

DIỄN TIẾN HBsAg Ở BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN SIÊU VI B MẠN BẰNG THUỐC TƯƠNG TỰ NUCLEOT(S)IDE

Đặng Văn Trị¹, Nguyễn Thị Cẩm Hương¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thuốc tương tự nucleot(s)ide (NA – nucleot(s)ide analogue) hoạt lực mạnh là lựa chọn ưu tiên trong điều trị viêm gan siêu vi B (VGSVB) mạn. Diễn tiến HBsAg ở dân số Việt Nam điều trị NA chưa được khảo sát.

Mục tiêu: Mô tả diễn tiến HBsAg ở bệnh nhân VGSVB mạn điều trị NA.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang theo dõi dọc tại BV Đại học Y Dược 10/2020 – 04/2021 các bệnh nhân VGSVB mạn ≥ 18 tuổi, có theo dõi HBsAg khi điều trị NA.

Kết quả: 204 bệnh nhân tham gia nghiên cứu với thời gian điều trị trung vị là 50 (32 – 79) tháng, gồm 2/3 nam, tuổi trung bình $44,9 \pm 12,5$, trung vị ALT 64 (35 – 116) U/L, 20,1% xơ gan, 59,3% HBeAg (-), trung bình HBV DNA $6,08 \pm 1,82 \log_{10}$ cps/mL. Trung bình HBsAg trước điều trị $3,0 \pm 0,83 \log_{10}$ IU/mL, cao hơn ở nhóm tuổi <40, HBeAg (+), HBV DNA $\geq 7 \log_{10}$ cps/mL; giảm dần sau 12, 24, 36, 48, 60 và 72 tháng ($p < 0,05$, phép kiểm t bất cặp). Biên độ giảm HBsAg lớn nhất sau 12 tháng đầu ($0,2 \log_{10}$ IU/mL/năm), tiếp tục giảm trong 5 năm tiếp theo ($0,1 - 0,15 \log_{10}$ IU/mL/năm). Sau 24 tháng, không còn khác biệt nồng độ HBsAg theo các nhóm tuổi, HBeAg, HBV DNA.

Kết luận: HBsAg giảm có ý nghĩa khi điều trị NA, nhất là trong 12 tháng đầu. Không có khác biệt có ý nghĩa nồng độ HBsAg giữa các nhóm tuổi, HBeAg, HBV DNA sau 24 tháng điều trị.

Từ khóa: HBsAg, VGSVB mạn, NA

ABSTRACT

KINETIC OF HBsAg LEVEL IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS TREATED WITH NUCLEOT(S)IDE ANALOGUE

Dang Van Tri, Nguyen Thi Cam Huong

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 26 - No 1 - 2022: 208-214

Background: High potency nucleot(s)ide analogue is first choice for treatment of chronic hepatitis B (CHB). Kinetic of HBsAg level in Vietnamese CHB patients treated with NA hasn't been well investigated.

Objectives: To describe the kinetic of HBsAg level during NA therapy.

Methods: A longitudinal study was done at University of Medical Center from Oct 2020 to Apr 2021. CHB patients were ≥ 18 years of age, monitored HBsAg level during NA treatment were recruited.

Results: 204 patients were recruited with median time of NA therapy was 50 (32 – 79) months. 2/3 were male, mean age was 44.9 ± 12.5 years, median ALT level was 64 (35 – 116) U/L, 20.1% had cirrhosis. 59.3% had HBeAg (-), mean HBV DNA level was $6.08 \pm 1.82 \log_{10}$ cps/mL. Before treatment, mean HBsAg level was $3.00 \pm 0.83 \log_{10}$ IU/mL, higher in patients <40 years old, HBeAg (+), HBV DNA $\geq 7 \log_{10}$ cps/mL; and decreased after 12, 24, 36, 48, 60 and 72 months ($p < 0.05$, paired t test). The amplitude of HBsAg reduction was highest in the first year ($0.2 \log_{10}$ IU/mL/year) and HBsAg level steadily decreased in the next 5 years ($0.1 - 0.15 \log_{10}$ IU/mL/year). After 24 months of treatment, no statistically significant differences of HBsAg level between groups stratified by age, HBeAg and HBV DNA were detected.

¹Bộ môn Nhiễm, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: BS. Đặng Văn Trị

ĐT: 0985633944

Email: dangvantri.yds@gmail.com

Conclusion: HBsAg level statistically significant decreases during NA treatment, especially in the first 12 months. There are no statistically significant differences in HBsAg level between groups stratified by age, HBeAg and HBV DNA after 24 months of treatment.

Key words: quantitative HBsAg, CHB, NA

ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị kháng siêu vi cho bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn giúp ngăn chặn bệnh diễn tiến đến xơ gan, HCC. Các thuốc NA hoạt lực cao được khuyến cáo sử dụng hiện nay bao gồm ETV, TDF và TAF với mục tiêu điều trị tối ưu là mất HBsAg^(1,2). Các thuốc nhóm NA ức chế men sao chép ngược của HBV, làm giảm và âm hóa nhanh HBV DNA, dấu ấn chính trong theo dõi đáp ứng điều trị. Theo Lam YF, tỉ lệ HBV DNA âm sau 1, 3, 5 năm điều trị lần lượt là 82,9%, 93,9% và 98,7%⁽³⁾. Sau khi âm hóa, HBV DNA duy trì âm tính liên tục là điều kiện cần để tiến tới mất HBsAg. Ở bệnh nhân đã đạt được ức chế siêu vi hữu hiệu, HBsAg là công cụ để đánh giá diễn tiến điều trị bệnh.

Kỹ thuật định lượng nồng độ HBsAg ra đời khoảng 40 năm, được hoàn thiện dần và thương mại hóa⁽⁴⁾. Cho đến nay, kỹ thuật định lượng nồng độ HBsAg có thể phát hiện được tất cả dạng HBsAg lưu hành trong máu, gồm tiểu thể siêu vi toàn vẹn (virion); tiểu thể dưới siêu vi hình cầu và hình trụ có nguồn gốc từ khuôn sao chép cccDNA (covalently closed circular DNA) cũng như từ DNA tích hợp – nơi mà các NA không thể tác động đến⁽⁵⁾. Vì vậy, kỹ thuật định lượng HBsAg có thể là một phương tiện hữu ích giúp theo dõi hoạt động sao chép của siêu vi, đặc biệt ở những bệnh nhân HBV DNA giảm dưới ngưỡng phát hiện kéo dài.

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Cẩm Hương cho thấy nồng độ HBsAg có thể giúp phân biệt các giai đoạn nhiễm HBV mạn⁽⁶⁾. Ở bệnh nhân điều trị bằng IFN, các tác giả đều nhận thấy nồng độ HBsAg giảm >1 log₁₀ IU/mL trong quá trình điều trị là yếu tố tiên đoán cho kiểm soát miễn dịch sau đó^(7,8). Tuy nhiên, diễn tiến HBsAg cũng như các yếu tố ảnh hưởng đến HBsAg ở bệnh nhân điều trị NA thì vẫn chưa rõ.

Boglione L và Zoulim F nghiên cứu diễn tiến HBsAg ở bệnh nhân điều trị NA^(9,10). Các nghiên cứu này tiến hành trên dân số chủ yếu nhiễm HBV genotype A, D, E và thời gian theo dõi ngắn. Hiện nay, dữ liệu về diễn tiến HBsAg ở dân số Việt Nam điều trị viêm gan siêu vi B mạn (chủ yếu là genotype B, C⁽¹¹⁾) bằng NA còn hạn chế.

Mục tiêu

Mô tả diễn tiến HBsAg ở bệnh nhân điều trị viêm gan siêu vi B mạn bằng thuốc tương tự nucleot(s)ide.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn điều trị ngoại trú và theo dõi tại phòng khám Viêm gan bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh từ tháng 10/2020 đến 06/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn ≥18 tuổi, có chỉ định điều trị NA, thời gian điều trị ≥6 tháng và có theo dõi nồng độ HBsAg.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có HCC hoặc bệnh gan mất bù nặng có biến chứng ảnh hưởng quá trình theo dõi HBsAg.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang theo dõi dọc.

Kỹ thuật

Định lượng HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát (ECLIA – ElectroChemiluminescent Immunoassay), dùng thuốc thử Elecsys HBsAgII Quant (Roche), đơn vị IU/mL, khoảng định lượng từ 0,05 – 52000 IU/mL.

HBV DNA được thực hiện bằng kỹ thuật real time PCR với thuốc thử AccuPid HBV quantification, hệ thống PCR MX 3005P, ngưỡng

phát hiện 300 cps/mL. HBeAg thực hiện bằng kỹ thuật ECLIA với bộ thuốc thử của Roche trên máy miễn dịch Cobas e.

Phương pháp thống kê

Nhập và phân tích dữ liệu bằng phần mềm SPSS 22.0; p <0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê. Biến phân nhóm được trình bày dưới dạng tỉ lệ. Biến số định lượng được biểu diễn bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (ĐLC) hay trung vị và khoảng tứ phân vị (KTPV). Sự khác biệt tỉ lệ giữa 2 nhóm được so sánh bằng phép kiểm χ^2 . Khác biệt giá trị trung bình giữa 2 nhóm được so sánh bằng phép kiểm t, t bắt cặp.

Y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học của Đại học Y Dược TP. HCM, số 590/HĐĐĐ – ĐHYD ký ngày 23/09/2020.

KẾT QUẢ

Có 204 bệnh nhân nhiễm HBV mạn điều trị NA thỏa tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu với thời gian trung vị theo dõi điều trị là 50 (32 – 79) tháng.

Đặc điểm dân số nghiên cứu

Ở thời điểm bắt đầu điều trị, nam chiếm 2/3, tuổi trung bình là $44,9 \pm 12,5$ tuổi, giá trị trung vị của ALT là 64 (35 – 116) U/L, có 20,1% bệnh nhân có xơ gan trước điều trị.

Về đặc điểm HBV, nhóm HBeAg (-) chiếm 59,3%. Nồng độ trung bình HBV DNA là $6,08 \pm 1,82 \log_{10}$ cps/mL. Nồng độ trung bình HBsAg là

$3,00 \pm 0,83 \log_{10}$ IU/mL.

Phân bố nồng độ HBsAg trước điều trị

Bảng 3. Nồng độ HBsAg trước điều trị ở các nhóm đặc điểm dân số (n=106)

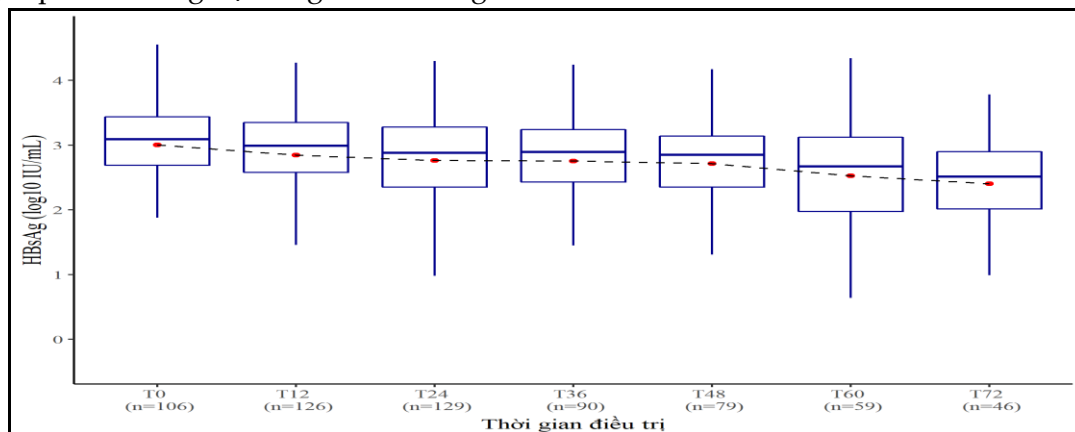
Biến số nền	Đặc điểm	HBsAg (\log_{10} IU/mL)		
		Tần số (n)	Trung bình ± ĐLC	p*
Tuổi bắt đầu điều trị (năm)	<40	30	$3,38 \pm 0,95$	0,009
	≥40	76	$2,85 \pm 0,73$	
Giới	Nam	69	$3,01 \pm 0,92$	0,893
	Nữ	37	$2,99 \pm 0,64$	
ALT (U/L)	<2 ULN	63	$2,89 \pm 0,84$	0,082
	≥2 ULN	43	$3,17 \pm 0,80$	
Xơ gan	Có	21	$2,82 \pm 0,74$	0,260
	Không	85	$3,05 \pm 0,85$	
HBeAg	Dương	29	$3,42 \pm 0,94$	0,001
	Âm	77	$2,85 \pm 0,74$	
HBV DNA (\log_{10} cps/mL) (n=94)	<7	69	$2,85 \pm 0,87$	0,001
	≥7	26	$3,48 \pm 0,60$	

* Phép kiểm t; ULN (upper limit of normal) = 40 U/L

Các nhóm dân số có tuổi <40, HBeAg (+), HBV DNA ≥7 \log_{10} cps/mL có nồng độ HBsAg trước điều trị cao hơn có ý nghĩa thống kê (Bảng 3).

Diễn tiến HBsAg trong quá trình điều trị NA

Trước điều trị, nồng độ trung bình HBsAg là $3,00 \pm 0,83 \log_{10}$ IU/mL (n=106); diễn tiến thấp dần sau 12, 24, 36 và 48 tháng, lần lượt là $2,85 \pm 0,77 \log_{10}$ IU/mL (n=126); $2,76 \pm 0,85 \log_{10}$ IU/mL (n=129); $2,76 \pm 0,76 \log_{10}$ IU/mL (n=90) và $2,71 \pm 0,75 \log_{10}$ IU/mL (n=79). Sau đó, nồng độ HBsAg của dân số nghiên cứu vẫn tiếp tục giảm đều, $2,53 \pm 0,90 \log_{10}$ IU/mL sau 60 tháng (n=59); $2,40 \pm 0,82 \log_{10}$ IU/mL sau 72 tháng (n=46) (Hình 1).



Hình 1. Diễn tiến HBsAg trong thời gian điều trị NA

Bảng 4. So sánh diễn tiến HBsAg của dân số điều trị

Thời điểm so sánh	Số ca	HBsAg (log ₁₀ IU/mL)		Biên độ giảm (log ₁₀ IU/mL)	p*
		Trước	Sau		
T0 → T12	84	2,99 ± 0,84	2,76 ± 0,75	-0,22 ± 0,40	<0,001
T12 → T24	95	2,86 ± 0,73	2,77 ± 0,77	-0,10 ± 0,30	0,002
T24 → T36	66	2,85 ± 0,80	2,72 ± 0,80	-0,12 ± 0,27	<0,001
T36 → T48	56	2,86 ± 0,68	2,73 ± 0,72	-0,13 ± 0,28	0,001
T48 → T60	43	2,68 ± 0,84	2,55 ± 0,84	-0,09 ± 0,26	0,016
T60 → T72	30	2,56 ± 0,69	2,43 ± 0,85	-0,14 ± 0,28	0,012

* Phép kiểm t bắt cặp

So sánh nồng độ HBsAg mỗi 12 tháng trong dân số bằng phép kiểm t bắt cặp, kết quả cho thấy nồng độ HBsAg giảm đi có ý nghĩa thống kê trong 6 năm điều trị. Trong đó, HBsAg giảm nhiều trong 12 tháng đầu (khoảng 0,2 log₁₀ IU/mL/năm) và tiếp tục giảm khoảng 0,1 – 0,15 log₁₀ IU/mL/năm trong 5 năm theo dõi tiếp theo (Bảng 4).

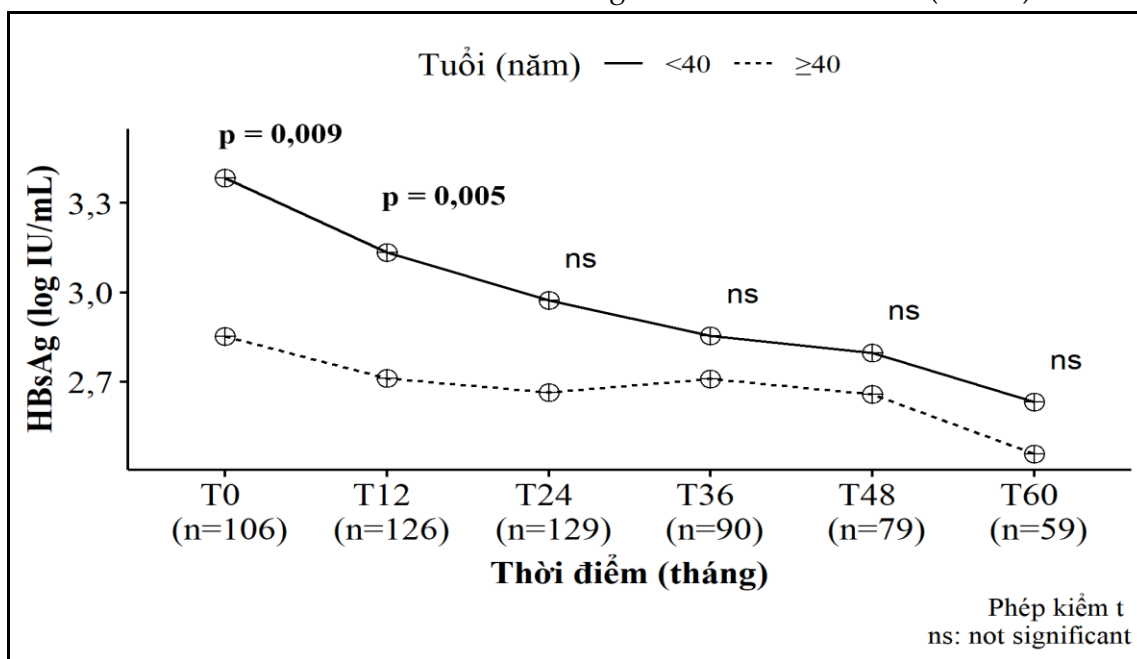
Diễn tiến HBsAg ở các nhóm đặc điểm tuổi, HBeAg và HBV DNA

Bệnh nhân thuộc nhóm tuổi <40 có nồng độ trung bình HBsAg trước điều trị cao hơn. Sau điều trị NA, HBsAg giảm dần theo thời gian ở cả hai nhóm tuổi nhưng nhanh hơn ở nhóm tuổi <40. Sau 24 tháng, khác biệt nồng độ HBsAg

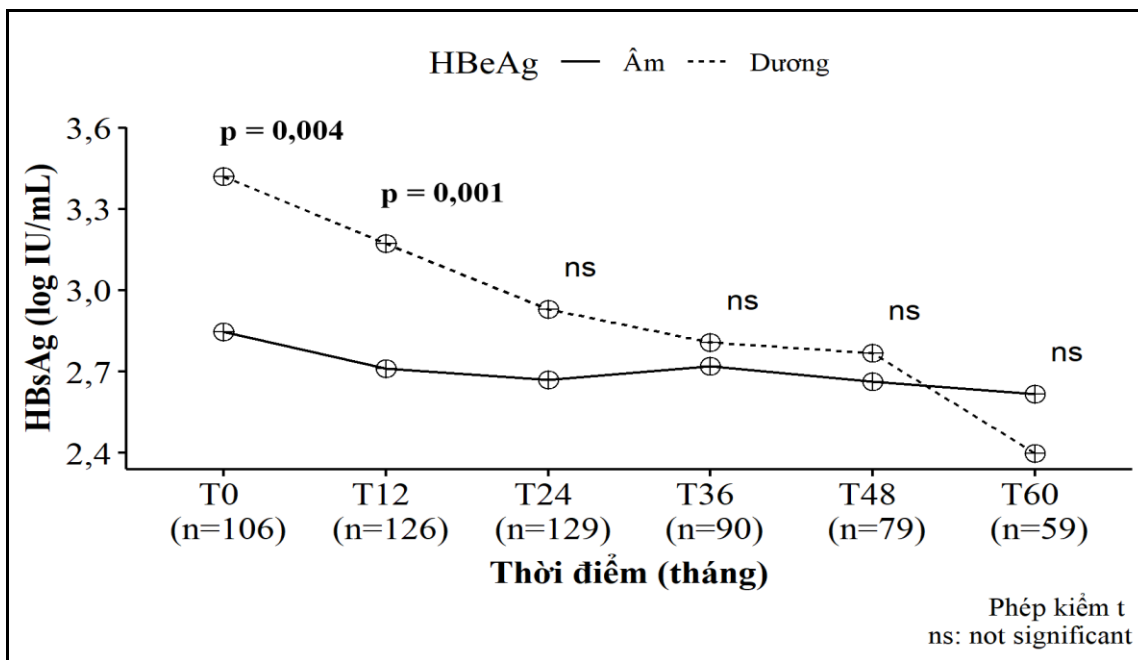
giữa 2 nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê (*Error! Reference source not found.*).

Nhóm HBeAg (+) có nồng độ trung bình HBsAg trước điều trị cao hơn và giảm dần theo thời gian. Nhóm HBeAg (-) giảm HBsAg rất chậm gần như chỉ dao động quanh mức 2,7 log₁₀ IU/mL. Sau 24 tháng, không có khác biệt nồng độ HBsAg giữa 2 nhóm HBeAg (Hình 3).

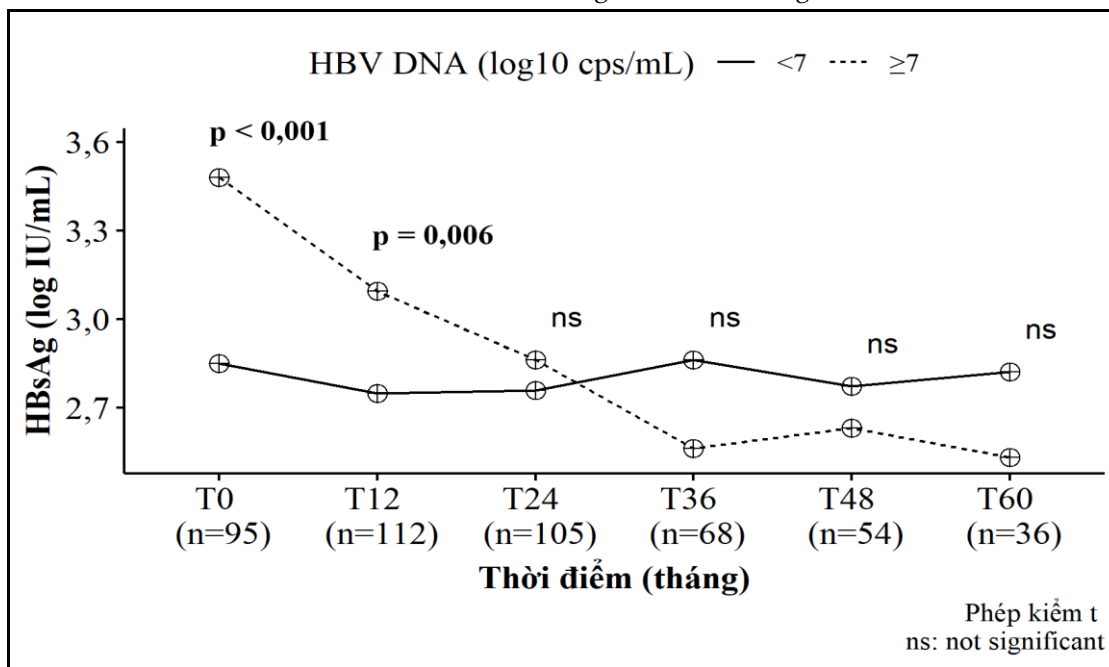
Tương tự, nhóm HBV DNA ≥7 log₁₀ cps/mL có nồng độ HBsAg trước điều trị cao hơn và giảm dần trong 3 năm đầu, sau đó ổn định quanh mức 2,5 log₁₀ IU/mL; nhóm HBV DNA <7 log₁₀ cps/mL có HBsAg ít thay đổi, dao động quanh mức 2,7 log₁₀ IU/mL. Từ 24 tháng, không có khác biệt nồng độ HBsAg giữa 2 nhóm HBV DNA (Hình 4).



Hình 2. Diễn tiến HBsAg ở 2 nhóm tuổi



Hình 3. Diễn tiến HBsAg ở 2 nhóm HBeAg



Hình 4. Diễn tiến HBsAg ở 2 nhóm HBV DNA

BÀN LUẬN

Phân bố nồng độ HBsAg trước điều trị

Nồng độ HBsAg cao hơn có ý nghĩa ở các nhóm: tuổi <40, HBeAg (+), HBV DNA $\geq 7 \log_{10}$ cps/mL. Điều này phù hợp với diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn do người trẻ chưa trải qua thời gian thải trừ miễn dịch dài. Ở nhóm bệnh nhân HBeAg (+) và trẻ tuổi, nồng độ HBsAg cao

hơn còn do HBsAg tương quan thuận với HBV DNA và nguồn gốc HBsAg giai đoạn này chủ yếu từ cccDNA của tế bào gan.

Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của các tác giả khác như Singh AK và Wang ML^(12,13). Theo tác giả Mak LY, ở bệnh nhân HBeAg (+) HBsAg được sản xuất từ khuôn cccDNA nhưng ở bệnh nhân HBeAg (-), ngoài nguồn gốc cccDNA

thì HBsAg lại được tổng hợp chủ yếu từ quá trình phiên mã của những đoạn DNA được tích hợp vào bộ gen ký chủ⁽¹⁴⁾. Thompson AJ nhận thấy nồng độ HBV DNA tương quan với HBsAg mạnh hơn ở nhóm có HBeAg (+) so với nhóm HBeAg (-)⁽¹⁵⁾.

Diễn tiến HBsAg trong quá trình điều trị NA

HBsAg giảm chậm nhưng có ý nghĩa trong thời gian điều trị. Biên độ giảm trung bình của HBsAg là 0,2 log₁₀ IU/mL/năm sau 12 tháng đầu và 0,1 – 0,15 log₁₀ IU/mL/năm trong 5 năm tiếp theo. Kết quả này tương tự các công bố của các tác giả khác như Seto WK (trung vị giảm HBsAg 0,125 log₁₀ IU/mL/năm), Papatheodoridis G (trung vị giảm HBsAg 0,07 – 0,11 log₁₀ IU/mL/năm)^(16,17). Biên độ giảm ở bệnh nhân điều trị NA trong nghiên cứu này lớn hơn nhiều so với biên độ giảm trong diễn tiến tự nhiên của bệnh (trung vị giảm HBsAg 0,012 – 0,076 log₁₀ IU/mL/năm)⁽¹⁸⁾. Thật ra, các thuốc nhóm NA có tác động rất ít lên quá trình phiên mã của HBsAg từ cccDNA và quá trình phóng thích các hạt tử chứa kháng nguyên bề mặt⁽¹⁷⁾. Tuy nhiên, việc điều trị NA giúp phục hồi được đáp ứng miễn dịch thải trừ HBV thông qua cơ chế không tổn thương tế bào và ngăn chặn quá trình nhiễm của HBV cho tế bào gan mới là nguyên nhân giúp cho HBsAg giảm nhanh hơn.

Diễn tiến HBsAg ở các nhóm tuổi, HBeAg và HBV DNA

Mặc dù nồng độ HBsAg trước điều trị và 12 tháng sau điều trị vẫn còn cao ở các nhóm có HBV DNA trước điều trị cao, nhóm HBeAg (+) hay nhóm tuổi <40 nhưng có thể quan sát thấy HBsAg ở 3 nhóm dân số này giảm đều và liên tục. Vì vậy, sau 24 tháng, nồng độ HBsAg ở 3 nhóm này gần như tương đồng, thậm chí thấp hơn các nhóm còn lại như nhóm HBV DNA thấp, HBeAg (-), nhóm tuổi ≥40 (Hình 2, 3 và 4).

Đặc điểm diễn tiến giảm HBsAg nhanh và nhiều hơn ở nhóm HBV DNA cao, HBeAg(+) hoàn toàn tương đồng với nhận xét của Wang ML, thậm chí Wang còn quan sát thấy nồng độ HBsAg ở các nhóm trên đã trở nên tương đương

với nhóm còn lại chỉ sau 6 tháng điều trị NA⁽¹³⁾. Tác giả Seto WK cũng ghi nhận biên độ giảm HBsAg cao hơn có ý nghĩa trong 12 tháng điều trị đầu ở các nhóm có HBV DNA cao hay HBeAg (+)⁽¹⁷⁾. Điều này cho thấy việc điều trị sớm ở các bệnh nhân trẻ (<40 tuổi), HBeAg (+), HBV DNA cao cũng cho hiệu quả giảm HBsAg tốt, thậm chí nhanh hơn ngay thời gian đầu điều trị NA và có ý nghĩa rất quan trọng khi hướng đến mục tiêu điều trị mất HBsAg.

KẾT LUẬN

Nồng độ HBsAg giảm có ý nghĩa trong thời gian điều trị NA. Biên độ giảm HBsAg cao nhất trong 12 tháng đầu (0,2 log₁₀ IU/mL/năm) và tiếp tục giảm trong 5 năm tiếp theo (0,1 – 0,15 log₁₀ IU/mL/năm). Nồng độ HBsAg ở các nhóm tuổi <40, HBeAg (+), HBV DNA ≥7 log₁₀ cps/mL giảm nhiều hơn so với nhóm tuổi ≥40, HBeAg (-) hay HBV DNA <7 log₁₀ cps/mL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. EASL (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 67(2):370-398.
2. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, et al (2016). AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 63(1):261-283.
3. Lam YF, Seto WK, Wong D, Cheung KS, et al (2017). Seven-Year Treatment Outcome of Entecavir in a Real-World Cohort: Effects on Clinical Parameters, HBsAg and HBcrAg Levels. *Clin Transl Gastroenterol*, 8(10):e125.
4. Gerlich W, Thomssen R (1975). Standardized detection of hepatitis B surface antigen: determination of its serum concentration in weight units per volume. *Dev Biol Stand*, 30:78-87.
5. Bill CA, Summers J (2004). Genomic DNA double-strand breaks are targets for hepadnaviral DNA integration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(30):11135-11140.
6. Nguyễn Thị Cẩm Hoàng, Trần Bảo Như, Nguyễn Quang Trung, Phạm Thị Lệ Hoa (2018). Nồng độ HBsAg ở các giai đoạn diễn tiến của nhiễm HBV mạn. *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 22(2):131.
7. Chuaypen N, Sriprapun M, Praianantathavorn K, Payungporn S, et al (2017). Kinetics of serum HBsAg and intrahepatic cccDNA during pegylated interferon therapy in patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol*, 89(1):130-138.
8. Yang S, Xing H, Wang Y, Hou J, et al (2016). HBsAg and HBeAg in the prediction of a clinical response to peginterferon alpha-2b therapy in Chinese HBeAg-positive patients. *Virol J*, 13(1):180.
9. Boglione L, Cardellino CS, De Nicolo A, Cariti G, et al (2014). Different HBsAg decline after 3 years of therapy with entecavir in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg-negative and genotype A, D and E. *J Med Virol*, 86(11):1845-1850.

10. Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, et al (2015). Quantification of HBsAg in nucleos(t)ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. *J Hepatol*, 62(1):56-63.
11. Nguyễn Thị Cẩm Hương, Phạm Thị Lệ Hoa, Cao Ngọc Nga (2017). Liên quan giữa genotype, đột biến precore và basal core promoter của HBV với diễn tiến xơ gan. *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 21(1):1.
12. Singh AK, Sharma MK, Hissar SS, Gupta E, et al (2014). Relevance of hepatitis B surface antigen levels in patients with chronic hepatitis B during 5 year of tenofovir treatment. *J Viral Hepat*, 21(6):439-446.
13. Wang ML, Chen EQ, Tao CM, Zhou TY, et al (2017). Pronounced decline of serum HBsAg in chronic hepatitis B patients with long-term effective nucleos(t)ide analogs therapy. *Scand J Gastroenterol*, 52(12):1420-1426.
14. Mak LY, Seto WK, Fung J, Yuen MF (2019). Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol Int*, pp.35-46.
15. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, et al (2010). Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology*, 51(6):1933-1944.
16. Papatheodoridis G, Triantos C, Hadziyannis E, Zisimopoulos K, et al (2015). Serum HBsAg kinetics and usefulness of interferon-inducible protein 10 serum in HBsAg-negative chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *J Viral Hepat*, 22(12):1079-1087.
17. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, et al (2014). Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol*, 29(5):1028-1034.
18. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, et al (2010). Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*, 139(2):483-490.

Ngày nhận bài báo: 20/12/2021

Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo: 10/02/2022

Ngày bài báo được đăng: 15/03/2022