

Khảo sát sự thay đổi của HBcrAg trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn trước và sau điều trị Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

Survey on the change of HBcrAg in patients with chronic hepatitis B before and after treatment with Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

PHẠM THỊ THÙY

Trung tâm Tiêu hóa gan mật-Bệnh viện Bạch Mai

Abstract

Object: Survey on the change of HBcrAg in patients with chronic hepatitis B before and after treatment with Tenofovir disoproxil fumarate 300mg. **Method:** A cross-sectional descriptive study was carried out on 101 patients with chronic hepatitis B at the out patient Department on demand out patient department, and Gastroenterology Center of Bach Mai Hospital during the period from October 2020 to June 2022. **Results:** Serum HbcrAg concentration gradually decreased over the time of treatment, from 5.94 ± 1.36 initially to 5.50 ± 1.47 after 3 months, 5.04 ± 1.40 after 6 months and 4.92 ± 1.34 after 12 months, the differences were statistically significant in serum HBcrAg levels at 3, 6 and 12 months compared with baseline ($p < 0.0001$). In both HBeAg-positive and HBeAg-negative groups, serum HBcrAg levels also decreased gradually with the duration of treatment. **Conclusion:** The HBcrAg biomarker should be applied to routine clinical practice for the management, monitoring and prognosis of patients with chronic hepatitis B.

Keywords: HBcrAg, chronic hepatitis B, Tenofovir disoproxil fumarate, Bach Mai hospital

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát sự thay đổi của HBcrAg trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính trước và sau điều trị Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 101 người bệnh viêm gan virus B mạn tính tại Khoa khám bệnh, Khoa khám bệnh theo yêu cầu và Trung tâm tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 10/2020 đến tháng 6/2022. **Kết quả:** Nồng độ HBcrAg huyết thanh giảm dần theo thời gian điều trị, từ $5,94 \pm 1,36$ ban đầu xuống còn $5,50 \pm 1,47$ sau 3 tháng, $5,04 \pm 1,40$ sau 6 tháng và $4,92 \pm 1,34$ sau 12 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HBcrAg huyết thanh tại các thời điểm 3, 6 và 12 tháng so với thời điểm ban đầu ($p < 0,0001$). Trong hai nhóm HBeAg dương tính và HBeAg âm tính cũng cho thấy nồng độ HBcrAg huyết thanh giảm dần theo thời gian điều trị. **Kết luận:** Dấu ấn sinh học HBcrAg nên được đưa vào sử dụng thường quy trong thực hành lâm sàng giúp quản lý, theo dõi, tiên lượng ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính.

Từ khóa: HBcrAg, viêm gan virus B, Tenofovir disoproxil fumarate, Bệnh viện Bạch Mai

I. Đặt vấn đề

Nhiễm virus viêm gan B (HBV) là vấn đề sức khỏe toàn cầu. Ước tính trên toàn thế giới có khoảng 2 tỷ người nhiễm HBV, 260 triệu người nhiễm HBV mạn tính.[8] Virut viêm gan virus B là nguyên nhân 15 - 40% trường hợp xơ gan và ung thư gan nguyên phát.[5] Việt Nam nằm trong khu vực có tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B cao ($\geq 8\%$). Nhiễm virus viêm gan B ở nam giới 12,3% và 8,8% nữ giới.[4] Tuy nhiên, việc chẩn đoán và điều trị người bệnh viêm gan B còn nhiều hạn chế theo báo cáo năm 2015 tỷ lệ bệnh nhân viêm gan virus B tiếp cận chẩn đoán khoảng 10%, 8% bệnh nhân được tiếp cận điều trị.

Mục tiêu vàng hiện nay trong điều trị viêm gan B là ức chế virus, chuyển đảo huyết thanh HBsAg, cải thiện xét nghiệm sinh hóa, mô bệnh học, giảm biến chứng của bệnh viêm gan virus B. Những mục tiêu này được đánh giá thông qua các xét nghiệm HBsAg, HBV DNA, HBeAg. Tuy nhiên, ngay cả khi xét nghiệm HBV DNA không phát hiện được hoặc có chuyển đảo huyết thanh HBsAg thì xơ gan và ung thư gan vẫn xuất hiện bởi vì sự tồn tại của cccDNA.[1] Sinh thiết gan có thể đánh giá chính xác số lượng cccDNA, nhưng có các biến chứng đau, chảy máu, thậm chí nghiêm trọng như tử vong...[2]

HBcrAg là một dấu ấn sinh học bao gồm ba protein HBeAg, HBcAg, p22cr có chung một chuỗi 149 aa giống hệt nhau và là sản phẩm của gen lõi và trước lõi. HBcrAg có mối tương quan chặt chẽ với cccDNA trong tế bào gan, phản ánh đúng nồng độ, hoạt động cccDNA. Nồng độ HBcrAg thay đổi tùy theo diễn biến của bệnh giúp đánh giá lịch sử tự nhiên của HBV, dự báo khả năng chuyển đảo huyết thanh HBeAg, HBsAg, đánh giá sự xuất hiện, tái phát của ung thư biểu mô tế bào gan, đánh giá sự tái hoạt động của HBV, sự tái nhiễm HBV sau ghép gan, dự báo nguy cơ bùng phát bệnh gan sau khi dừng liệu pháp điều trị Nucleotid (NAs) và trên những thể viêm gan virus B tiềm ẩn.[2],[3] HBcrAg cũng tương quan chặt chẽ với HBV DNA và HBsAg trong huyết

thanh nên thay thế và hỗ trợ được vai trò của những xét nghiệm này.

Xét nghiệm HBcrAg được báo cáo và sử dụng một cách thường qui tại Nhật Bản từ năm 2002 đến nay.[3] Năm 2019 Bộ Y tế Việt Nam đã cho phép sử dụng HBcrAg với vai trò chẩn đoán, theo dõi, tiên lượng đáp ứng điều trị và nguy cơ liên quan. Tuy nhiên, hiện nay các nghiên cứu trong nước về xét nghiệm này còn nhiều hạn chế, do đó để góp phần chứng minh giá trị của xét nghiệm này chúng tôi tiến hành một nghiên cứu này với mục tiêu ***“Khảo sát sự thay đổi của HBcrAg trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính trước và sau điều trị Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg”***

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Người bệnh tuổi ≥ 18 tuổi được chẩn đoán và chỉ định dùng thuốc kháng virus viêm gan virus B mạn tính theo hướng dẫn của Bộ Y Tế năm 2019[4]

- Bệnh nhân không có tiền sử dùng thuốc kháng virus hoặc interferon trước đó ít nhất 6 tháng

- Bệnh nhân viêm gan B được điều trị bằng TDF 300 mg

- Bệnh nhân được làm xét nghiệm HBcrAg

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

- Viêm gan rượu, viêm gan nhiễm mỡ, viêm gan do thuốc, Đồng nhiễm HIV, HCV

- Bệnh gan do rối loạn chuyển hóa đồng, sắt. Bệnh gan tự miễn, xơ gan, ung thư gan

- Phụ nữ có thai, cho con bú.

- Bệnh nhân đang được điều trị Nucleotid (NAs). Hoặc bệnh nhân dị ứng với thuốc TDF

- Bệnh nhân có bệnh ác tính, tự miễn đang dùng thuốc ức chế miễn dịch.

- Bệnh nhân có mức lọc cầu thận < 50 ml/phút

- Bệnh nhân bỏ tái khám liên tục ≥ 2 lần liên tiếp

- Bệnh nhân thiếu xét nghiệm HBcrAg

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa khám bệnh,

Khoa khám bệnh theo yêu cầu và Trung tâm tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 10/2020 đến tháng 6/2022.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu xác định sự khác biệt giữa 2 giá trị trung bình ghép cặp trước và sau khi can thiệp.

$$n = \frac{Z_1^2 - \frac{\alpha}{2} \sigma_d^2}{d^2}$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu tối thiểu

$Z_{(1-\alpha/2)}$: là giá trị từ phân bố chuẩn, lấy mức ý nghĩa thống kê là 5% thì $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

δ là độ lệch chuẩn của sự khác biệt giữa nồng độ HBcrAg ban đầu và sau dùng thuốc kháng vi rút. Nghiên cứu này chúng tôi tham khảo giá trị δ trong nghiên cứu của tác giả Fumitaka Suzuki (2021) và cộng sự[7] (trong nghiên cứu của tác giả nồng độ HBcrAg giảm sau 48 tuần sử dụng thuốc Tenofovir disoproxil fumarate là $-0,17 \pm 0,29 \log_{10}$ U/mL nên độ lệch chuẩn của sự khác biệt nồng độ HbcrAg trước và sau can thiệp là $\delta=0,29$)

d là mức sai số chấp nhận. Trong nghiên cứu này chúng tôi lấy $d = 6,0\%$

Từ công thức trên chúng tôi tính toán được cỡ mẫu $n = 90$, thực tế chúng tôi thu thập được 101 đối tượng nghiên cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Áp dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện

Quy trình nghiên cứu:

- Bước 1: Lựa chọn đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được lựa chọn, sau đó thu thập thông tin cá nhân và đánh mã số nghiên cứu.

- Bước 2: Thực hiện các xét nghiệm các marker viêm gan B: Bệnh nhân được thăm khám lâm sàng sau đó được chỉ định làm xét nghiệm định lượng HBcrAg và HBeAg.

- Bước 3: Tiến hành điều trị người bệnh bằng thuốc Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/ngày

- Bước 4: Đánh giá thay đổi sau điều trị: Người bệnh được đánh giá sự thay đổi nồng độ HBcrAg tại các thời điểm 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng sau điều trị

- Bước 5: Thu thập thông tin, phân tích dữ liệu và viết báo cáo nghiên cứu

Biến số nghiên cứu

- Nhóm biến số thông tin chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới, tiền sử viêm gan virus B

- Nhóm biến số các markers viêm gan virus B: giá trị trung bình HBcrAg, tỷ lệ HBeAg dương tính/âm tính

Quản lý và phân tích số liệu.

Số liệu được làm sạch và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Thống kê mô tả sử dụng tần số, tỷ lệ % đối với biến định tính và sử dụng trung bình, độ lệch chuẩn hoặc trung vị, khoảng tứ phân vị đối với biến số định lượng. So sánh trung bình của 2 nhóm độc lập bằng Independent- Samples T- Test hoặc Mann Whitney test và so sánh giá trị trung bình của 2 giá trị ghép cặp bằng T-test ghép cặp hoặc Signtest ghép cặp

Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được thông qua Hội đồng đạo đức của trường Đại học Y Hà Nội. Người bệnh tự nguyện tham gia nghiên cứu. Tất cả các thông tin cá nhân và bệnh tật đều được giữ bí mật thông qua việc mã hóa trên máy tính để đảm bảo quyền lợi riêng tư của bệnh nhân.

III. Kết quả nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu có 101 bệnh nhân viêm gan virus B đủ tiêu chuẩn tham gia vào nghiên cứu. Đa phần đối tượng nghiên cứu là nam giới (72,3%), tỷ số nam/nữ: 2,61. Tuổi trung bình $43,8 \pm 13,1$; tuổi nhỏ nhất 18; tuổi lớn nhất 74. Số bệnh nhân thay đổi tại các thời điểm đánh giá: ban đầu, 3, 6, 12 tháng có số bệnh nhân tương ứng là 101 (100%), 44 (43,6%), 38 (37,6%) và 31 (30,7%). Tỷ lệ người bệnh có HBeAg dương tính tại thời điểm ban đầu là 38/101 (37,6%).

Bảng 1. Đặc điểm về nồng độ HBcrAg tại thời điểm ban đầu

HBcrAg	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
3 - 4 (logU/ml)	10	9,9
> 4 (logU/ml)	91	91,1
Tổng	101	100
TB ± ĐLC (trung vị) (logU/ml)	5,94 ± 1,36 (6,0)	

Nhận xét: Đa phần người bệnh có nồng độ HBcrAg > 4 (logU/ml) (91,1%). Nồng độ HBcrAg trung bình tại thời điểm ban đầu là 5,94 ± 1,36.

Bảng 2. Sự thay đổi HBcrAg trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn trước và sau điều trị

HBcrAg (logU/ml) Thời điểm	Số lượng (n)	TB ± ĐLC	Trung vị	P
0 tháng (a)	101	5,94 ± 1,36	6,0	$p_{ab} < 0,0001^*$
3 tháng (b)	44	5,50 ± 1,47	5,94	$p_{ac} < 0,0001^*$
6 tháng (c)	38	5,04 ± 1,40	5,44	$p_{ad} < 0,0001^*$
12 tháng (d)	31	4,92 ± 1,34	5,1	

****T-test ghép cặp**

Nhận xét: Nồng độ HBcrAg huyết thanh giảm dần theo thời gian điều trị, từ 5,94 ± 1,36 ban đầu xuống còn 5,50 ± 1,47 sau 3 tháng, 5,04 ± 1,40 sau 6 tháng và 4,92 ± 1,34 sau 12 tháng điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HBcrAg huyết thanh tại các thời điểm 3, 6 và 12 tháng so với thời điểm ban đầu ($p < 0,0001$)

Bảng 3. Sự thay đổi HBcrAg trên bệnh nhân viêm gan B mạn trước và sau điều trị theo HBeAg

HBcrAg (logU/ml)	Số lượng (n1/n2)	TB ± ĐLC (Trung vị)		P (n1) với (n2)
		HBeAg- (n1)	HBeAg+ (n2)	
0 tháng (a)	63/38	5,21 ± 1,14 (5,4)	7,14 ± 0,68 (7,0)	< 0,0001*
3 tháng (b)	18/26	4,13 ± 1,13 (3,99)	6,46 ± 0,71 (6,50)	< 0,0001*
6 tháng (c)	16/22	3,85 ± 1,28 (3,88)	5,90 ± 0,64 (5,8)	< 0,0001*
12 tháng (d)	12/19	3,76 ± 1,20 (3,6)	5,65 ± 0,81 (5,3)	< 0,0001*
P	a và b	< 0,05**	< 0,0001**	
	a và c	< 0,05**	< 0,0001**	
	a và d	< 0,05**	< 0,0001**	

***T-test 2 nhóm độc lập; **T-test ghép cặp**

Nhận xét: Nồng độ HBcrAg huyết thanh cao hơn trong nhóm HBeAg (+) so với nhóm HBeAg (-) ở các thời điểm ban đầu, 3, 6 và 12 tháng ($p < 0,0001$). Nồng độ HBcrAg huyết thanh cũng giảm dần theo thời gian điều trị ở cả hai nhóm HBeAg (+) và HBeAg (-). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HBcrAg huyết thanh tại các thời điểm 3, 6 và 12 tháng so với thời điểm ban đầu ở cả hai nhóm HBeAg (+) và HBeAg (-) ($p < 0,0001$)

Bảng 4. Mức độ giảm HBcrAg trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn theo HBeAg

HBcrAg (logU/ml)	Số lượng (n1/n2/n)	TB ± ĐLC (Trung vị)			P (n1) với (n2)
		HBeAg - (n1)	HBeAg + (n2)	Chung (n)	
Sau 3 tháng	18/26/44	0,89 ± 1,25 (0,39)	0,77 ± 0,53 (0,72)	0,82 ± 0,88 (0,6)	> 0,05*
Sau 6 tháng	16/22/38	1,16 ± 1,31 (0,8)	1,32 ± 0,75 (1,20)	1,25 ± 1,01 (1,1)	> 0,05*
Sau 12 tháng	12/19/31	1,68 ± 1,47 (1,4)	1,39 ± 0,72 (1,6)	1,50 ± 1,06 (1,49)	> 0,05*

***Mann Whitney test**

Nhận xét: So với thời điểm ban đầu, mức độ giảm nồng độ HBcrAg ở nhóm HBeAg âm tính tăng dần theo thời gian điều trị từ 0,39 logU/ml sau 3 tháng, đến 0,8 logU/ml sau 6 tháng và 1,4 logU/ml sau 12 tháng. Mức độ giảm nồng độ HBcrAg ở nhóm HBeAg dương tính tăng dần theo thời gian điều trị từ 0,72 logU/ml sau 3 tháng, đến 1,2 logU/ml sau 6 tháng và 1,6 logU/ml sau 12 tháng.

IV. Bàn luận

HBcrAg là dấu ấn sinh học mang lại nhiều hữu ích trong quản lý và điều trị người bệnh viêm gan B mạn tính như đánh giá hiệu quả điều trị, dự báo chuyển đổi huyết thanh HBeAg, dự đoán chuyển đổi huyết thanh HBsAg, dự báo bùng phát bệnh gan trên các thể viêm gan virus B tiềm ẩn, dự báo nguy cơ ung thư gan, xơ gan, tái phát ung thư gan sau khi đã phẫu thuật, dự đoán bùng phát bệnh gan sau khi đã dừng thuốc kháng virus, đánh giá tiêu chí dừng thuốc. HBcrAg cũng tương quan chặt chẽ với HBV DNA và HBsAg trong huyết thanh nên thay thế và hỗ trợ được vai trò của những xét nghiệm này. Do vậy xét nghiệm HBcrAg được sử dụng thường qui tại Nhật Bản từ năm 2002 đến nay, năm 2019 Bộ Y tế Việt Nam đã cho phép sử dụng HBcrAg với vai trò chẩn đoán, theo dõi, tiên lượng đáp ứng điều trị và nguy cơ liên quan. Tuy nhiên, hiện nay chưa có nhiều những nghiên cứu đánh giá được giá trị thực sự của dấu ấn sinh học này. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 101 người bệnh viêm gan virus B mạn tính được điều trị với liều Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg/ngày. Tại thời điểm ban đầu nồng độ HBcrAg trung bình chung là $5,94 \pm 1,36$ (logU/ml), trong đó nhóm HBeAg âm tính và dương tính lần lượt là $5,21 \pm 1,14$ (logU/ml), và $7,14 \pm 0,68$ (logU/ml). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Takako Inoue, Yasuhito Tanaka và cộng sự (2019) trên một nghiên cứu được thực hiện ở 404 bệnh nhân Châu Á và 249 bệnh nhân Châu Âu viêm gan virus B genotype từ A đến D cũng nhận thấy nồng độ HBcrAg ở nhóm viêm gan virus B HBeAg dương tính cao hơn so với nhóm HBeAg âm tính, trong đó nồng độ HBcrAg trung bình ở nhóm viêm gan virus B HBeAg dương tính giai đoạn dung nạp miễn dịch và đào thải miễn dịch tương ứng là 8.54 and 7.92 log U/mL.[2] HBcrAg gồm ba protein được mã hóa bởi gen vùng trước lõi và lõi (precore/core region) gồm kháng nguyên vỏ của virus viêm gan virus B (HBeAg), kháng nguyên lõi của virus viêm gan virus B (HBcAg) là thành phần chủ yếu trong hạt Dane (Dane particle) và protein trước lõi có khối lượng phân tử 22 kDa (22-kDa

precore protein: p22cr) là một hạt rỗng không có DNA của HBV (HBV DNA-negative empty particle). Bằng xét nghiệm huyết thanh học, nồng độ HBcrAg huyết thanh đo được là tổng của các dấu ấn HBeAg, HBcAg và p22cr. Do vậy, trong nhóm viêm gan virus B, HBeAg dương tính nồng độ HBcrAg sẽ cao hơn so với nhóm HBeAg âm tính, do sự giảm tổng hợp HBeAg ở trong nhóm viêm gan virus B mạn, HBeAg âm tính.

Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy nồng độ HBcrAg huyết thanh giảm dần theo thời gian điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HBcrAg huyết thanh tại các thời điểm 3, 6 và 12 tháng so với thời điểm ban đầu ($p < 0,0001$). Trong hai nhóm HBeAg dương tính và HBeAg âm tính cũng cho thấy nồng độ HBcrAg huyết thanh giảm dần theo thời gian điều trị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Lung Yi Mak và cộng sự (2021) cho thấy sau 48 tuần sử dụng thuốc Tenofovir disoproxil fumarate nồng độ HBcrAg giảm ở cả hai nhóm HBeAg dương tính (từ 5,23 xuống 3,5, $p < 0,001$) và HBeAg âm tính (từ 4,87 xuống 2,64, $p < 0,001$). [6] Về mức độ giảm sau thời gian kết thúc 12 tháng điều trị, trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm HBeAg dương tính là 1,6 và ở nhóm HBeAg âm tính là 1,4, mức độ giảm HBcrAg ở nhóm viêm gan virus B HBeAg dương tính cao hơn so với nhóm viêm gan virus B HBeAg âm tính, kết quả này được cho là phù hợp với nghiên cứu của tác giả Lung Yi Mak và cộng sự (2021) [6] cho thấy mức độ giảm sau 48 tuần điều trị Tenofovir disoproxil fumarate ở nhóm HBeAg dương tính là 1,53 và ở nhóm HBeAg âm tính là 0,51. Việc đo lường nồng độ HBcrAg sẽ đặc biệt hữu ích để theo dõi quá trình điều trị với ưu điểm của xét nghiệm HBcrAg là dễ thực hiện hơn và rẻ hơn so với xét nghiệm dựa trên khuếch đại gen. So với xét nghiệm HBeAg, xét nghiệm HBcrAg không bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của đột biến tiền gen hoặc đột biến BCP trong bộ gen HBV. HBcrAg huyết thanh được báo cáo là có tương quan nhất quán với mức cccDNA, do đó tình trạng sao chép của virus trong tế bào gan có thể được phản ánh mà không cần sinh thiết gan.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra những hạn chế như thiếu đối tượng nghiên cứu tại các thời điểm 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng làm cho kết quả phân tích được gặp khó khăn trong việc khái quát hóa cho toàn bộ đối tượng ban đầu.

V. Kết luận

Nồng độ HBcrAg huyết thanh giảm dần theo thời gian điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HBcrAg huyết thanh tại các thời điểm 3, 6 và 12 tháng so với thời điểm ban đầu ($p < 0,0001$). Trong hai nhóm HBeAg (+) và HBeAg (-) cũng cho thấy nồng độ HBcrAg huyết thanh giảm dần theo thời gian điều trị. Xét nghiệm HBcrAg nên được đưa vào sử dụng thường quy trong thực hành lâm sàng để hỗ trợ điều trị người bệnh viêm gan virus B mạn tính.

Tài liệu tham khảo

1. Chen, J. D., Yang, H. I., Ilcoje, U. H. et al. (2010), "Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death", *Gastroenterology*. 138(5), 1747-54.
2. Inoue, T. and Tanaka, Y. (2019), "The Role of Hepatitis B Core-Related Antigen", *Genes (Basel)*. 10(5).
3. Kimura, T., Rokuhara, A., Sakamoto, Y. et al. (2002), "Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load", *J Clin Microbiol*. 40(2), 439-45.
4. Bộ Y tế (2019), Quyết định số 3310/QĐ-BYT ngày 29 tháng 7 năm 2019 về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan virus B, tế, Bộ Y, chủ biên.
5. European Association For The Study Of The Liver (2018), "EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma", *Journal of hepatology*. 69(1), 182-236.
6. Mak, Lung-Yi, Wong, Danny Ka-Ho, Cheung, Ka-Shing et al. (2021), "First-line oral antiviral therapies showed similar efficacies in suppression of serum HBcrAg in chronic hepatitis B patients", *BMC Gastroenterology*. 21(1), 123.
7. Suzuki, Fumitaka, Suzuki, Yoshiyuki, Karino, Yoshiyasu et al. (2021), "Switching from entecavir to tenofovir disoproxil fumarate for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients: a phase 4, prospective study", *BMC gastroenterology*. 21(1), 1-10.
8. World Health Organization (2017), Global hepatitis report 2017, World Health Organization.