những lý do khác dẫn đến bùng phát ở các khu vực cụ thể bị ảnh hưởng bởi dịch bệnh opioid và tiêm chích ma túy. Mặc dù sự hiểu biết về tác động của các biến thể di truyền của HBV chưa đầy đủ, chúng tôi xem xét các mô hình của các biến thể gen với ưu thế về mặt địa lý, sinh lý bệnh và các biểu hiện lâm sàng. Các marker huyết thanh học và phân tử được sử dụng để sàng lọc, xác định giai đoạn hoạt động của virus và theo dõi phản ứng với thuốc kháng virus. Chúng tôi sẽ cung cấp tóm tắt cập nhật mới nhất về dịch tễ học, sự lây truyền, kiểu gen, sự sao chép, và các phương pháp sàng lọc hiện tại để theo dõi các giai đoạn khác nhau của HBV, bao gồm dung nạp miễn dịch và tái kích hoạt.

II.Dịch tễ học

1.Dịch tễ học toàn cầu

Nhiễm HBV mạn tính có tỷ lệ lưu hành toàn cầu ước tính khoảng từ 257 đến 291 triệu người bị ảnh hưởng, 15—40% nhiễm HBV mạn đưa đến xơ gan, suy gan, hoặc HCC với tỷ lệ tử vong ước tính là 15%–25%.

Theo Nghiên cứu Gánh nặng Bệnh tật Toàn cầu năm 2010, HBV được ước tính đã gây ra 786.000 ca tử vong, trong đó 341.000 ca tử vong do ung thư gan và 312.000 ca tử vong được cho là do xơ gan. Kết quả là nhiễm HBV được xếp hạng thứ mười lăm trong số tất cả các nguyên nhân gây tử vong ở con người. Năm 2019, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ước tính tỷ lệ tử vong do HBV mạn tính (CHB) khoảng 820.000 ca. Đánh giá mối liên quan tải lượng virus và HCC, nghiên cứu Bệnh gan/Ung thư trong HBV (REVEAL-HBV), một nghiên cứu 11 năm, nghiên cứu dựa trên dân số bao gồm 3582 người Đài Loan, bệnh nhân được theo dõi 6-12 tháng một lần bằng siêu âm định kỳ, tỷ lệ xơ gan tích lũy tương quan trực tiếp với nồng độ HBV-DNA. Tương tự, nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan có tương quan trực tiếp với nồng độ HBV-DNA độc lập với HBeAg, alanine aminotransferase huyết thanh (ALT) và xơ gan.

Tỷ lệ nhiễm HBV khác nhau tùy theo khu vực địa lý và dân số cụ thể và nói chung là cao hơn ở nam giới. Trong nhiều thập kỷ qua, dịch tễ học của HBV đã thay đổi do tác động của các chương trình tiêm chủng phổ cập cho trẻ sơ sinh và thông qua việc di cư giữa các quần thể có tỷ lệ nhiễm cao và thấp. Tỷ lệ nhiễm HBV, được định nghĩa là kháng nguyên bề mặt (HBsAg) dương tính, được phân thành 4 mức độ: thấp (<2%), trung bình thấp (2%–4,9%), trung bình cao (5%–7,9%) và tỷ lệ lưu hành cao (8%).

Ước tính rằng 45%–60% dân số toàn cầu sống ở các khu vực có mức độ lưu hành cao. Các khu vực có tỷ lệ nhiễm HBV cao bao gồm các khu vực ở châu Á, châu Phi cận Sahara, Thái Bình Dương, một phần của lưu vực sông Amazon, một phần của Trung Đông, Cộng hòa Trung Á, tiểu lục địa Ấn Độ và một số nước các nước Trung và Đông Âu.

Ở những vùng có tỷ lệ nhiễm HBV cao, virus thường lây truyền qua đường chu sinh hoặc lây truyền theo chiều dọc. Chín mươi phần trăm dân số ở những khu vực này có phơi nhiễm huyết thanh tại một thời điểm nào đó.

Các vùng lưu hành cao cũng có tỷ lệ HCC cao. HCC là một trong 3 nguyên nhân chính gây tử vong do ung thư ở châu Á, Vành đai Thái Bình Dương và Châu Phi cận Sahara. Triển khai sớm việc tiêm chủng phổ cập cho trẻ sơ sinh đã có tác động to lớn ở các khu vực có tỷ lệ lưu hành cao trước đây như Trung Quốc và Gambia. Ở Trung Quốc, tỷ lệ lưu hành HBsAg giảm từ 9,7% đến 1,0% ở trẻ em dưới 5 tuổi từ năm 1992 và năm 2006, ngăn chặn khoảng 16 đến 20 triệu trường hợp mắc bệnh CHB. Ngoài ra, hiệu quả bảo vệ của việc tiêm chủng cho trẻ sơ sinh trong việc ngăn ngừa nhiễm CHB được báo cáo là 95% theo các nghiên cứu can thiệp viêm gan ở Gambia. Giảm tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan ở những quần thể này phản ánh sự giảm đáng kể bệnh CHB do thực hiện tiêm chủng. Các khu vực trên

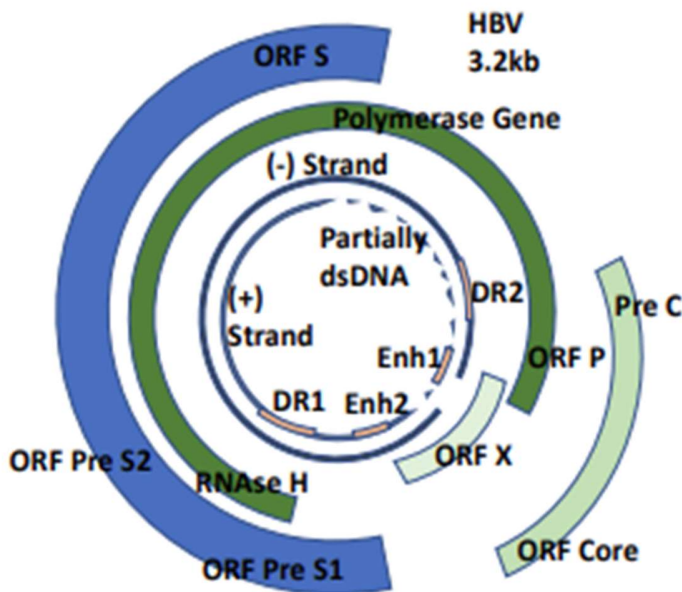
thế giới được phân loại là vùng lưu hành bệnh trung gian bao gồm Bắc Phi, Trung Đông, một số nơi của Đông và Nam Âu, Nam Mỹ và Nam Châu Á. Những khu vực này có một tỷ lệ dân số tương tự dân số là khu vực có tỷ lệ mắc cao được đề cập ở trên. Tương tự như các khu vực có tỷ lệ mắc bệnh cao, chu sinh và lây truyền theo chiều ngang là phổ biến nhất. Những nỗ lực của tiêm chủng đã làm giảm tỷ lệ hiện mắc ở các quốc gia có tỷ lệ hiện mắc trung bình ở châu Âu, chẳng hạn như Tây Ban Nha và Ý. So với các vùng có tỷ lệ nhiễm cao và trung bình, các khu vực có tỷ lệ nhiễm HBV thấp chiếm thiểu số, hoặc khoảng 12% dân số toàn cầu. Các khu vực có tỷ lệ nhiễm thấp bao gồm Úc, Châu Á, miền Bắc và Tây Âu, Nhật Bản, Bắc Mỹ và một số nước ở Nam Mỹ. Hầu hết các bệnh lây nhiễm đều lây truyền trong thanh thiếu niên và tuổi trưởng thành thông qua quan hệ tình dục, tiêm tĩnh mạch sử dụng ma túy (IVDU) và các phơi nhiễm khác liên quan đến máu, kể cả trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe. Các khu vực có tỷ lệ nhiễm HBV thấp với số lượng người tương đối cao tiêm chích ma túy (TCMT) bao gồm Đông Âu (280.000; 22,8% dân số IVDU dương tính với HBsAg toàn cầu) và Bắc Mỹ (272.500; 22,2% dân số IVDU dương tính với HBsAg toàn cầu). Các quần thể khác có nhiều khả năng nhiễm HBV ở tuổi trưởng thành bao gồm người lớn bị giam giữ, nam quan hệ tình dục đồng giới, người hành nghề mại dâm và những người vô gia cư. Di cư toàn cầu giữa các quốc gia có tỷ lệ nhiễm cao hơn đến các quốc gia có tỷ lệ nhiễm thấp hơn là một yếu tố quyết định khác cho gánh nặng CHB. Trong một chương trình sàng lọc dựa vào cộng đồng ở thành phố New York, những người gốc Hoa và đặc biệt những người sinh ra ở tỉnh Phúc Kiến có tỉ lệ nhiễm cao nhất (lần lượt là 23,2% và 33,1%). Tương tự, nguồn gốc cận Sahara có liên quan độc lập với tình trạng bệnh tật đang diễn ra, hoặc đã từng nhiễm HBV trong một nghiên cứu được thực hiện ở miền Nam Italy. Ở các quốc gia có tỷ lệ mắc bệnh thấp hơn, hầu hết mọi người mắc bệnh CHB là những người di cư từ các vùng lưu hành bệnh. Ở một số quốc gia có mức độ lưu hành thấp ở Châu Âu (ví dụ: Ý, Đức), tỷ lệ cao hơn tỷ lệ lưu hành HBV đã được quan sát thấy ở người di cư và người tị nạn có nguồn gốc từ bên ngoài châu Âu so với dân số bản địa. Tỷ lệ người mang HBsAg mạn tính trong dân số nói chung giảm xuống gần 1% vào năm 2010 ở Ý. Trong số 926 người di cư hoặc người tị nạn được sàng lọc, 9% là HBsAg dương tính, với tỷ lệ dương tính với HBsAg cao nhất ở các cá nhân từ Châu Phi Sahara (12%), tiếp theo là Đông Châu Âu (6%) và Bắc Phi (2%).

2. Dịch tễ học Hoa Kỳ

Theo Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC), ước tính có khoảng 862.000 người mắc CHB ở Hoa Kỳ vào năm 2016. Năm 2018, tổng số 3322 trường hợp viêm gan B cấp tính đã được báo cáo cho CDC với ước tính số ca nhiễm mới đang tiến gần hơn 21.600 ca, sau khi tính đến mức độ báo cáo dưới

mức. Số trường hợp được báo cáo có mối tương quan tới tỷ lệ 1,0 trường hợp trên 100.000 dân. Một hệ thống đánh giá và phân tích tổng hợp của Wong và cộng sự vào năm 2021 ước tính tổng số trường hợp CHB, bao gồm cả người sinh ra ở nước ngoài và người sinh ra ở Mỹ, ở Mỹ có thể cao tới 2,4 triệu người với tỷ lệ mắc CHB xấp xỉ 0,7%. Năm 2018, có khoảng 1649 trường hợp tử vong được báo cáo do HBV gây ra. Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ viêm gan B cấp tính và mãn tính đã giảm kể từ đầu những năm 1990 sau sàng lọc phụ nữ mang thai và tiêm chủng phổ biến cho phụ nữ mang thai trẻ sơ sinh; gần đây nó đã tăng nhẹ khi có dịch dùng opioid. Tỷ lệ nhiễm HBV cấp tính được báo cáo đã giảm từ 8,5 trên 100.000 dân năm 1990 xuống 0,9 trên 100.000 dân năm 2011. Từ năm 2000 đến năm 2012, tỷ lệ giảm ở tất cả các nhóm tuổi, với mức độ nhất quán nhất giảm tỷ lệ mắc HBV ở trẻ em và người lớn ở các nước là 20 tuổi. Điều này tương ứng với thể hệ bắt đầu nhận được vắc xin HBV khi còn là trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, mặc dù ở thanh thiếu niên và thanh niên được tiêm chủng, tỷ lệ mắc bệnh tăng lên có thể thấy ở các vùng ngoại thành môi trường, chẳng hạn như vùng Appalachian (Kentucky, Tennessee và Tây Virginia), nơi các trường hợp được xác định được báo cáo IVDU là một yếu tố nguy cơ phổ biến. Các nghiên cứu đã chỉ ra CHB có phổ biến ở NTCMT với tỷ lệ mắc CHB ở mức độ khác nhau từ 3,5% đến 20,0% đối với NTCMT ở nhiều hoàn cảnh và 22,6% NTCMT có bằng chứng nhiễm trong quá khứ. Ngoài ra, số lượng người lớn mắc CHB ngày càng tăng do nhập cư từ các quốc gia lưu hành bệnh. Người trưởng thành sinh ra ở nước ngoài được ước tính chiếm tới 70% số ca nhiễm HBV ở Mỹ. Trong một phân tích tổng hợp của Kowdley và cộng sự, hầu hết người lớn sinh ra ở nước ngoài mắc CHB ở Mỹ di cư từ châu Á (58%), tiếp theo là Châu Phi (11%) và Trung Mỹ (7%). Những người sinh ra ở nước ngoài di cư từ Châu Phi có tỷ lệ CHB trung bình cao nhất (10,3%), tiếp theo là người sinh ra ở nước ngoài các cá nhân từ Châu Á (7,27%), Châu Đại Dương (4,78%) và Caribbean (4,52%). Từ năm 1994 đến năm 2003, có khoảng 40.000–45.000 người vào Hoa Kỳ hợp pháp từ các quốc gia lưu hành HBV có tỷ lệ nhiễm CHB >2%. Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân người Hmong ở Minnesota, tỷ lệ dương tính với HBsAg là 18%, trong đó tỷ lệ dương tính cao nhất là nhiễm ở bệnh nhân từ 15–19 tuổi, trong đó tỷ lệ là 28%. Dịch tễ học của HBV sẽ được xác định rõ hơn nếu xét nghiệm HBV với bộ ba bảng, trong đó bao gồm HBsAg, kháng thể kháng bề mặt viêm gan B (anti-HBs hoặc HBsAb) và anti-HBc đã được thực hiện ở tất cả người lớn và trẻ em có nguy cơ hoặc tình trạng vắc xin HBV chưa rõ.

III.Sự lây truyền



Hình 1. Sơ đồ minh họa sự sao chép của HBV

HBV có thể được phát hiện trong huyết thanh, nước tiểu, nước bọt, mũi, nước mắt, dịch tiết âm đạo, máu kinh nguyệt, và tinh dịch. Do đó, virus có thể lây truyền do lây truyền chu sinh (chu sinh bao gồm tối đa 4 tuần sau khi sinh), lây truyền theo chiều ngang giữa các trẻ em qua đường lây truyền qua da (ví dụ IVDU), phơi nhiễm qua đường tình dục, hoặc tiếp xúc gần gũi giữa người với người khi có vết cắt hở và vết loét (một phương pháp lây truyền phổ biến ở trẻ em). Lây truyền chu sinh chiếm phần lớn HBV truyền tải trên toàn thế giới. Xác suất trở thành nhiễm mãn tính có mối tương quan nghịch với tuổi tác. Nguy cơ nhiễm CHB cao hơn khi người mẹ bị nhiễm bệnh trong thời kỳ chu sinh do “khả năng dung nạp đối với virus cũng như sự tương tác miễn dịch giữa trẻ sơ sinh và virus. Từ 80% đến 90% trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 1 tuổi và 25%–30% trẻ em bị nhiễm bệnh ở độ tuổi từ 1 đến 6 tuổi sẽ phát triển CHB. Người lớn có hệ miễn dịch bình thường có khoảng 95% cơ hội loại bỏ virus và được bảo vệ suốt đời trong trường hợp tái phơi nhiễm.

Dựa trên hướng dẫn hiện tại của CDC ở báo cáo hàng tuần về tỷ lệ mắc bệnh và tử vong năm 2023, tất cả người lớn nên xét nghiệm HBV với “bộ ba”: HBsAg, anti-HBs và anti-HBc. Ở Mỹ, con đường lây truyền thường xuyên nhất là tiêm chích ma túy, chu sinh và quan hệ tình dục với một người bị nhiễm. Tuy nhiên, ở cả những nơi có nguồn lực hạn chế và có nguồn lực tốt, tình trạng lây nhiễm liên quan đến chăm sóc sức khỏe vẫn tiếp tục diễn ra là một mối quan tâm đáng kể. Khoảng 0,3% dân số nói chung được ước tính là bị nhiễm bệnh mãn tính HBV. Từ năm 2008 đến 2014, có 23 đợt bùng phát viêm gan B cấp tính xảy ra trong 175 trường hợp và hơn 10.700 người bị được thông báo để sàng lọc. Trong số 23 ổ dịch có 17 ổ dịch xảy ra tại các cơ sở chăm sóc dài hạn, nơi hầu hết đều gây ra do mất kiểm soát nhiễm trùng trong quá trình theo dõi đường huyết. Nhân viên tiêm phòng không đầy đủ, không áp dụng các biện pháp phòng ngừa chung và kỹ thuật xử lý kim tiêm không chính xác là những nguyên nhân lây truyền phổ biến nhất.

IV. Kiểu gen

Sự biến đổi di truyền của virus HBV phần lớn là được cho là do thiếu cơ chế hiệu đính trong phiên mã ngược. HBV có tỷ lệ đột biến cao, với tỷ lệ thay thế nucleotide ước tính là 1,4–3,2 / 100.000/ năm.

Điều này dẫn đến sai sót thường xuyên trong các nucleotide, sự thay thế trong quá trình nhân lên của virus góp phần tạo nên sự đa dạng về kiểu gen. Kiểu gen và kiểu gen phụ của HBV được xác định bằng phương pháp giải trình tự. Sự khác biệt trong trình tự cặp bazơ DNA của chúng và mỗi kiểu gen khác nhau hơn 8%, trong khi mỗi kiểu gen phụ khác nhau khoảng 4%–8%. Vị trí cụ thể của nucleotide, sự khác biệt xác định kiểu gen và kiểu gen phụ khác nhau và có thể dựa trên sự biến đổi trình tự nucleotide của Gen S hoặc các đột biến ở vùng tiền lõi/lõi.

HBV là một DNA sợi đôi, hình tròn, co giãn (rcDNA) bộ gen dài khoảng 3,2 kilobase. Bộ gen bao gồm 4 đoạn đọc mở chồng chéo một phần các khung: C, S, P và X (Hình 1). Gen lõi (C) bao gồm của vùng tiền lõi và lõi mã hóa kháng nguyên HBV e và protein lõi. Gen S mã hóa cho HBsAg và được chia thành 3 phần: pre-S1, pre-S2 và S. Gen poly merase (P) chồng lên gen S và mã hóa cho HBV-DNA P. Gen X mã hóa kháng nguyên viêm gan B x liên quan đến biểu hiện gen thoát miễn dịch, và sự phát triển của bệnh gan mãn tính và HCC.

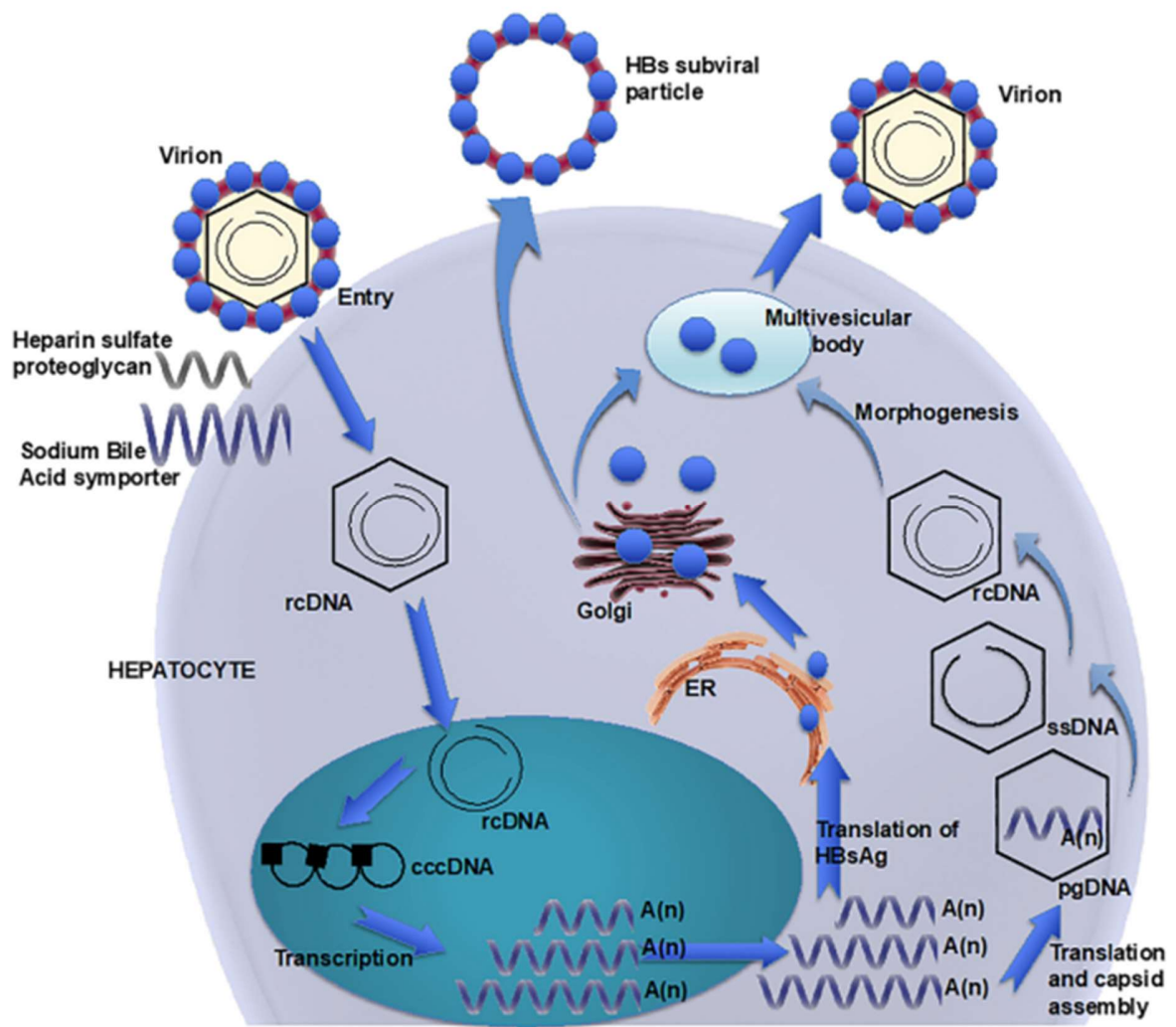
Bằng chứng gợi ý rằng các kiểu gen và kiểu gen phụ khác nhau của HBV ảnh hưởng đến dịch tễ học, diễn biến tự nhiên và kết quả của nhiễm vi rút. HBV có 10 loại khác nhau kiểu gen (A-J) và 40 phân nhóm, mỗi phân nhóm biểu hiện khác nhau do sự phân bố theo địa lý. Sự phân bố theo địa lý các kiểu gen của HBV thường được phân bố theo lục địa với một số biến thể và được tóm tắt trong Bảng 1.

Các nghiên cứu về dân số hiện nay đã cố gắng thiết lập một mô hình giữa các kiểu gen HBV, tải lượng virus và xảy ra đột biến HBV để xác định bất kỳ ảnh hưởng nào đến sinh bệnh học của virus. Tuy nhiên, vai trò chính xác của các kiểu gen virus đối với sự tiến triển của HBV vẫn chưa được xác định. Đã có một số nghiên cứu về dân số được ghi nhận, cho rằng các kiểu gen virus cụ thể có thể dẫn đến sự đa dạng biểu hiện lâm sàng, bao gồm viêm gan cấp tính, mãn tính, viêm gan, xơ gan và HCC. Ví dụ, bệnh mãn tính nhiễm kiểu gen C và D có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh gan tiến triển và HCC cao hơn. Tuy nhiên, những kiểu gen này cũng lưu hành ở những khu vực có tỷ lệ lây truyền chu sinh cao, có thể làm bệnh tiến triển nặng hơn do tăng nguy cơ và thời gian nhiễm CHB. Lây truyền chu sinh cũng có thể dẫn đến tải lượng virus cao hơn và thúc đẩy khả năng miễn dịch với virus, góp phần làm bệnh tiến triển hơn. Ngoài ra, những người bị nhiễm HBV khi sinh hoặc trong thời thơ ấu có nguy cơ phát triển ung thư biểu mô tế bào gan đặc biệt cao do thời gian tiếp xúc với virus viêm gan B kéo dài hơn. Một số tác giả đã gợi ý rằng việc phân tích biểu hiện kiểu gen trên quy mô toàn cầu có thể giúp dự đoán nguy cơ mắc các bệnh liên quan đến gan tỷ lệ mắc bệnh và hướng dẫn hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, iệu phấp điều trị HBV hiện tại nhằm mục đích ngăn chặn sự nhân lên của virus và nghiên cứu đã không cho thấy lợi ích của việc nhắm mục tiêu virus ức chế theo kiểu gen. Với hiện tại dùng thuốc ức chế sự nhân lên của virus không bị ảnh hưởng kiểu gen. Do đó, việc xác định kiểu gen không được thực hiện thường xuyên vì, hiện tại nó không ảnh hưởng đến quyết định điều trị.

Bảng 1. Sự phân bố kiểu gen HBV từ A-J

Kiểu gen	Phân bố
A	Phần lớn ở châu Âu, Bắc Mỹ, một số vùng Đông Nam châu Phi , một số ít ở Nam Mỹ
B	Phần lớn ở châu Á, đặc biệt Trung Quốc, Đài Loan và Đông Nam Á
C	Phần lớn ở châu Á, đặc biệt Nhật, Hàn Quốc và Trung Quốc, là kiểu gen chủ yếu ở Nam Hàn
D	Có ở khắp nơi trên thế giới, phần lớn ở Địa trung Hải, Trung Đông và Nam Á
E	Chủ yếu ở Tây và Trung Tâm châu Phi
F	Nam và Trung Tâm châu Mỹ, đặc biệt ở Mexico
G	Mỹ , châu Âu, một phần ở châu Á và châu Phi
H	Trung Tâm Nam Mỹ, một phần ở Mexico và Guatemala
I	Chủ yếu ở Đông Nam Á, đặc biệt ở Lào và Việt nam

V.Sự nhân lên của virus



Hình 2. Sự nhân lên của virus viêm gan B

HBV ở người là một loại virus DNA thuộc hepadnaviridae, bao gồm một nhóm virus hepatotopic DNA đặc trưng cho từng loài và bao gồm 2 chi chính. Các

chi orthohepadnavirus lây nhiễm các loài động vật có vú như chim gõ, sóc đất, dơi và linh trưởng và chiếm tỷ lệ 70% tương đồng nucleotide. Chi avihepadnavirus gây bệnh cho chim chẳng hạn như vịt, diệc, cò, ngỗng, vẹt và chia sẻ sự tương đồng 80% nucleotide. Sự tương đồng giữa 2 chi chiếm khoảng 40%, có chung một tổ chức gen. HBV bao gồm một lớp vỏ lipid bên ngoài đo đường kính khoảng 42 nm và một khối 20 mặt bên trong nucleocapsid có đường kính khoảng 27 nm.

Nucleocapsid 20 mặt bao quanh một bộ gen rcDNA sợi đôi một phần được tạo thành từ khoảng 3,2 kb. Virus có thể tồn tại bên ngoài cơ thể con người lên đến 7 ngày hoặc lâu hơn trong những trường hợp đặc biệt khi virus được bảo vệ khỏi bị hút ẩm hoặc tiếp xúc với hóa chất.

Các bước liên quan đến sự nhân lên của HBV (Hình 2).

1. Xuyên nhập vào tế bào chủ: HBV gắn vào tế bào gan thông qua polypeptide đồng vận chuyển natri taurocholate.

Sự kết hợp giữa vỏ virus và nội thể, màng giải phóng vỏ bọc của virus và vỏ bọc của nó được chuyển vào nhân.

2. Sự hình thành cccDNA: Khi đã ở trong nhân, DNA mạch đôi, dạng vòng một phần được chuyển đổi đến DNA mạch kép kín vòng đôi (cccDNA) thông qua việc tạo ra các enzym chủ không xác định tạo ra một nhiễm sắc thể nhỏ làm khuôn mẫu cho tổng hợp mRNA của virus.

3. Phiên mã và dịch mã: cccDNA được chuyển đổi thành mRNA của virus thông qua RNA P của vật chủ sau đó được đưa vào tế bào chất, nơi nó trải qua dịch mã để tạo ra các protein lõi và bề mặt của virus.

4. Lắp ráp và bao bọc: Protein cốt lõi tập hợp xung quanh RNA của virus để tạo ra nucleocapsid, sau đó được bao bọc bởi các protein bề mặt dẫn đến virion trưởng thành.

5. Phiên mã ngược và tích hợp: Sự sao chép HBV xảy ra thông qua enzyme phiên mã ngược cccDN được chuyển đổi thành RNA tiền genom (pgRNA) và pgRNA, HBV nucleocapsid và protein P được bao bọc trong hạt lõi virus. Sự phiên mã xảy ra pgRNA đóng vai trò là khuôn mẫu để tổng hợp sợi đơn âm và sau đó là sợi đôi một phần, rcDNA Capsid chứa bộ gen rcDNA trưởng thành sẽ được gửi trở lại nhân để tổng hợp thêm cccDNA, nơi nó đóng vai trò là khuôn mẫu để phiên mã tiếp theo và nhân rộng. Việc duy trì cccDNA góp phần vào tính chất mãn tính của virus.

VI. Xét nghiệm huyết thanh và axit nucleic

Bảng 2. Diễn giải ý nghĩa các marker HBV

HBsAg	AntiHBc- Total	AntiHBc IgM	AntiHBs	HBVDNA	Diễn giải
(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	-Chưa bao giờ bị nhiễm HBV -Chưa được bảo vệ
(+)	(-)	(-)	(-)	(+) hay (-)	1.Nhiễm cấp 2.Xảy ra ngắn (tối đa 18 ngày) sau khi vaccin, thoáng qua
(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	Nhiễm cấp
(-)	(+)	(+)	(+) hay (-)	(+) hay (-)	Nhiễm cấp đã khỏi
(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	Miễn dịch hồi phục sau khi nhiễm trong quá khứ
(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	Nhiễm mạn tính
(-)	(+)	(-)	(-)	(+) hay (-)	-Giai đoạn cửa sổ -Mới hết nhiễm cấp -Nhiễm mạn tính HBsAg không phát hiện được
(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	Đạt được miễn dịch sau khi tiêm vaccin nếu $\geq 10\text{IU/mL}$

Quá trình nhiễm HBV rất khác nhau và có thể chuyển đổi giữa nhiều giai đoạn trong suốt quá trình. Các dấu hiệu huyết thanh và phân tử được sử dụng để phát hiện nhiễm HBV hoặc phơi nhiễm trong quá khứ (Bảng 2), theo dõi lâm sàng diễn biến của bệnh và đánh giá đáp ứng với điều trị và/hoặc miễn dịch. Các dấu ấn huyết thanh phổ biến nhất của HBV bao gồm HBsAg, kháng thể kháng kháng nguyên bề mặt viêm gan B (anti-HBs), globulin miễn dịch loại M kháng thể kháng

kháng nguyên lõi viêm gan B (IgM anti-HBcAg), Kháng thể globulin miễn dịch loại G, (IgG anti-HBcAg), anti-HBcAg toàn phần (kết hợp giữa anti-HBc IgM và IgG), và HBV-DNA (Bảng 3). Ít nhất 1 dấu hiệu có mặt trong mọi giai đoạn của nhiễm ngoại trừ những trường hợp hiếm gặp nhiễm HBV tiềm ẩn, trong đó tất cả các dấu ấn huyết thanh đều âm tính ngoại trừ xét nghiệm axit nucleic trong mô máu hoặc gan.

1.HBsAg và anti-HBs

HBsAg là dấu ấn huyết thanh của nhiễm HBV và sẽ dương tính ở những bệnh nhân bị nhiễm HBV ngoại trừ những người bị nhiễm HBV tiềm ẩn hoặc HBsAg hiếm gặp đột biến. HBsAg thường hiện diện trong huyết thanh ở 1–10 tuần nhiễm bệnh. Nhiễm CHB được chẩn đoán khi HBsAg vẫn dương tính trong ít nhất 6 tháng. Định lượng nồng độ HBsAg có thể được sử dụng để đánh giá đáp ứng với điều trị (đặc biệt là với interferon), dự đoán và theo dõi bệnh tiến triển và phân tầng nguy cơ phát triển HCC, khả năng lây nhiễm và nguy cơ lây truyền HBV. Ngoài ra, nó giúp quyết định khi nào nên ngừng điều trị bằng nucleotide hoặc chất tương tự nucleoside và PegIFN. Thuốc đáp ứng bền vững đối với PegIFN-alpha có xu hướng cho thấy mức giảm HBsAg nhiều hơn so với những người không đáp ứng. Các nghiên cứu tiền cứu sâu hơn được yêu cầu để tối ưu hóa mức giới hạn đối với HBsAg và để dự đoán độ thanh thải HBsAg đặc biệt chú ý đến HBeAg huyết thanh dương tính và kiểu gen HBV. Lúc này, HbsAg 100 IU quy tắc dừng đối với người châu Á và quy tắc dừng 1000 IU đối với người da trắng rất hữu ích, đặc biệt đối với các nhà chuyên môn đang cân nhắc khi nào nên ngừng các chất tương tự nucleos(t)ide (NA). Trên mặt khác, sự suy giảm HBsAg trong quá trình NA là rất hiếm và sự suy giảm HBsAg rõ ràng hơn ở những người có HBeAg dương tính. hơn so với bệnh nhân có HBeAg âm tính.

2.HBe và anti-HBe

HBeAg có thể hiện diện trong nhiễm virus cấp tính hoặc CHB và là một chỉ số về khả năng lây nhiễm, sự nhân lên của virus và mức độ virus trong HBV-DNA. Gen lõi tạo ra 2 sản phẩm gọi là protein precore (preC) và protein lõi (gọi tắt là “c” hoặc HBcAg) sử dụng cùng một mRNA lớn nhất (3,5kb). PreC được đưa vào mạng lưới nội chất nơi nó tồn tại được biến đổi sau dịch mã bằng cách phân cắt amino và đầu cuối carboxyl để tạo ra HBeAg, được biểu hiện bằng bào tương của tế bào gan và được tiết ra ở dạng hòa tan trong huyết thanh. Đột biến xảy ra ở vùng khởi động lõi cơ bản, điều chỉnh HBeAg ở cấp độ phiên mã và vùng preC, ngăn chặn việc sản xuất HBeAg ở cấp độ phiên mã, đã được xác định và dẫn đến mất HbeAg. Mất HBeAg, một chất điều hòa miễn dịch, có thể dẫn đến khả năng HBV trốn tránh đáp ứng miễn dịch cao hơn, tạo ra một loại virus có khả năng sao chép và truyền nhiễm giảm nhưng độc lực lại tăng lên. Điều thú vị là kiểu gen có thể ảnh hưởng đến tần số đột biến dẫn đến sự đa dạng biểu hiện của HBeAg. Ví dụ:

đột biến G1896A, dẫn đến một codon dừng dịch mã ở phần dẫn đầu trình tự của protein HBeAg dẫn đến sự ức chế tổng hợp protein, được phát hiện sau các nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính, AntiHBe dương tính từ Địa Trung Hải. Do đó, CHB có HBeAg âm tính/AntiHbe dương tính là dạng CHB phổ biến nhất ở Nam Âu và Châu Á, nơi 30%–80% bệnh nhân mắc CHB HBeAg âm tính so với Bắc Âu và Hoa Kỳ nơi chỉ có 10%–40% thiếu HBeAg. Ở quần thể này, một sự kết hợp của các phân tử khác và xét nghiệm huyết thanh học là bắt buộc để tăng cường chẩn đoán chính xác và đảm bảo theo dõi chặt chẽ trường hợp HBeAg âm tính, người mang AntiHbe dương tính.

3. HBcrAg

Kháng nguyên liên quan đến lõi viêm gan B (HBcrAg) là một dấu ấn sinh học bao gồm một số kháng nguyên được biểu hiện từ gen preC/lõi: HBcAg, HBeAg, và pre-c22. Nó đã được chứng minh là có tương quan với cccDNA và HBV-DNA trong gan, HBV-DNA huyết thanh (bất kể tình trạng HBeAg) và ở mức độ tương quan thấp hơn với HBsAg. HBcrAg có thể được phát hiện trong trường hợp huyết thanh HBV-DNA trở nên không thể phát hiện được hoặc mất HBsAg. Vì vậy, nó có thể giúp xác định giai đoạn của CHB, đặc biệt ở bệnh nhân HBeAg âm tính, cũng như dự đoán sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg, đáp ứng với các phương pháp điều trị dựa trên NA hoặc PegIFN-alpha, và nguy cơ tái hoạt động HBV ở bệnh nhân HBV tiềm ẩn. HBcrAg đã được chứng minh là có liên quan đến sự phát triển HCC ở bệnh nhân chưa từng điều trị và bệnh nhân đã từng điều trị cũng như dự đoán HCC tái phát ở bệnh nhân sau phẫu thuật và sau ghép tạng. Cần có những nghiên cứu sâu hơn để cung cấp thêm bằng chứng về cách sử dụng tốt nhất marker này đơn độc hoặc kết hợp với các marker truyền thống, chẳng hạn như nồng độ HBsAg hoặc HBV-DNA trong thực hành lâm sàng. HBcrAg, kết hợp với định lượng HBsAg, cũng có thể giúp thiết lập các tiêu chí về việc có nên tiếp tục hoặc ngừng NA.

Bảng 3. Xét nghiệm dùng chẩn đoán và theo dõi nhiễm HBV

Test	Đặc trưng lâm sàng	Sử dụng
HBsAg	Phát hiện nhiễm HBV cấp và mạn	Test phát hiện ban đầu, dùng tầm soát, có thể lặp lại nếu nghi ngờ
HbsAg định lượng	-Biết các phase bệnh của HBV -Đáp ứng điều trị, tái hoạt virus -Theo dõi, phát hiện nguy cơ bệnh tiến triển, HCC	-Quyết định nguy cơ mẹ lây con -Phân biệt người viêm gan B mạn tính và người mang virus HBV không hoạt động -Quyết định khoảng thời gian theo dõi dùng ALT, Đo độ đàn hồi gan, ở HBV không hoạt động

		-Quyết định dùng NA
AntiHBs	-Kháng thể HBV -Phân biệt nhiễm trong quá khứ và miễn dịch do vaccin	-Dùng khởi đầu -Mất HbsAg
AntiHBc	Phát hiện có phơi nhiễm HBV Giúp phân biệt cấp, mạn, hoặc nhiễm trong quá khứ, AntiHBcIgM giúp phát hiện giai đoạn sớm hay cửa sổ	Cần thiết đầu tiên sử dụng
HBeAg	Phát hiện sự nhân lên của virus	Xét nghiệm mỗi 3-6 tháng trong khi điều trị HBV bùng phát
AntiHBe và HBVDNA	Dấu hiệu giảm nhân lên của virus Phân biệt cấp, mạn và HBV đã hồi phục Đánh giá hiệu quả điều trị	Xét nghiệm mỗi 3-6 tháng khi bệnh nhân không điều trị Xét nghiệm mỗi 3 tháng khi bệnh nhân điều trị Khí tăng men ALT

VII. Dung nạp miễn dịch

Dung nạp miễn dịch là một thuật ngữ lỗi thời và đang được thay thế bằng các thuật ngữ khác như nhiễm mãn tính với mức độ cao nhân rộng, viêm thấp, hay đơn giản là nhiễm mãn tính với HbeAg (+). "Dung nạp miễn dịch" ở bệnh nhân CHB trước đây được mô tả là HBeAg dương tính, khả năng nhân lên của virus cao thường có nồng độ HBV-DNA huyết thanh $>10^{6-7}$ IU/ml, ALT liên tục bình thường và không có hoặc có rất ít bằng chứng về bệnh gan trên mô bệnh học. Cơ chế "không dung nạp miễn dịch" vẫn chưa được hiểu đầy đủ nhưng là một trạng thái nhận diện miễn dịch với tỷ lệ viêm thấp, không khả năng chịu đựng miễn dịch. Một lời giải thích có thể là do không hiệu quả xử lý và vận chuyển kháng nguyên đến các thụ thể I phức hợp tương hợp mô chính dẫn đến giảm đáp ứng của tế bào T đặc hiệu với HBV. Ngoài ra, HBV có thể tồn tại không bị phát hiện và lan rộng vì người ta cho rằng khả năng thích ứng phản ứng miễn dịch đóng một vai trò quan trọng trong quá trình hình thành mầm bệnh của bệnh gan hoặc làm sạch virus hơn

là bệnh bẩm sinh đáp ứng miễn dịch. HBeAg có thể là một chất dung nạp miễn dịch và thúc đẩy quá trình chuyển đổi sang CHB. Phản ứng miễn dịch bẩm sinh trong giai đoạn đầu của quá trình lây nhiễm được điều chỉnh bởi tương tác giữa HBeAg và thụ thể miễn dịch dẫn đến ức chế các tăng tín hiệu và điều chỉnh giảm các yếu tố gây viêm như yếu tố kappa B. Bệnh nhân phát triển HBV tối cấp thường chứa các biến thể có preC mutation không cho phép chúng sản sinh ra HBeAg. Ngoài ra, con cháu của người mang HBV âm tính HBeAg có khả năng cao phát triển viêm gan cấp tính nhưng không phải nhiễm trùng mãn tính.

Bảng chứng mô học của bệnh thường xuyên quan sát thấy ở người lớn 30-40 tuổi. Một số nghiên cứu có cho thấy không có hoặc có bệnh gan tối thiểu trên các mẫu sinh thiết gan nối tiếp ở những bệnh nhân “dung nạp miễn dịch” và có tình trạng bình thường ALT. Mặt khác, Kumar và cộng sự quan sát thấy tới 40% bệnh nhân có HBeAg dương tính với tình trạng ALT bình thường kéo dài bị xơ hóa đáng kể (điểm F2, Metavir) với xơ hóa có liên quan đáng kể với tuổi già. Kết quả của nghiên cứu này đã bị chỉ trích vì có thể có sai lệch lựa chọn và theo dõi không nhất quán. Nguy cơ phát triển HCC tăng cao trong bối cảnh sự sao chép HBV cao và kết quả mô bệnh học đáng kể bằng chứng về bệnh, thường được quan sát thấy ở bệnh nhân lớn tuổi, đặc biệt là nam giới (tuổi >30–40 năm). Các nghiên cứu gần đây cho thấy bệnh nhân mắc HBV dung nạp miễn dịch phát triển HCC với tỷ lệ cao hơn so với bệnh nhân nhiễm HBV hoạt động miễn dịch, với thời gian điều trị 10 năm tỷ lệ tích lũy HCC ước tính là 12,7% (so với 6,1% ở bệnh nhân có hệ miễn dịch hoạt động bình thường, $P = 0,001$). Cơ chế gây ung thư tế bào gan ở HBV “dung nạp miễn dịch” cũng như tất cả các giai đoạn khác của bệnh có mối liên hệ rõ ràng với mối quan hệ trực tiếp với sự tích hợp của HBV, bao gồm số lượng các vùng tích hợp và vị trí tích hợp. gây ung thư gan được đưa ra giả thuyết xảy ra trong bối cảnh sản xuất DNA virus cao, dẫn đến khả năng tích hợp DNA virus vào nhiễm sắc thể cao hơn và gây ra sự mất ổn định bộ gen. Theo dõi và điều trị bệnh nhân “dung nạp miễn dịch” còn gây tranh cãi và thường được cá nhân hóa theo độ tuổi và mức độ nghiêm trọng của mô bệnh học, mặc dù việc mở rộng để điều trị tất cả hoặc hầu hết tất cả bệnh nhân đều đang nổi lên như một tiêu chuẩn chăm sóc.

Lý do phản đối việc điều trị bệnh nhân HBeAg dương tính với CHB bao gồm tỷ lệ thanh thải HBeAg thấp, tỷ lệ ức chế virus, thời gian điều trị không xác định, khả năng kháng thuốc và thiếu bằng chứng cho thấy hiệu quả của việc điều trị đối với diễn biến lâm sàng của bệnh. Mặt khác, khả năng gây ung thư của tải lượng virus HBV cao, khả năng đạt được sự ức chế virus và khó khăn trong việc nhận biết chuyển đổi giai đoạn bệnh là một vài tuyên bố hỗ trợ điều trị ở nhóm bệnh nhân mắc CHB. Hướng dẫn theo dõi và điều trị bệnh nhân trong giai đoạn dung nạp miễn dịch của nhiễm HBV được thể hiện ở Bảng 4. Các phương pháp khác gọi ý điều trị sớm bệnh nhân “dung nạp miễn dịch” đã được đề xuất. Các phân nhóm cụ thể của bệnh nhân “dung nạp miễn dịch”, chẳng hạn như là những bệnh

nhân sẽ được điều trị ức chế miễn dịch hoặc hóa trị, phụ nữ có HBV-DNA huyết thanh $> 10^{6-7}$ IU/ml trong ba tháng cuối của thai kỳ và một số dịch vụ chăm sóc sức khỏe nhất định các chuyên gia có nồng độ virus trong máu cao, có nhiều khả năng cần hoặc phải điều trị sớm bằng thuốc kháng HBV.

VIII. Tái hoạt động của virus

Bảng 4. Hướng dẫn theo dõi bệnh nhân nhiễm mạn tính (Trước kia gọi là Dung nạp miễn dịch)

Hiệp hội	Hướng dẫn	Mức độ chứng cứ
AASLD	Không điều trị Theo dõi ALT mỗi 6 tháng	
APSL	Không điều trị Theo dõi xơ hóa gan bằng phương pháp khp6ng xâm lấn mỗi 3 tháng, nếu có xơ gan , đề nghị sinh thiết gan nếu trong gia đình có xơ gan , HCC	
EASL	Điều trị nếu >30 tuổi , không cần tiền căn gia đình Theo dõi 3 tháng nếu không điều trị, đánh giá nguy cơ	Chứng cứ độ III Chứng cứ độ II

Tái hoạt động của virus viêm gan B (HBVr) là tình trạng mất khả năng kiểm soát miễn dịch ở bệnh nhân mắc CHB hoặc bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch/bị ức chế miễn dịch nhưng HBV đã được giải quyết. Ức chế miễn dịch liên quan đến HBVr bao gồm điều trị bệnh ác tính, bệnh viêm ruột, bệnh thấp khớp, điều trị virus viêm gan C bằng thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp hoặc ghép tế bào gốc. Bệnh lý về mặt sinh học, yếu tố chính của HBVr là cccDNA. Trong quá trình lây nhiễm hoạt động, một phân DNA sợi đôi được nhập vào nhân tế bào gan và cuối cùng dẫn đến đến sự hình thành cccDNA. CccDNA luôn tồn tại khiến bệnh nhân có nguy cơ nhiễm HBVr. HBVr có biểu hiện đa dạng, bao gồm tải lượng virus tăng cao mà không có dấu hiệu lâm sàng của bệnh. Viêm gan được mô tả là sự kích hoạt thầm lặng; bằng chứng lâm sàng/sinh hóa/mô học của bệnh viêm gan (viêm gan HBV); hoặc rối loạn chức năng tổng hợp của gan với bệnh não gan và rối loạn đông máu được mô tả là suy gan (tối cấp), có thể dẫn đến ghép gan hoặc tử vong. Phòng ngừa bao gồm sàng lọc bệnh nhân trải dùng ức chế miễn dịch, phân tầng nguy cơ chính

xác của HBVr dựa trên kết quả sàng lọc và quản lý phù hợp với điều trị bằng thuốc kháng virus hoặc dự phòng. Nhiều hướng dẫn nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sàng lọc HBsAg và kháng thể kháng HBc ở tất cả các bệnh nhân. Đúng như mong đợi, bệnh nhân mắc CHB có nguy cơ nhiễm HBVr cao hơn những người đã khỏi bệnh. Trong số các liệu pháp ức chế miễn dịch hoặc bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, nguy cơ cao nhất bao gồm những bệnh nhân trải qua các liệu pháp điều trị bằng tế bào B và tế bào gốc. Bệnh nhân đang điều trị kháng TNF và điều trị bằng steroid có nguy cơ nhiễm HBVr cao hơn. Người bệnh được điều trị bằng thuốc ức chế TNF-a có tỷ lệ mắc bệnh tổng hợp HBVr là 4,2% với tỷ lệ tái hoạt động cao hơn ở bệnh nhân có HBsAg dương tính (15,4%) so với những người đã nhiễm HBV qua khỏi. Một phân tích tổng hợp đã cho thấy tỷ lệ gộp của HBVr mà không cần dùng thuốc kháng vi-rút điều trị dự phòng là 15,6% ở những bệnh nhân mắc CHB điều trị bằng thuốc ức chế TNF-a. Liệu pháp sinh học dài hạn sử dụng chất ức chế TNF a ở những bệnh nhân đã khỏi nhiễm HBV là không liên quan đến việc tăng nguy cơ tái kích hoạt. Bệnh nhân nhiễm HBV với liều corticosteroid cao hơn (được xác định > 20 mg/ngày prednisolone hoặc tương đương) được chứng minh là có nguy cơ kích hoạt lại (14,0%) cao hơn so với những người nhận corticosteroid toàn thân liều thấp (4,5%) ngay cả sau khi sử dụng kéo dài.

Ở những bệnh nhân mắc CHB có nguy cơ tái hoạt động, thuốc kháng virus điều trị dự phòng nên được bắt đầu trước khi dùng thuốc ức chế miễn dịch và tiếp tục ngay cả sau khi ngừng dùng thuốc ức chế miễn dịch. Dự phòng bằng thuốc kháng virus thường được tiếp tục lên đến 18 tháng sau khi ngừng sử dụng. Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh Gan Hoa Kỳ và Hiệp hội Nghiên cứu Gan Châu Âu khuyến cáo rằng những bệnh nhân có nguy cơ cao nên tiếp tục sàng lọc HBV sau khi ngừng điều trị dự phòng, lên tới 12 tháng. Ngoài ra, Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ và Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Châu Âu khuyến nên kiểm tra ALT, HBV-DNA và HbsAg trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 tháng cho đến 1 năm sau khi ngừng sử dụng ức chế miễn dịch và tiếp tục dùng thuốc kháng virus nếu cần. APASL khuyến cáo theo dõi HBV-DNA để phân tầng nếu bệnh nhân cần điều trị dự phòng hoặc tiếp tục theo dõi.

IX. Kết luận

Mặc dù tỷ lệ nhiễm HBV đã giảm ở các nước công nghiệp hóa, có nguồn lực tốt nhờ sàng lọc phòng ngừa và tiêm chủng. Hầu hết dân số thế giới sống ở các khu vực có tỷ lệ mắc bệnh cao, CHB vẫn là một nguyên nhân quan trọng gây xơ gan và ung thư gan tỷ lệ mắc tiếp tục gia tăng. Cách lây truyền HBV khác nhau tùy theo dân số và vùng địa phương. Xét nghiệm huyết thanh học và dựa trên axit nucleic được sử dụng để phát hiện hiện tại hoặc tiền sử nhiễm HBV, theo dõi diễn biến,

đánh giá đáp ứng với điều trị hoặc vắc xin và phát hiện sự tái hoạt động của HBV. Chính sách phòng ngừa và sàng lọc HBV ở tất cả người lớn dựa trên bằng chứng là kết quả của sự hiểu biết hiện nay về HBV. Tiêm vắc xin diện rộng người lớn cũng sẽ giúp loại bỏ HBV. Chăm sóc và điều trị tất cả những người có HBV-DNA dương tính. Tất cả điều này có thể cải thiện kết quả cho bệnh nhân bằng cách giảm tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan, suy gan, ghép gan, các bệnh ung thư khác liên quan đến HBV và các biểu hiện ngoài gan sẽ cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và giảm khả năng lây nhiễm. Tuy nhiên, gánh nặng toàn cầu của HBV yêu cầu nghiên cứu sâu hơn để cải thiện HBV trước tiên trong các biện pháp can thiệp, bao gồm tiêm chủng, xét nghiệm và “chữa bệnh” điều trị, và sau đó để đạt được sự loại bỏ hoàn toàn HBV.