

CÁC TIẾN BỘ MỚI TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ QUẢN LÝ BỆNH NHÂN VIÊM GAN VIRUS B

Phạm Thị Thu Thủy¹

¹Trung tâm Y khoa MEDIC Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Thu Thủy

Email: drthuthuy@gmail.com

TÓM TẮT

Theo công bố mới nhất 2024 của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) viêm gan virus B (HBV) vẫn còn là một gánh nặng toàn cầu do tỉ lệ tử vong cao vì các biến chứng xơ gan và ung thư tế bào gan (HCC). Mặc dù chưa có một thuốc điều trị triệt để HBV nhưng có nhiều thành tựu trong lĩnh vực xét nghiệm góp phần trong chẩn đoán HBV sớm, chính xác, đánh giá mức độ bệnh, theo dõi hiệu quả điều trị cũng như tiên đoán sớm biến chứng HCC đã giúp cho việc quản lý HBV hiệu quả. Đó là các dấu ấn: (a) HBsAg định lượng: chẩn đoán bệnh sớm, theo dõi/dự đoán đáp ứng với điều trị, nguy cơ ung thư tế bào gan và nguy cơ lây truyền HBV; (b) HBcrAg: dấu ấn mới dùng rất nhiều trong quản lý viêm gan B cũng như HCC. HBcrAg có thể được sử dụng để dự đoán nguy cơ tái hoạt động của HBV, nhiễm HBV tiềm ẩn, nguy cơ tái phát HCC, quyết định ngừng điều trị HBV, tái nhiễm sau ghép gan...; (c) M2BPGi: một dấu ấn mới giúp đánh giá độ xơ hóa gan giúp chẩn đoán và theo dõi điều trị, còn là dấu ấn tiên đoán HCC; (d) PIVKA-II: có thể giúp chẩn đoán các trường hợp HCC sớm từ đó điều trị sẽ hiệu quả; (e) HBV RNA: nồng độ HBV RNA trong huyết thanh tương quan với pgRNA trong gan, mô bệnh học ở gan, nồng độ và hoạt động của cccDNA.

Nhờ những dấu ấn mới này sẽ có nhiều bệnh nhân được cứu sống, nâng cao chất lượng cuộc sống và thải trừ HBV trong tương lai không xa.

Từ khóa: viêm gan virus B, HBsAg định lượng, HBcrAg, M2BPGi, PIVKA-II, HBV RNA.

SUMMARY

NEW ADVANCEMENTS IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS B

According to the latest announcement of the World Health Organization (WHO) in 2024, hepatitis B virus (HBV) is still a global burden due to high mortality rates of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Although there is currently no cure for the hepatitis B, there are many achievements in the field of testing that contribute to early and accurate diagnosis of HBV, assessment of disease severity, monitoring of treatment effectiveness as well as early HCC prediction, which help to manage HBV effectively. Those markers include: (a) Quantitative HBsAg: It is used for early disease diagnosis, monitoring/predicting responses to treatments, risks of HCC and risks of HBV transmission; (b) HBcrAg: This is a new marker widely used to manage Hepatitis B as well as HCC. HBcrAg can be used to predict the risk of HBV reactivation, occult HBV infection, the risk of HCC recurrence, the decision to stop HBV treatment, and the reinfection after liver transplantation; (c) M2BPGi: This new marker helps assess liver fibrosis, diagnose and monitor treatments. It is also used to predict HCC; (d) PIVKA-II: This marker can help diagnose HCC early in order to provide effective treatment; (e) HBV RNA: Serum HBV RNA concentration correlates with liver pgRNA, liver histopathology, and cccDNA concentration and activity.

Thanks to these new milestones, many patients will be saved, their quality of life improves and HBV will be eliminated in the near future.

Keywords: hepatitis B, quantitative HBsAg, HBcrAg, M2BPGi, PIVKA-II, HBV RNA.

I. GIỚI THIỆU

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) mới công bố vào tháng 3 năm 2024, trên toàn thế giới có 296 triệu người nhiễm virus viêm gan B (HBV); HBV là nguyên nhân gây tử vong của 1,1 triệu người trong năm 2022 và số người tử vong do HBV tiếp tục tăng lên 1,14 triệu người vào năm 2034 nếu không có các biện pháp hành động can thiệp hiệu quả [1]. Các biến chứng chết người do HBV gây ra chủ yếu là ung thư tế bào gan nguyên phát (HCC) và xơ gan. Theo Global Cancer Observatory thì HCC là loại ung thư hay gặp thứ 7 trên thế giới (thứ 5 đối với nam), HCC là nguyên nhân tử vong thứ 4 do ung thư (thứ 2 đối với nam). Tỷ lệ HCC ở nam giới gấp hai lần so với ở nữ giới. Mặc dù 80-90% bệnh nhân nhiễm HBV khi chẩn đoán HCC là đã bị xơ gan nhưng HCC có thể xảy ra mà không bị xơ gan [1].

Mặc dù có nhiều tiến bộ của khoa học kỹ thuật nhưng cho đến hiện nay vẫn chưa có một thuốc nào có thể điều trị hết HBV nên HBV vẫn còn là một thách thức cho y học. Xét nghiệm máu thì không thể không có trong quản lý bệnh gan, may mắn thay trong những năm qua đã có nhiều tiến bộ trong lĩnh vực xét nghiệm góp phần hiệu quả trong việc quản lý HBV, từ đó giúp các thầy thuốc có những quyết định hợp lý từ việc xác định tình trạng bệnh, giai đoạn bệnh, quyết định có cần điều trị kháng virus chưa, theo dõi bệnh, theo dõi hiệu quả điều trị cũng như các biến chứng của bệnh.

II. HBsAg ĐỊNH LƯỢNG

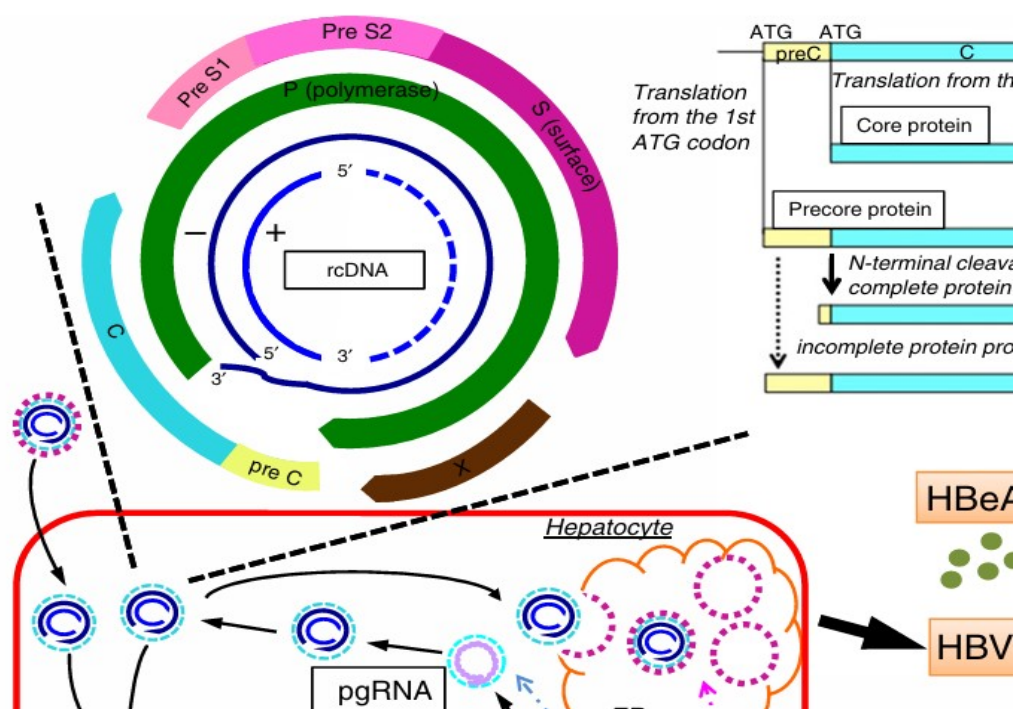
HBsAg là tên viết tắt của kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (Hepatitis B surface Antigen). HBsAg là một dấu ấn rất quan trọng và cần thực hiện đầu tiên trong chẩn đoán nhiễm HBV: Xác định có nhiễm hay không có nhiễm HBV. Xét nghiệm HBsAg định tính đã được thực hiện từ lâu và ứng dụng trong thực hành lâm sàng như một xét nghiệm kinh điển, thường qui. Đối với xét nghiệm định tính sẽ trả lời có bệnh hay không [1].

Định lượng HBsAg ra đời gần đây giúp cho việc quản lý người bệnh nhiễm HBV tốt hơn. Vai trò định lượng HBsAg cho biết [2], [3]: Lượng HBsAg khác nhau có ý nghĩa trong các giai đoạn diễn tiến tự nhiên nhiễm HBV từ đó giúp ta xác định nhiễm HBV giai đoạn nào; Kết hợp định lượng HBsAg < 1.000 IU/ml và định lượng HBV DNA < 2.000 IU/ml giúp ta xác định người mang virus không hoạt động thực sự; Trong quá trình điều trị kháng virus thì lượng HBsAg giảm khi điều trị bằng Peg-Interferon (Peg-IFN) nhanh hơn khi điều trị các thuốc kháng virus uống (NA). Như vậy có thể giúp theo dõi điều trị bệnh; Ở những người mang virus không hoạt động thì định lượng HBsAg có thể tiên lượng thải trừ hết HBsAg; Định lượng HBsAg có thể tiên lượng các biến chứng của HBV, đặc biệt là biến chứng HCC.

III. HBcrAg

HBcrAg là tên viết tắt của kháng nguyên liên quan đến lõi của virus viêm gan B (Hepatitis B core-related Antigen). HBcrAg là một dấu ấn sinh học mới của HBV được báo cáo đầu tiên vào năm 2002, do 3 loại kháng nguyên gồm kháng nguyên e - HBeAg, kháng nguyên lõi virus - HBcAg và protein tiền nhân p22cr của virus viêm gan B tổng hợp thành. Tất cả ba protein đều có chung một chuỗi 149 axit amin HBcAg, p22cr và HBeAg đều có thể được đo là HBcrAg bằng xét nghiệm huyết thanh học. HBcrAg là một dấu ấn tương đối mới của HBV và có tương quan tốt với ccc DNA, HBV DNA, HBsAg của HBV [4]. Vì HBV không thể bị loại bỏ hoàn toàn khỏi tế bào gan bị nhiễm do sự hiện diện của cccDNA, nên HBcrAg trở thành một trong những dấu ấn sinh học thay thế cho cccDNA vì nó tương quan với HBV DNA huyết thanh và hoạt động của cccDNA trong gan. Ở những bệnh nhân có HBV DNA và HBsAg trong huyết thanh không thể phát hiện được, HBcrAg vẫn có thể được phát hiện và việc giảm nồng độ HBcrAg có liên quan đến kết quả khỏi bệnh cho bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính [4].

Mặc dù là một dấu ấn tương đối mới của HBV nhưng có nhiều nghiên cứu đã công bố cho thấy vai trò quan trọng và các ứng dụng của HBcrAg trong quản lý người bệnh viêm gan B như sau [4], [5]: HBcrAg khác nhau có ý nghĩa trong các giai đoạn viêm gan virus B, từ đó phân biệt rõ các giai đoạn của viêm gan B mạn tính, giúp các bác sĩ đánh giá được bệnh nhân và có hướng can thiệp kịp thời; HBcrAg giúp tiên lượng khả năng chuyển đổi huyết thanh của HBeAg trong diễn tiến tự nhiên; tiên lượng thải trừ hết HBsAg trong diễn tiến tự nhiên. Trong quá trình điều trị viêm gan virus B thì HBcrAg giúp dự đoán khả năng mất HBsAg; tiên lượng chuyển đổi huyết thanh HBeAg trong quá trình điều trị kháng virus; đánh giá khả năng tái phát hoặc bùng phát sau khi ngưng thuốc NA điều trị virus. Trong trường hợp nhiễm virus tiềm ẩn thì HBcrAg giúp đánh giá khả năng virus tái hoạt khi điều trị thuốc ức chế miễn dịch. Đánh giá nguy cơ xuất hiện HCC trong quá trình theo dõi bệnh viêm gan B, đánh giá nguy cơ tái phát HCC sau khi phẫu thuật HCC.



Hình 1: Chu kỳ nhân lên của HBV và nguồn gốc của HBV DNA, HBsAg, HBeAg và HBcrAg [4].

IV. M2BPGi

Đánh giá mức độ xơ hóa gan (XHG) giữ một vai trò quan trọng trong quản lý bệnh nhân nhiễm HBV vì giúp chẩn đoán chính xác mức độ bệnh, quyết định phương pháp điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị cũng như tiên lượng biến chứng HCC. XHG là một trong những tiêu chí quan trọng giúp xác định có chỉ định điều trị thuốc kháng virus không. Có hai phương pháp chính để xác định mức độ XHG là phương pháp có xâm lấn sinh thiết gan và phương pháp không xâm lấn bao gồm các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và xét nghiệm máu [1], [6].

Phương pháp xét nghiệm máu đánh giá XHG ngày càng được sử dụng rộng rãi vì khắc phục được một số nhược điểm của phương pháp chẩn đoán hình ảnh. Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) là một xét nghiệm mới đánh giá độ XHG và được sử dụng rộng rãi tại Nhật Bản 2013 [6]. M2BP (Mac-2 Binding Protein) là glycoprotein do tế bào gan tiết ra. Trong các tế bào gan bất thường, các chuỗi đường của M2BP bị glycosyl thành M2BPGi. Bằng cách sử dụng lectin gắn đặc hiệu cao với

M2BPGi, mức độ xơ hóa ở các bệnh nhân viêm gan virus mạn tính được chẩn đoán xơ hóa gan có thể được phát hiện và đánh giá qua nồng độ M2BPGi [6].

Lần đầu tiên năm 2020 tại Việt Nam, Phạm Thị Thu Thủy và cộng sự đã đánh giá độ XHG bằng M2BPGi ở bệnh nhân Việt Nam nhiễm HBV, nhiễm siêu vi viêm gan C (HCV) và nhận thấy M2BPGi có vai trò trong chẩn đoán XHG, đồng thời tăng dần theo độ XHG. Đây là một nghiên cứu đầu tiên thực hiện đánh giá XHG do các nguyên nhân khác nhau ở bệnh nhân Việt Nam [7].

Tuy nhiên nhiều nghiên cứu khác nhau sẽ có các ngưỡng cắt khác nhau trong đánh giá độ XHG của bệnh nhân nhiễm HBV theo Nobuharu Tamaki và cộng sự [6]. Xem bảng dưới:

TÁC GIẢ	Giá trị trung bình của M2BPGi				Ngưỡng chẩn đoán độ XHG		
	F1	F2	F3	F4	≥ F2	≥ F3	≥ F4
Ishii và cs.	0,9	1,4	1,6	3,1	1,4	1,4	1,9
Ichikawa và cs.	0,75	1,14	1,03	1,64	0,94	1,26	1,26
Yeh và cs.	0,64	1,36	1,65	2,7	1,35	1,54	1,67
Jekarl và cs.	0,68	0,87	1,65		0,7	0,7	
Mak và cs.	0,26	0,34	0,57	1,21	0,25	0,45	0,96
Wei và cs.	0,88	1,17		1,92	1,12		1,83
Jun và cs.	0,8			2,67			

cs: cộng sự.

Như vậy cần có những nghiên cứu qui mô hơn và sâu hơn để có ngưỡng cắt chính xác cho từng giai đoạn XHG giúp cho việc quản lý người nhiễm HBV hiệu quả hơn. Bên cạnh việc chẩn đoán độ XHG thì M2BPGi còn giúp tiên lượng nguy cơ HCC và nguy cơ tái phát HCC sau khi đã điều trị HCC: đây là một bước tiến rất quan trọng trong việc quản lý người bệnh viêm gan virus B. Trong trường hợp bệnh nhân bị đánh giá nguy cơ cao HCC thì phải được tư vấn kỹ về nguy cơ này và phải có chiến lược theo dõi phù hợp để chẩn đoán sớm HCC cho người bệnh. Dưới đây là bảng ngưỡng cắt giá trị M2BPGi cho nhóm bệnh HBV nguy cơ cao HCC [6].

TÁC GIẢ	Tình trạng điều trị	Ngưỡng M2BPGi cho nguy cơ HCC	HR (95% CI)
Ichikawa và cs	Chưa điều trị	≥ 0,71	8,3 (1,0–67)
Jun và cs	Chưa điều trị	Tăng hơn 1	1,1 (1,05–1,18)
Liu và cs	Chưa điều trị	≥ 2,0 (1–2 năm HCC)	7,4 (2,4–23)
Kim và cs	Chưa điều trị	≥ 1,8	1,5 (1,1–2,1)
Mak và cs	Điều trị NA	≥ 1,15 trước điều trị NA	1,2 (1,04–1,5)
Kawaguchi và cs	Điều trị NA	≥ 1,2 sau điều trị NA	10,5 (3,0–38)
Shinka và cs	Điều trị NA	≥ 1,2 sau điều trị NA	5,0 (1,7–15)
Su và cs	Điều trị NA	Tăng mỗi 1 sau điều trị NA	1,6 (1,2–2,1)
Heo và cs	Chưa điều trị/ Điều trị NA	≥ 1,8	11,5 (1,4–97)
Mak và cs	Chưa điều trị/ Điều trị NA	≥ 0,68	4,7 (1,3–17)

V. PIVKA-II

Một trong những biến chứng chết người khi nhiễm HBV là ung thư biểu mô tế bào gan. Trong khi tỉ lệ tử vong đối với hầu hết các bệnh ung thư đang giảm, HCC vẫn là một trong những nguyên nhân gây tử vong liên quan đến ung thư tăng nhanh nhất trên toàn thế giới [1]. Tỷ lệ tử vong cao ở

bệnh nhân mắc HCC là do một số yếu tố bao gồm chiến lược phát hiện sớm không phù hợp, thiếu phương pháp điều trị khỏi bệnh đối với những người được phát hiện giai đoạn trễ, áp dụng các liệu pháp điều trị không nhất quán trong thực hành lâm sàng và nguy cơ tử vong cạnh tranh do bệnh gan kèm theo.

Giai đoạn khởi u khi chẩn đoán có liên quan đến tiên lượng sống còn của người bệnh: phát hiện sớm thì điều trị sẽ hiệu quả, ít tốn kém, khả năng hết HCC cao và ngược lại. Những nghiên cứu trước đây cho thấy: nếu phát hiện HCC sớm thì khả năng sống còn sau 5 năm đến 70%, nhưng nếu phát hiện HCC trễ thì khả năng sống còn sau 5 năm chỉ còn dưới 5% [8]. Bệnh nhân được theo dõi định kỳ đúng, điều trị bệnh hợp lý thì nguy cơ HCC sẽ thấp. Bệnh nhân nhiễm HBV dù được kiểm soát bệnh tốt đến đâu thì nguy cơ xuất hiện HCC vẫn luôn luôn có: do đó luôn phải tầm soát HCC ở bệnh nhân nhiễm HBV [1].

Các khuyến cáo hiện nay cho thấy: đa số phải tầm soát HCC ở các bệnh nhân nhiễm HBV, xơ gan bằng siêu âm bụng định kỳ kèm xét nghiệm máu AFP [1], [8]. Trong một phân tích gộp thì độ nhạy của siêu âm phát hiện HCC sớm chỉ 45% và nếu thêm chỉ số AFP thì tăng lên chỉ 63% [9]. AFP tăng có thể dương tính giả trong một số trường hợp như xơ gan do nhiễm virus gan B, C. Với ngưỡng chẩn đoán HCC của AFP là 20 ng/mL, để chẩn đoán HCC sớm thì AFP có độ nhạy từ 39-64% và độ đặc hiệu 76-97%. Do đó, nhu cầu cần thiết là có những xét nghiệm máu có độ nhạy và đặc hiệu cao hơn để cải thiện khả năng chẩn đoán sớm và chính xác HCC, từ đó góp phần điều trị bệnh hiệu quả [9].

PIVKA- II: Là tên viết tắt của Protein induced by vitamin K absence hoặc antagonists-II, còn được gọi là DCP (Tên viết tắt Des-gamma carboxyprothrombin), là một dấu ấn sinh học mới nổi gần đây được xem như một dấu ấn góp phần chẩn đoán HCC trong quá trình theo dõi bệnh nhân nhiễm HBV. DCP được báo cáo lần đầu tiên bởi Liebman và cộng sự vào năm 1984 [8]. DCP là một dấu ấn sinh học huyết thanh đã trải qua quá trình xác nhận giai đoạn II và đầu giai đoạn III. Trong một nghiên cứu giai đoạn II trên 131 người mắc HCC sớm, DCP có AUROC (diện tích dưới đường cong ROC) là 0,72 [9].

Theo Jiu Chen và cộng sự trong một phân tích gộp thì DCP là một dấu ấn lý tưởng để xem xét tầm soát HCC ở bệnh nhân nhiễm HBV với độ nhạy và độ đặc hiệu 71% và 93% với AUROC là 0,91. Các tác giả đánh giá nên sử dụng DCP để tầm soát HCC ở bệnh nhân nhiễm HBV [8].

VI. HBV RNA

HBV RNA là một trong những dấu ấn đang phát triển mới nhất hiện nay và hiện tại đang thực hiện trong một số nghiên cứu, chưa được sử dụng trong thực tế lâm sàng [10]. Hy vọng trong tương lai gần khi có những tiến bộ đột phá trong kỹ thuật xét nghiệm cũng như các thuốc điều trị mới có thể điều trị hết HBV thì HBV RNA sẽ được xem như một xét nghiệm thường quy của HBV góp phần vào quản lý bệnh viêm gan B tốt hơn.

HBV pregenomic RNA (pgRNA) là sản phẩm phiên mã trực tiếp của HBV cccDNA và cũng là một công cụ nghiên cứu. pgRNA đóng vai trò là khuôn mẫu để sao chép ngược và dịch mã polymerase của virus và protein lõi. Nồng độ HBV RNA trong huyết thanh tương quan với pgRNA trong gan, mô bệnh học ở gan, nồng độ và hoạt động của cccDNA. Do đó, pgRNA huyết thanh có thể được sử dụng để theo dõi gián tiếp hoạt động của cccDNA (covalently closed circular DNA) trong quá trình điều trị bằng chất tương tự nucleos(t)ide ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính [10]. HBV RNA được mô tả lần đầu tiên năm 1996 do Kock và cộng sự nhờ kỹ thuật sinh học phân tử gọi là RACE (rapid amplification of complementary DNA (cDNA)-ends). Những bằng chứng gần đây cho thấy có mối tương quan giữa HBV RNA và HBsAg, HBV DNA, HBcrAg ở những bệnh nhân viêm gan B trước điều trị [10].

Cho đến hiện tại có nhiều kỹ thuật sinh học phân tử khác nhau với các đoạn mồi (primer) ở các vị trí khác nhau trong bộ gen của HBV dùng để định lượng HBV RNA. Tuy nhiên tất cả các phương pháp định lượng HBV RNA cho đến nay chỉ thực hiện cho mục đích nghiên cứu và cũng chưa có bộ xét nghiệm thương mại nào được công nhận [10]. Một số sản phẩm xét nghiệm/ hệ thống xét nghiệm định lượng HBV RNA hiện có như: Cobas®6800/8800 investigational HBVRNA assay; HBV-SAT kit Rendu biotechnology, Shanghai, China; Abbottm2000 RNA RUO assay với kỹ thuật phản ứng trùng hợp chuỗi (PCR) [5].

HBV RNA có thể kết hợp với HBV DNA trong một số trường hợp đặc biệt là các trường hợp tiên lượng ngưng điều trị. Lượng HBV RNA có thể tiên lượng đáp ứng điều trị ở các bệnh nhân điều trị NAs và tiên lượng chuyển đổi huyết thanh HBeAg. Bên cạnh đó, HBV RNA có thể dùng để theo dõi hiệu quả điều trị khi HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện cũng như tiên lượng xuất hiện biến chứng HCC [5], [10].

Sau đây là bảng tóm tắt vài dấu ấn sinh học mới trong quản lý HBV và những vai trò chủ yếu của nó [3], [4], [5], [6], [8], [10].

Loại dấu ấn	Những đặc điểm chính	Ứng dụng
HBsAg định lượng	<ul style="list-style-type: none"> - Thực hiện trên các máy xét nghiệm miễn dịch tự động - Ngưỡng định lượng thường 50 mIU/mL; nhạy 5 mIU/ml; siêu nhạy 0,5 mIU/mL - Phản ánh tế bào gan bị nhiễm và hoạt động sao mã của cccDNA 	<ol style="list-style-type: none"> 1- Nhận diện người mang virus không hoạt động 2- Quản lý bệnh nhân viêm gan B mạn đang điều trị thuốc uống 3- Quyết định khoảng thời gian trong theo dõi bệnh 4- Tiên lượng biến chứng HCC
HBcrAg	<ul style="list-style-type: none"> - Kỹ thuật tự động hóa gắn men miễn dịch (CLEIA) - Độ nhạy định lượng 2.1 logU/ml - Là dấu ấn của cccDNA trong tế bào gan và sự dịch mã 	<ol style="list-style-type: none"> 1- Theo dõi diễn tiến viêm gan B mạn tự nhiên và đang điều trị 2- Đánh giá hiệu quả điều trị NAs khi HBV DNA âm tính 3- Phát hiện sớm sự tái hoạt của HBV 4- Dự đoán phát triển biến chứng
M2BPGi	<ul style="list-style-type: none"> - Kỹ thuật miễn dịch tự động trên hệ thống HISCL-2000 system (Sysmex Co., Hyogo, Japan) - Đánh giá độ XHG thông qua lượng M2BPGi 	<ol style="list-style-type: none"> 1- Chẩn đoán độ XHG trong bệnh gan mạn 2- Tiên lượng nguy cơ HCC và tái phát HCC sau khi điều trị HCC
PIVKA-II	<ul style="list-style-type: none"> - Còn hay gọi DCP - Báo cáo lần đầu 1984 - Thực hiện trên hệ thống miễn dịch tự động, đơn vị tính mAU/L hoặc ng/mL 	<ol style="list-style-type: none"> 1- Góp phần chẩn đoán HCC. (Đặc biệt lưu ý dương tính giả ở nhóm bệnh nhân dùng thuốc chống đông kháng vitamin K)
HBV RNA	<ul style="list-style-type: none"> - Kỹ thuật thực hiện: Sinh học phân tử - Hiện tại chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu 	<ol style="list-style-type: none"> 1- Phản ánh chính xác hơn sự sao mã cccDNA 2- Theo dõi điều trị kháng virus khi HBV DNA âm tính

	- Phản ánh sự sao mã cccDNA trong quá trình virus nhân lên	3- Dự đoán tái phát khi ngưng thuốc uống NA 4- Dự đoán tái phát HCC
--	--	--

VII. KẾT LUẬN

Cho đến hiện tại thì chưa có thuốc nào điều trị triệt để bệnh viêm gan B, tuy nhiên những thành tựu trong chẩn đoán với các xét nghiệm chuyên sâu về HBV, chẩn đoán độ xơ hóa gan cũng như chẩn đoán tiên lượng HCC đã góp phần quan trọng trong quản lý hiệu quả người bệnh viêm gan B, giúp giảm đáng kể các biến chứng của bệnh viêm gan B, chẩn đoán sớm các biến chứng để tăng hiệu quả điều trị góp phần cứu sống người bệnh. Hy vọng trong tương lai sẽ có những bước đột phá trong điều trị khỏi bệnh viêm gan B, từ đó góp phần đạt được loại bỏ bệnh viêm gan B vào năm 2030 như mục tiêu mà WHO đã đề ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO (2024). Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. March 2024.
2. Tseng TC, Jia-Horng Kao. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: new trick of old dog. *J Gastroenterol.* 2013;48:13-21. doi: 10.1007/s00535-012-0668-y. Epub 2012 Oct 24.
3. Viganò, Lampertico. Clinical Implications of HBsAg Quantification in Patients with Chronic Hepatitis B. *The Saudi Journal of Gastroenterology.* 2012; Volume 18, Number 2. doi: 10.4103/1319-3767.93805.
4. L-Y Mak, D K-H Wong, K-S Cheung, et al. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:43-54. doi: 10.1111/apt.14376.
5. Wanting Shi, Kang Li, Yonghong Zhang. Current tests for diagnosis of hepatitis B virus infection and immune responses of HBV-related HCC. *Frontiers in Oncology.* 2023. doi: 10.3389/fonc.2023.1185142.
6. Tamaki N, et al. Clinical Utility of Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer in Chronic Liver Diseases. *Annals of Laboratory Medicine.* 2021;41:16-24.
7. Thuy Thi Thu Pham, Dat Tan Ho, Toan Nguyen. Usefulness of Mac-2 binding protein glycosylation isomer in non invasive probing liver disease in the Vietnamese population. *World Journal of Hepatology.* 2020;12(5): 220-229.
8. Jiu Chen, Guolin Wu, Youdi Li. Evaluation of Serum Des-Gamma-Carboxy Prothrombin for the Diagnosis of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Disease Markers* - Volume 2018, Article ID 8906023. doi: 10.1155/2018/8906023.
9. Neehar D Parikh, Nabihah Tayob, Amit G Singal. Blood-based biomarkers for hepatocellular carcinoma screening: Approaching the end of the ultrasound era? *J Hepatol.* 2023;78(1):207-216. doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.036. Epub 2022 Sep 8.
10. Shi Liu, Bin Zhou, Juan D Valdes, et al. Serum HBV RNA: A New Potential Biomarker for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology.* 2019;69(4):1816-1827. doi: 10.1002/hep.30325. Epub 2019 Mar 20.