

Sử dụng định lượng HBsAg trong bệnh sử tự nhiên và điều trị viêm gan B mãn tính

Lung-Yi Maki • Wai-Kay Seto' • James Fungji' • Man-Fung Yueni.2

HIỆP HỘI NGHIÊN CỨU BỆNH GAN CHÂU Á- THÁI BÌNH DƯƠNG

Tóm tắt : Ở những bệnh nhân bị nhiễm viêm gan B (CHB) mạn tính, điều quan trọng là phải theo dõi tiên sử tự nhiên, đánh giá đáp ứng điều trị và dự đoán nguy cơ biến chứng liên quan đến gan. Định lượng kháng nguyên bề mặt viêm gan B trong huyết thanh (HBsAg) đã đạt được lợi ích đáng kể từ thập kỷ qua. Nó được tiết ra từ tế bào gan trong cả hai giai đoạn kháng nguyên viêm gan B HBeAg dương tính và HBeAg âm tính của bệnh, và có thể được phiên mã và sao chép từ các nguồn khác nhau của bộ gen virus [DNAccc hoặc tích hợp virus viêm gan B (HBV) DNA]. Ở những bệnh nhân không được điều trị, nó giảm dần qua quá trình tự nhiên và vẫn ổn định trong một thời gian dài sau khi chuyển đổi huyết thanh HBeAg. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng các chất tương tự nucleos(t)ide (NA), nó cũng giảm rất chậm, mặc dù DNA viêm gan B trong huyết thanh đã được điều trị âm tính. HBsAg huyết thanh thấp có thể dự đoán thanh lọc huyết thanh HBsAg tự phát hoặc do điều trị và có khả năng chọn ra những bệnh nhân âm tính với HBeAg có thể ngừng điều trị NA một cách an toàn.

HBsAg huyết thanh cao có liên quan đến nguy cơ cao của ung thư biểu mô tế bào gan trong dân số không được điều trị, và dự đoán thất bại điều trị ở những bệnh nhân điều trị pegylated interferon. Những vai trò tiềm năng của định lượng HBsAg chỉ áp dụng cho các quần thể được lựa chọn. Cũng có một nhu cầu cho các dấu ấn mới để nghiên cứu tác dụng của phương pháp điều trị kháng vi-rút mới, nhắm vào các phần khác nhau của chu kỳ HBV để phản ánh tác dụng, cơ chế khác biệt của chúng. Một số tác nhân đo nồng độ HBsAg đã cho thấy sự suy giảm nhanh chóng và đáng kể. Các nghiên cứu đang diễn ra được yêu cầu để chứng minh tính bền vững của việc ức chế HBsAg của các tác nhân mới này.

Từ khóa Virus viêm gan B • Kháng nguyên bề mặt viêm gan B • Chữa khỏi chức năng • Điều trị kháng vi-rút • Ung thư biểu mô tế bào gan

I. Giới thiệu

Viêm gan B (CHB) mãn tính là một trong những bệnh gan phổ biến trên toàn cầu, ảnh hưởng đến 3,9% dân số toàn cầu tính đến năm 2016 [1]. Đây là một bệnh do

vi-rút viêm gan B (HBV) gây ra, là một dạng virus DNA chuỗi kép lây truyền qua đường máu.

Độ tuổi nhiễm HBV đóng một vai trò quan trọng đối với việc xác lập nhiễm trùng mãn tính, với sự gia tăng nhiễm trùng mãn tính rất có thể xảy ra nếu nhiễm vi-rút trong giai đoạn sơ sinh hoặc thời thơ ấu, phổ biến nhất là lây truyền từ mẹ sang con. Các đường lây bệnh bao gồm tiếp xúc với máu bị nhiễm bệnh hoặc dịch cơ thể, thông qua truyền các sản phẩm máu bị ô nhiễm, sử dụng thuốc đường tĩnh mạch, và tiếp xúc tình dục với những người bị nhiễm bệnh. Một khi bệnh mãn tính được thiết lập, thường có sự tồn tại suốt đời trong tế bào gan chủ. Trong số các bệnh nhân bị nhiễm mãn tính, 13-40% sẽ phát triển các biến chứng liên quan đến CHB bao gồm các đợt bùng phát cấp tính trên nền mãn tính, xơ gan gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) [2]. Năm 2015, CHB đã dẫn đến 0,88 triệu ca tử vong, [3] và vẫn nằm trong top 3 chỉ định hàng đầu về ghép gan ở châu Âu [4] và Hoa Kỳ [5], và chiếm gần 80% tổng số ca ghép gan người lớn ở Trung Quốc [6]. Mặc dù các liệu pháp kháng vi-rút đã có sẵn trong hơn 2 thập kỷ, vẫn không có phương pháp điều trị để loại bỏ HBV từ các vật chủ bị nhiễm bệnh [7]. Những rủi ro của các biến chứng liên quan đến CHB được giảm đáng kể bằng các liệu pháp kháng vi-rút, mặc dù nó không được loại bỏ hoàn toàn. Có nhiều dấu ấn virus huyết thanh có thể được đo để theo dõi tiến triển tự nhiên, đánh giá đáp ứng điều trị và dự đoán nguy cơ biến chứng liên quan đến gan. Một trong những dấu hiệu này, kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg), đã được sử dụng thường xuyên để thiết lập chẩn đoán nhiễm HBV, do sự đơn giản và hiệu quả chi phí [8]. Đo định lượng HBsAg huyết thanh có thể đánh giá duy nhất nhiễm CHB từ quan điểm của lịch sử tự nhiên và đáp ứng điều trị [9]. Trong đánh giá sau đây, Tình trạng và ứng dụng đo định lượng HbsAg huyết thanh sẽ được thảo luận.

II. Bản chất của HBsAg

HBV là một loại virus nhỏ (3,2 kb) thuộc họ Hepadna-viridae. Bộ gen DNA của virus có cấu hình tròn thoải, một phần sợi kép, và bao gồm bốn khung đọc mở (ORF). Bốn thành phần gen virus bao gồm các gen lõi, bề mặt, X và polymerase. mRNA preS1 và mRNA preS2/S mã hóa ba protein của HBsAg—protein bề mặt lớn, trung bình và nhỏ. Protein S được tổng hợp trong lưới nội chất, và trải qua quá trình glycosyl hóa trong lưới nội chất và bộ máy Golgi. Nó có thể được tiết ra dưới dạng các hạt cận vi-rút không lây nhiễm (dạng hình cầu và sợi của HBsAg), và như protein có vỏ bọc glycosylated của các virion trưởng thành truyền nhiễm, tức là các hạt Dane. Các hạt subviral này vượt quá các hạt Dane về số lượng bởi một yếu tố biến đổi của 100-100.000, và có thể tích lũy lên đến nồng độ vài trăm microgram trên mỗi mililít huyết thanh [10, 11]. Sự hiện diện rất nhiều của HBsAg trong huyết thanh của người bị nhiễm bệnh làm cho HBsAg phát hiện

một dấu ấn nhạy cảm để chẩn đoán nhiễm HBV. Mặc dù các hạt subviral không lây nhiễm, chúng gây ra sự tiêu hao miễn dịch bằng cách đóng vai trò như môi trường miễn dịch cho các kháng thể không trung hòa, thúc đẩy tình trạng anergy và xóa tế bào T đặc hiệu với vi-rút [10]. Trong một nghiên cứu điều tra hồ sơ miễn dịch của bệnh nhân CHB sau khi ngừng điều trị kháng vi-rút đường uống, các tế bào T đặc hiệu với HBV nhắm vào HBV có vỏ bọc không được phát hiện, trái ngược với các tế bào nhắm mục tiêu vào lõi và polymerase. Phát hiện này cho thấy rằng các tế bào T đặc hiệu với HBV có thể đã bị xóa trong quá trình nhiễm trùng mãn tính do tải lượng kháng nguyên cao và là bằng chứng hỗ trợ về hoạt động của tế bào T [12]. Biểu hiện của HBsAg thay đổi theo kiểu gen [13]. Trong một mô hình in vitro, biểu hiện HBsAg cao nhất trong kiểu gen A2 / Ae, tiếp theo là A1/ Aa và B2 / Ba, B1 / Bj và C, và thứ tự giảm dần D [14].

Các xét nghiệm định lượng thương mại có sẵn có thể phát hiện tất cả các dạng HBsAg (như một phần của các hạt Dane, và HBsAg hình cầu và sợi), và từ tất cả các nguồn (bao gồm cccDNA và DNA HBV tích hợp). Nó được tiêu chuẩn hóa để được thể hiện dưới dạng các đơn vị quốc tế trên mỗi mililit (IU / mL). Các xét nghiệm định lượng thường được sử dụng bao gồm xét nghiệm QT Architect (Phòng thí nghiệm Abbott) với dải động 0,05-250 IU / mL, xét nghiệm Elecsys II (Roche Diagnostics) với dải động 0,05-150 IU/mL, và xét nghiệm định lượng XL Liaison (DiaSorin) với dải động 0,03-150 IU/mL. Đối với HBV có đột biến kháng nguyên bề mặt, miễn dịch định tính có thể mang lại kết quả âm tính giả [15, 16]. Tương tự như vậy, xét nghiệm định lượng có thể không chính xác khi có đột biến bề mặt ngay cả khi các bộ kháng thể cụ thể được tối ưu hóa để phát hiện đột biến HBsAg [17]. Đối với đột biến T123A, hệ thống Architect định lượng dưới mức HBsAg; trong khi đối với các đột biến P142S, P142L, và G145K, hệ thống Elecsys mang lại kết quả thấp hơn cho HBsAg so với hệ thống Architect. Hai xét nghiệm này có thể định lượng các đột biến HBsAg khác với độ đồng nhất cao (17).

III. HBsAg huyết thanh trong lịch sử tự nhiên của CHB

1. Đặc điểm của huyết thanh HbsAg

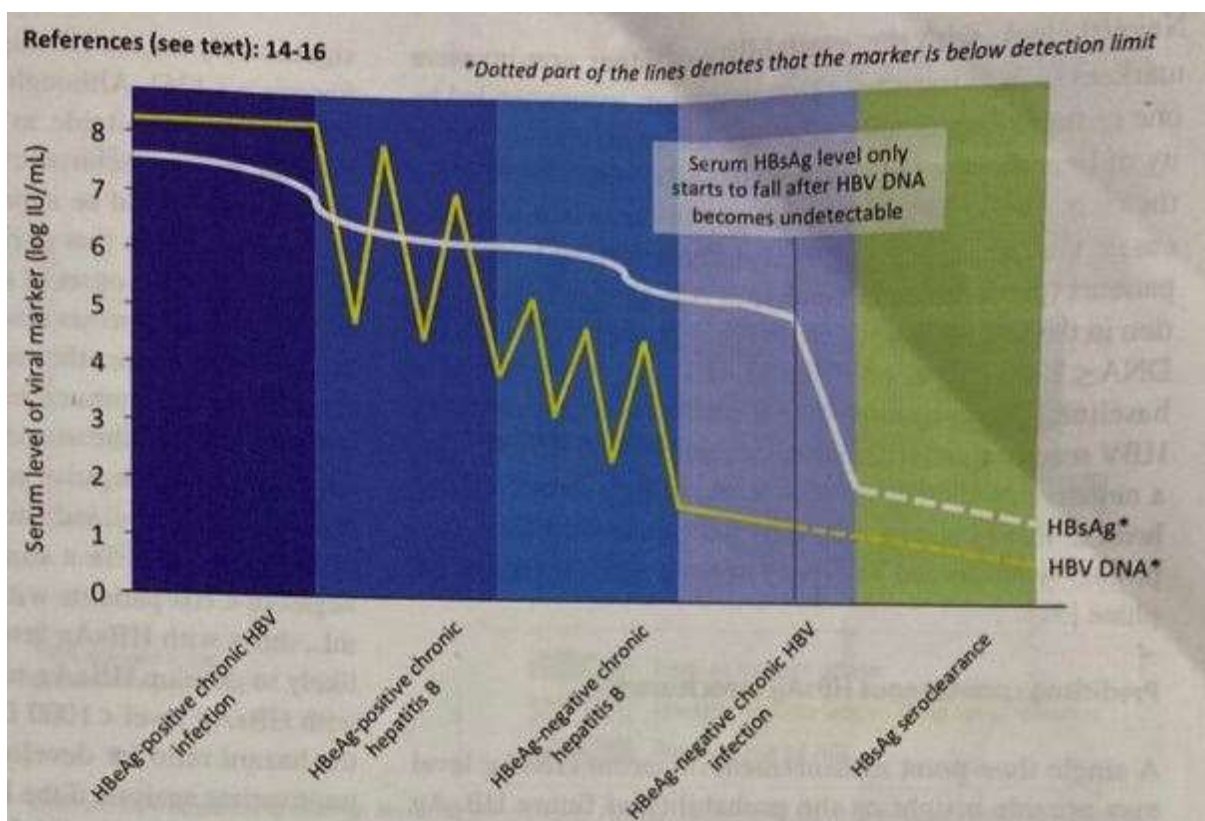
a. Biến thể trong các giai đoạn bệnh khác nhau

Nồng độ HBsAg trong huyết thanh khác nhau trong các giai đoạn khác nhau của nhiễm HBV mạn tính [18]. Nhìn chung, mức độ HBsAg cao hơn trong giai đoạn dương tính với HBeAg so với giai đoạn âm HBeAg. Trong một nghiên cứu liên quan đến 404 bệnh nhân Trung Quốc (kiểu gen đa số B&C), mức HBsAg trung bình là 7,49, 6.72, 6.14 và 5.60 log IU/mL trong nhiễm HBV mạn tính dương tính với HBeAg, CHB dương tính với HBeAg, HBV mạn tính âm tính với HBeAg, CHB với HBeAg âm tính, tương ứng [19]. Tương tự, trong một nghiên cứu liên

quan đến 249 người da trắng (chủ yếu là kiểu gen A&D), mức HBsAg trung bình là 5,08, 4.38, 3.84 và 3.35 log IU/mL trong nhiễm HBV mạn tính dương tính với HBeAg, CHB dương tính với HBeAg, HBeAg âm tính với HBV và HBeAg âm tính CHB, tương ứng [20]. Phải mất một thời gian dài để mức HBsAg giảm ngay cả sau khi chuyển sang giai đoạn HbeAg âm tính. Nó đã được chứng minh rằng HBsAg vẫn ko đổi ở khoảng 3,5 log ngay cả sau 5 năm seroclearance HBeAg tự phát, với lượng virus thấp kéo dài 3-4 logs HBV DNA [21]. Trong một nghiên cứu khác về các bệnh nhân âm tính với HBeAg không được điều trị, nồng độ HBsAg trong huyết thanh chỉ giảm đáng kể ở những bệnh nhân có DNA HBV huyết thanh không thể phát hiện liên tục [22]. Hình 1 cho thấy động học huyết thanh của HBsAg trong các giai đoạn khác nhau của quá trình nhiễm CHB tự nhiên.

HÌNH 1:

Động lực học huyết thanh của kháng nguyên bề mặt viêm gan B trong các giai đoạn khác nhau của quá trình tự nhiên của nhiễm viêm gan B mạn tính



HBeAg: hepatitis Be antigen, HBsAg: hepatitis B surface antigen, HBV: hepatitis B virus

b. Mối tương quan với các dấu ấn vi-rút khác của vi-rút viêm gan B

Nồng độ HBsAg trong huyết thanh cho thấy mối tương quan mạnh mẽ với các dấu ấn virus khác chỉ trong giai đoạn HbeAg dương tính. Trong giai đoạn này, HBsAg

cho thấy liên quan tuyến tính tốt với DNA HBV huyết thanh ($r = 0,69, p < 0,0001$) và cccDNA trong gan (cccDNA) ($r = 0,71, p = 0,0014$). Ngược lại, trong giai đoạn HBeAg âm tính, HBsAg cho thấy tương quan rất yếu với DNA HBV trong huyết thanh ($r = 0,28, p = 0,01$) và không có mối tương quan với cccDNA trong gan ($r = 0,15, p = 0,45$) [23]. Hơn nữa, có mối tương quan tuyến tính của nồng độ HBsAg trong huyết thanh với tế bào gan dương tính với HBsAg/mm² ($r = 465, p = 0,003$) nhưng hầu như không có bất kỳ sự liên quan nào với DNA HBV toàn bộ gan ($r = 0,005, p = 0,010$) [24]. Những điều này chỉ ra rằng nồng độ HBsAg trong bệnh nhân CHB HBeAg âm tính không liên quan đến các dấu hiệu sao chép HBV và phản ánh rằng có sự phân ly giữa sự sản xuất HBsAg và sao chép HBV ở bệnh nhân âm tính với HBeAg. Những khác biệt này có thể được giải thích một phần bởi thực tế là nguồn HBsAg có thể khác nhau giữa bệnh nhân dương tính với HBeAg và HBeAg âm tính. Ở những bệnh nhân âm tính với HBeAg, HBsAg được cho là chủ yếu được tổng hợp từ phiên mã từ các mảnh vỡ của bộ gen HBV được tích hợp vào nhiễm sắc thể chủ, thay vì từ cccDNA, như trong giai đoạn dương tính với HBeAg [25-27]. Tích hợp virus HBV ngẫu nhiên vào bộ gen chủ bắt đầu ngay cả ở giai đoạn rất sớm trong nhiễm HBV, và trình tự của gen S thường xuất hiện trong các phân đoạn tích hợp [28].

Sau khi chuyển sang giai đoạn âm tính HBeAg, các sự kiện tích hợp gần đây đã được chứng minh trong các nghiên cứu trên động vật để tăng đáng kể so với giai đoạn dương tính với HBeAg [27]. Trong khi các gen tích hợp không lây nhiễm vì chúng không thể mã hóa toàn bộ chuỗi pgRNA, bề mặt gen vẫn còn nguyên vẹn, và có thể được trình bày để cho phép tổng hợp HBsAg từ bộ gen tích hợp [29].

2.Sử dụng định lượng HBsAg huyết thanh ở bệnh nhân CHB không được điều trị

a.Xác định giai đoạn bệnh

Các phép đo HBsAg định lượng đã được nghiên cứu để đánh giá tính hữu ích của nó trong việc phân biệt giữa nhiễm trùng mãn tính và viêm gan ở cả bệnh nhân HBeAg dương tính và âm tính. Ở bệnh nhân HBeAg dương tính, mức HBsAg rất cao > 100.000 IU/mL có thể là một bằng chứng hỗ trợ cho khả năng dung nạp miễn dịch, tức là nhiễm HBV mạn tính dương tính với HBeAg, đặc biệt là ở những bệnh nhân có DNA HBV huyết thanh cao và alanine aminotransferase (ALT) bình thường. Trong khi ở bệnh nhân HBeAg-negativie, mức HBsAg thấp <1000-2000 IU/mL có thể là bằng chứng hỗ trợ cho người mang mầm bệnh không hoạt động, tức là nhiễm HBV mạn tính HBeAg âm tính, đặc biệt là ở những bệnh nhân có DNA HBV huyết thanh thấp và ALT bình thường [30]. Đối với những trường hợp có DNA HBV huyết thanh cao với ALT bình thường, HBsAg định lượng có thể

được coi là xét nghiệm phụ trợ để xác định xem những bệnh nhân này có bị viêm hoại tử gan hay không mặc dù ALT bình thường .

Tuy nhiên, với sự sẵn có của các dấu hiệu không xâm lấn khác như *elastography* theo khuyến cáo của một trong những hướng dẫn quốc tế để đánh giá độ trầm trọng bệnh gan [31], định lượng HBsAg huyết thanh không phải là lựa chọn duy nhất thay thế cho sinh thiết gan trong những trường hợp ít rõ ràng này. Mặt khác, trong một nghiên cứu liên quan đến bệnh nhân da trắng (chủ yếu là kiểu gen A & D) với nhiễm CHB trong giai đoạn tái tạo thấp (tức là. HBeAg-âm tính, HBV DNA 2000 IU/mL, và ALT bình thường), HBsAg cao hơn 3 lần nồng độ HBsAg cơ bản (3500 IU/mL) với tái hoạt lại HBV (tăng DNA HBV > 2000 IU/mL) với giá trị dự đoán âm là 95%. Do đó, nồng độ HBsAg trong huyết thanh cao ở những bệnh nhân này có thể cho thấy tổng hợp protein virus hoạt động nhiều hơn và ít có khả năng duy trì ở giai đoạn nhân lên thấp [32].

b. Dự đoán thanh thải HBsAg huyết thanh tự nhiên

Một phép đo điểm thời gian duy nhất của mức HBsAg huyết thanh có thể cung cấp cái nhìn sâu sắc về thanh thải huyết thanh HBsAg trong tương lai. Trong một nghiên cứu liên quan đến 390 bệnh nhân Đài Loan CHB dương tính với HBeAg thanh thải huyết thanh HBeAg tự phát, mức HBsAg thấp (< 100 IU/mL) ở mức 1 năm sau khi thanh thải huyết thanh HBeAg seroclearance được chứng minh là dự đoán seroclearance HBsAg kết quả trong vòng 6 năm với độ chính xác chẩn đoán cao [khu vực dưới đường cong characteristic hoạt động nhận (AUROC) 0,90]. Các bệnh nhân HBsAg 1 năm sau khi thanh thải huyết thanh HBeAg từ 100 đến 999 IU/mL vẫn có khả năng đạt được thanh thải huyết thanh HBsAg cao gấp bốn lần so với bệnh nhân có HbsAg 1 năm > 1000 IU/ mL 1000 [33]. Ngoài các phép đo một lần, những thay đổi HBsAg huyết thanh động cũng có thể hữu ích để dự đoán thanh thải huyết thanh HBsAg. Trong một trường hợp phù hợp với nghiên cứu kiểm soát của 406 bệnh nhân CHB, nồng độ HBsAg trong huyết thanh ở 3 năm trước khi có thanh thải huyết thanh HBsAg tự phát đã thấp hơn nhóm đối chứng mà không có thanh thải huyết thanh HBsAg tự phát. Mức HBsAg cắt giảm tối ưu và giảm HBsAg là <200 IU/mL và giảm 0,5 log IU/mL/năm, để dự đoán thanh thải huyết thanh HBsAg tiếp theo [34].

c. Dự đoán nguy cơ biến chứng liên quan đến gan

Ở những bệnh nhân dương tính với HBeAg không được điều trị, HBsAg huyết thanh cho thấy có mối tương quan âm tính với xơ hóa mô học ($r = -0,533$). Những người bị xơ hóa đáng kể có HBsAg trung bình là 3,79 log IU/mL , so với 4,47 log IU/mL ở những bệnh nhân không có xơ hóa đáng kể. Các tác giả đề xuất rằng đối ứng của HBsAg có thể là một dấu hiệu cho các xơ hóa đáng kể ở những

bệnh nhân này [35]. Một hiện tượng tương tự cũng đã được quan sát thấy trong một nghiên cứu đánh giá xơ gan trên sinh thiết gan với kỹ thuật xơ hóa Ishak. Kết quả cho thấy, bệnh nhân HBeAg dương tính với xơ hóa gan < 1 có các nồng độ HbsAg cao hơn đáng kể các bệnh nhân bị xơ hóa > 1 [36]. Mặc dù nhiều chỉ số hoặc chỉ số khác hiện đang có sẵn như là thay thế cho xơ hóa gan đáng kể, mối quan hệ nghịch đảo đặc trưng của HBsAg và xơ hóa nên được đánh giá cao. Điều này có thể được giải thích bằng cách giả định rằng trong giai đoạn bệnh HBeAg dương tính trước khi bắt đầu hoạt động miễn dịch đáng kể (và do đó sự phát triển xơ hóa tối thiểu) có thể có mức HBsAg cao hơn. Sau khi bắt đầu hoạt động qua trung gian miễn dịch với mất đi khả năng miễn dịch, mức độ HBsAg trở nên thấp hơn, trong khi các hoạt động xơ hóa có thể bắt đầu. Mặt khác, ở những bệnh nhân âm tính với HBeAg mà không biết có sẵn Xơ gan, một mức độ HBsAg cao hơn cho thấy nguy cơ mắc bệnh đang hoạt động hoặc có biến chứng. Trong một nghiên cứu 1068 bệnh nhân CHB Đài Loan âm tính HBeAg với HBV DNA huyết thanh < 2000 mL, những bệnh nhân có HBsAg > 1000 IU/mL có gần hơn 50% khả năng phát triển CHB âm tính với HBeAg so với những bệnh nhân có mức HBsAg < 1000 IU/mL [37]. Trong cùng một nhóm, tỷ lệ nguy hiểm cho sự phát triển của HCC là 13,7 trong phân tích đa biến nếu mức HBsAg là 1000 IU/ml, so với bệnh nhân có mức HBsAg < 1000 IU/mL(38);

Hình 2 minh họa các ứng dụng tiềm năng của định lượng nồng độ kháng nguyên bề mặt huyết thanh viêm gan B trong nhiễm viêm gan B mạn tính không được điều trị.

IV.HBsAg huyết thanh ở bệnh nhân CHB đang điều trị kháng vi-rút

1.Đặc điểm của HBsAg ở bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp kháng vi-rút

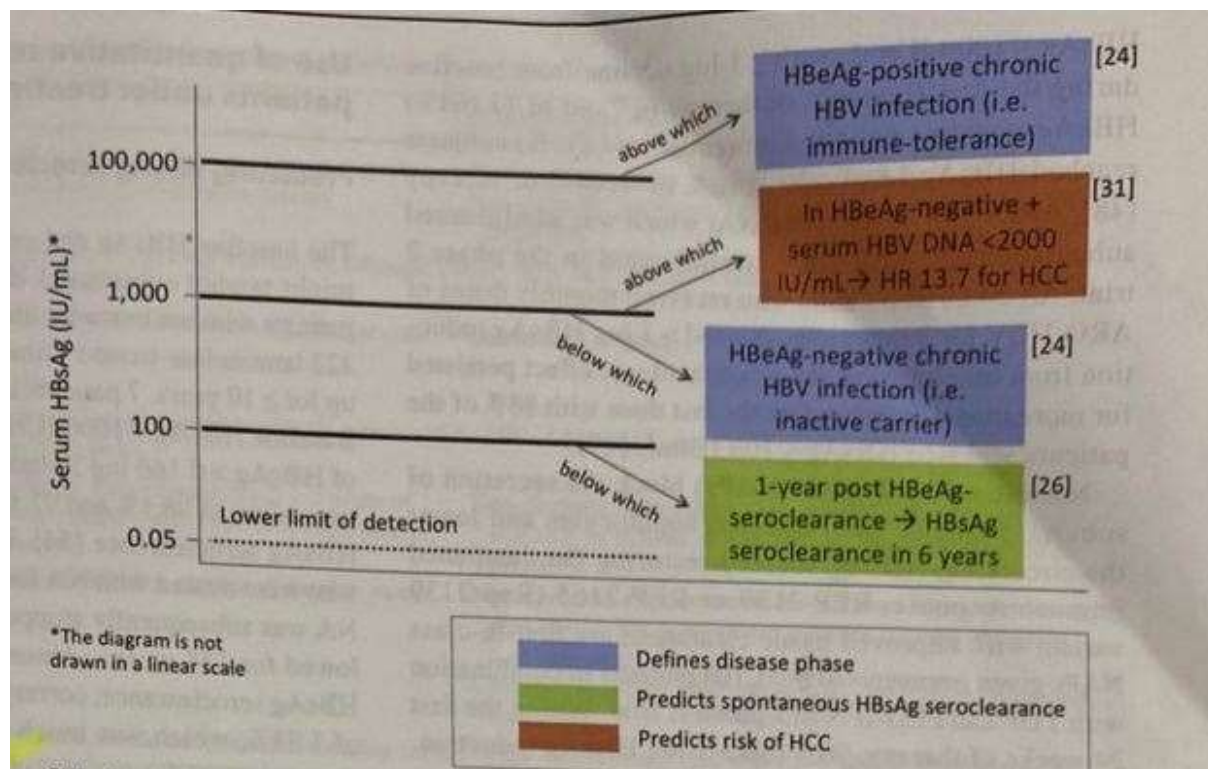
a.Các đồng phân nucleos(t)ide

Không giống như ức chế triệt để trong huyết thanh HBV DNA, các chất tương tự nucleos (t) ide (NA) gây ra tác dụng hạn chế đối với HBsAg huyết thanh, đặc biệt là ở những bệnh nhân âm tính với HBeAg [39]. Trên 121 bệnh nhân CHB điều trị TDF, HBsAg suy giảm $\geq 1,0$ log từ giá trị nền đã được quan sát thấy chỉ trong 36,4% và 20% bệnh nhân HBeA dương tính và HBeAg âm tính, tương ứng, tại 5 năm điều trị [40]. Sự suy giảm của HBsAg huyết thanh sẽ chậm lại với thời gian gia tăng liệu pháp NA (41). Tốc độ suy giảm phụ thuộc vào HBsAg baseline, khi HBsAg > 3 log IU/mL có tốc độ nhanh hơn qua 3 năm điều trị với NA so với các trường hợp < 3 log IU/mL ở mức cơ bản (0.155 vs. 0.039 log IU/mL/năm (41). Tuy nhiên, tỷ lệ tổng thể của suy giảm HBsAg được xem là chậm (0.107 log

IU/mL/năm) ngay cả khi NA được cho kéo dài lên đến 7 năm ở bệnh nhân CHB [42].

Việc sản xuất HBsAg chưa được ức chế ở bệnh nhân được điều trị NA có liên quan đến cơ chế liên quan của các thuốc kháng vi-rút. NAs chỉ ức chế DNA polymerase và không ảnh hưởng đến các bước sao chép virus khác.

Hình 2: Các ứng dụng tiềm năng của định lượng nồng độ kháng nguyên bề mặt viêm gan B trong huyết thanh trong Viêm gan B mạn tính không được điều trị



Cụ thể hoạt động phiên mã từ cả cccDNA và gen tích hợp vẫn còn hoạt động. Điều này giải thích sự khác biệt về sự ức chế HBV DNA và HbsAg trong huyết thanh [43]. Hơn nữa, trong một nghiên cứu liên quan đến những bệnh nhân CHB Trung Quốc trưởng thành, có 15,7% trong số họ có tích hợp gen HBV S cơ bản, những người có hoặc không có tích hợp gen HBV S có lịch sử điều trị HBsAg tương tự, do đó hạn chế sử dụng HBsAg làm dấu hiệu thay thế cho cccDNA ở bệnh nhân được điều trị NA [44]. Mặt khác, tỷ lệ mất HBsAg cao có thể đạt được trong một nghiên cứu bắt đầu điều trị kháng vi-rút ở trẻ sơ sinh sử dụng lamivudine (bắt đầu trước 1 tuổi) và pegylated interferon (PEG-IFN) (bắt đầu sau 1 tuổi). Tỷ lệ mất lũy kế của HBsAg ở mức 3, 6, 9 và 12 tháng của lamivudine lần lượt là 39%, 67%, 78% và 83%. Các cơ chế cho phát hiện này vẫn chưa rõ ràng. Về mặt lý thuyết, hệ thống miễn dịch ở trẻ sơ sinh vẫn còn chưa trưởng thành và không thể được 'tăng

cường' ngay cả bằng liệu pháp kháng vi-rút. Do đó, điều trị CHB ở trẻ sơ sinh dẫn đến tỷ lệ mất HBsAg cao chủ yếu được trung hòa bằng cách phòng ngừa tích hợp HBV sớm vào bộ gen người [45].

b. Pegylated interferon

Sự suy giảm vớ cường độ lớn hơn các nồng độ HBsAg được quan sát thấy ở những bệnh nhân nhận PEG-IFN, đặc biệt là những người đáp ứng điều trị, so với điều trị NA [30]. Ở những bệnh nhân dương tính với HBeAg đã nhận được 52 tuần peg-IFN, giảm HBsAg duy trì 0,9 Log IU/mL đã được quan sát thấy ở tuần 78. Đối với những người đáp ứng đã đạt được HBeAg biến mất và HBV DNA < 10.000 copies/mL, sự suy giảm HBsAg ở tuần 52 cao hơn đáng kể so với những người không đáp ứng (3,3 log vs 0,7 log IU/mL) [46]. Ở những bệnh nhân âm tính với HBeAg đã nhận được 48 tuần PEG-IFN, nồng độ HBsAg trong huyết thanh giảm 2,1 log iu/mL ở tuần 48 chỉ ở những người đáp ứng đạt được DNA HBV huyết thanh không thể phát hiện được ở tuần 24 sau khi ngừng điều trị [47]. Đáng chú ý, không giống như đáp ứng với điều trị NA, đáp ứng với PEG-IFN phụ thuộc vào kiểu gen.

b. Thuốc kháng virus mới

Hiện nay, vô số các tác nhân mới điều trị CHB đang được phát triển và trong các giai đoạn khác nhau của các thử nghiệm lâm sàng với hy vọng tăng cường tỷ lệ duy trì thanh lọc huyết thanh HBsAg, qua đó đạt được một phương pháp điều trị chức năng. Các tác nhân này hoặc các bước thay thế đích trong chu kỳ sao chép virus hoặc điều chỉnh các phản ứng ký chủ đối với HBV. Một số các hợp chất này đã chứng minh kết quả thuận lợi trong việc làm giảm HBsAg. Một số các hợp chất sẽ được thảo luận dưới đây, và chúng thường được dung nạp tốt, và đáp ứng nhanh chóng, ấn tượng đối với giảm bền vững HBsAg hoặc thậm chí thanh lọc huyết thanh HBsAg sau thời gian ngắn điều trị. Ribonucleic acid interfering (RNAi) gen silencers là các RNA tổng hợp can thiệp ngăn trong dòng chuyển dịch của mRNA và tổng hợp protein. Trong thử nghiệm giai đoạn II liên quan đến bệnh nhân CHB được điều trị bằng kết hợp NA và ARB-1467, giảm HBsAg đã được quan sát thấy trong tất cả các đối tượng. ARB-1467 tiêm tĩnh mạch hai tuần một lần đã dẫn đến HBsAg < 1000 IU/mL với ≥ 1 log suy giảm từ mức cơ sở trong 10 tuần đầu điều trị ở 7 trên 11 (64%) bệnh nhân âm tính với HBeAg; hơn nữa, 5/7 (71%) các đối tượng đạt mức HBsAg < 50 IU/mL ở tuần thứ 6 của liệu pháp [48]. ARO-HBV là một RNAi khác được dùng dưới da với thuốc kháng vi-rút đường uống trong thử nghiệm giai đoạn 2. Tất cả 24 bệnh nhân CHB đã nhận được liệu ARO-HBV hàng tháng cho 3 mũi tiêm cho thấy > 1 Log HBsAg giảm từ mức cơ sở, và hiệu quả được lý vẫn tồn tại trong hơn 4 tháng sau liều cuối cùng với 88% bệnh nhân đạt được HBsAg < 100 IU/mL [49].

Polyme axit nucleic (NAPs) ngăn chặn sự tiết ra các hạt subviral từ tế bào gan bị nhiễm bệnh và làm giảm HBsAg lưu thông, do đó khôi phục lại phản ứng miễn dịch bị suy giảm. REP-2139 hoặc REP-2165 (biến thể Rep-2139 với thanh thải mô được cải thiện) là NAPs đầu tiên được tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân CHB kết hợp với TDF và PEG-IFN trong một thử nghiệm giai đoạn II. Trong vòng 24 tuần đầu tiên điều trị, 90% đã giảm > 1 log HBsAg. Sau khi điều trị 48 tuần, 28/40 bệnh nhân có HBsAg huyết thanh < 1 IU/mL, và 24 trong số những bệnh nhân này có thanh lọc huyết thanh HBsAg [50]. Một nhóm các tác nhân nhắm mục tiêu HBsAg là kháng thể đơn dòng trung hòa tổng hợp. Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I của GC 1102 (một globulin miễn dịch viêm gan B đơn dòng tái tổ hợp với ái lực cao với HBsAg được tiết ra bên ngoài tế bào gan) liên quan đến 53 bệnh nhân CHB có chuẩn độ HBsAg huyết thanh ≤ 1000 IU / mL, thanh thải huyết thanh HBsAg xảy ra trong 2/9 (22.2%) bệnh nhân nhận được 4 lần mỗi tuần GC 1102 với 240.000 IU sau 7 tuần điều trị [51]. Đáng chú ý, tất cả các bệnh nhân được tuyển dụng đều có mức HBsAg cơ bản thấp.

SB9200 (inargivir soproxil) là một chất chủ vận kép uống của retinoic acid-inducible gene-1 (RIG-1) và miền oligomerization liên kết nucleotide (NOD2) là các thụ thể nhận dạng mô hình lưu trữ, gây ra phản ứng miễn dịch qua trung gian IFN. Ngoài ra, kích hoạt RIG-1 cũng ngăn chặn sự bao bọc PGRNA. Trong nghiên cứu leo thang liều giai đoạn 2 của SB9200, 26% bệnh nhân nhận được SB9200 đã đạt được đáp ứng được xác định trước của giảm 0.5 log HBsAg từ mức cơ sở ở tuần 12 hoặc 24, và điều này đã được quan sát thấy ở tất cả các liều SB9200 [52]. Chất ức chế điểm nhận miễn dịch tế bào chết được lập trình (PD)-1 là cách chết tế bào tự nhiên. Mặc dù ban đầu được phát triển để điều trị bệnh nhân ung thư, một số tác nhân hiện đang được phát triển để điều trị CHB. Nivolumab là một trong những chất ức chế trạm kiểm soát miễn dịch PD-1. Trong giai đoạn I nghiên cứu nivolumab ở bệnh nhân CHB được điều trị bằng NA không bị ung thư, điều trị bằng 0,3 mg/kg nivolumab có hoặc không có GS-4774 (vắc-xin điều trị đang điều tra với hiệu quả kháng vi-rút rất khiêm tốn) dẫn đến giảm HBsAg 0,47 log ở tuần 24 [53].

2.Sử dụng định lượng HBsAg huyết thanh ở bệnh nhân CHB đang được điều trị

a.Dự đoán thanh thải huyết thanh HBsAg ở bệnh nhân được điều trị

Mức HBsAg cơ bản và động lực học trong điều trị của HBsAg có thể dự đoán kết quả thanh lọc huyết thanh HBsAg cho bệnh nhân CHB được điều trị bằng liệu pháp NA [13]. Một nghiên cứu trên 322 bệnh nhân Trung Quốc được điều trị bằng lamivudine đã theo dõi trong 10 năm, 7 bệnh nhân đã đạt được thanh lọc huyết thanh HBsAg. HBsAg <1000 IU/mL cơ bản và giảm HBsAg > 0,166 log

IU/ml/năm mang lại giá trị tiên đoán âm tương ứng là 98,1% và 97,8%, cho seroclearance HBsAg tiếp theo [54]. Trong 1070 bệnh nhân CHB Trung Quốc đã được điều trị bằng NA trong một thời gian hữu hạn của 156 tuần, NA sau đó đã được dừng lại và những bệnh nhân này đã được theo dõi tiếp 155 tuần. Trong số đó, 42 bệnh nhân đạt được thanh lọc huyết thanh HBsAg, tương ứng với tỷ lệ mắc mới hàng năm là 1,78%, cao hơn nhiều so với tỷ lệ thanh lọc huyết thanh HBsAg của bệnh nhân vẫn còn đang điều trị NA lâu dài (0,15%). Mức giảm thấp HBsAg < 1000 IU/mL cuối điều trị và giảm > 1 log IU/ml HBsAg đang điều trị là các yếu tố có ý nghĩa cho thanh lọc huyết thanh HBsAg sau điều trị [55]. Cả hai nghiên cứu cho thấy mức độ cắt giảm tương tự cũng như tỷ lệ suy giảm HBsAg huyết thanh dự đoán thanh lọc huyết thanh HBsAg tiếp theo, mặc dù chiến lược điều trị là hoàn toàn khác nhau. Ngừng NA lâu dài ở những bệnh nhân có bệnh sử thích hợp, tức là, bệnh nhân không có xơ gan mà không có xơ hóa đáng kể với HBsAg huyết thanh đủ thấp, có khả năng có thể cho phép ký chủ có một phản ứng miễn dịch mạnh mẽ hơn để đạt được kiểm soát mức virus hợp lý.

b. Dự đoán kiểm soát vi-rút sau ngừng thuốc NA

Có ý kiến cho rằng có thể dừng NA ở những bệnh nhân CHB đạt được đích điều trị xác định trước, ngay cả khi không có thanh thải huyết thanh HBsAg. Ví dụ, trong hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu Gan châu Âu (EASL), các khuyến nghị là ngừng NA ở những bệnh nhân dương tính với HBeAg không xơ gan đạt được chuyển đổi huyết thanh ổn định và DNA HBV không thể phát hiện, những bệnh nhân này hoàn thành ít nhất 12 tháng điều trị củng cố. Đối với bệnh nhân âm tính với HBeAg, có thể ngưng dùng thuốc NA ở những bệnh nhân không xơ hóa nếu họ đạt được ức chế vi-rút dài hạn (≥ 3 năm) [31]. Các khuyến nghị trong hai hướng dẫn quốc tế chính khác được trình bày trong Bảng 1 [56, 57]. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát vi-rút được chứng minh là rất cao (91,4% sau 48 tuần ngừng thuốc) ở những bệnh nhân châu Á âm tính với HBeAg đã ngừng thuốc NA ngay cả sau 2 năm không thể phát hiện ADN HBV (158). Trong một đánh giá có hệ thống về việc ngừng NA, tỷ lệ thuyên giảm virus bền vững là 51,4%, 39,3% và 38,2% ở 12, 24 và 36 tháng, tương ứng. Ngừng NA ở bệnh nhân HBeAg âm tính với điều trị củng cố > 24 tháng so với < 24 tháng được phát hiện có liên quan đến sự thuyên giảm virus bền vững nhiều hơn (tỷ lệ thuyên giảm vi-rút sau ngừng 1 năm: 75% so với 35,6%, tương ứng) [59]. Trong bối cảnh này, mức HBsAg huyết thanh có thể hữu ích để lựa chọn những bệnh nhân có thể cân nhắc việc ngừng NA lâu dài. Trong một tổng quan hệ thống gần đây với 1716 bệnh nhân từ 11 nghiên cứu, vai trò của mức HBsAg huyết thanh đối với sự xuất hiện sau khi ngừng NA lâu dài đã được đánh giá. Ở những bệnh nhân có nồng độ HBsAg huyết thanh < 100 IU / mL so với những người > 100 IU / mL khi kết thúc điều trị, tỷ lệ tái phát virus sau 12 tháng tương ứng là 9,1-19,6% và 31,4-86,8%. Ngoài ra, tỷ lệ tái phát lâm sàng tương ứng là 15,4-29,4% và 48,1-63,6% [60]. Nghiên cứu này nhấn mạnh hai điểm: thứ nhất, mức HBsAg thấp là một yếu tố thuận lợi để kiểm soát virus sau khi ngừng NA; thứ

hai, những bệnh nhân có HBsAg thấp đã ngừng NA vẫn có nguy cơ tái phát virus mặc dù với tỷ lệ thấp hơn so với những bệnh nhân có mức HBsAg cao hơn. Do đó, hiệu giá HBsAg trong huyết thanh có khả năng được sử dụng để phân tầng nguy cơ bệnh nhân không tiếp tục NA lâu dài, nhưng không thể được coi là công cụ duy nhất và luôn cần theo dõi chặt chẽ sau khi ngừng NA.

Bảng 1 Các quy tắc ngừng NA theo ba hướng dẫn quốc tế chính

	HBeAg(+)	HBeAg(-)
EASL (31)	Không xơ gan: sau khi chuyển đổi huyết thanh HBeAg và không phát hiện HBV DNA +>= 12 tháng điều trị củng cố	Không xơ gan: sau khi xác định mất HBsAg Không xơ gan: Ước chế virus lâu dài với NA
	NA có thể ngừng chỉ ở những bệnh nhân có thể theo dõi chặt chẽ ALT và HBV DNA trong ít nhất 1 năm sau khi ngừng NA	
AASLD (56)	Không xơ gan: sau khi chuyển đảo HBeAg + một thời gian điều trị củng cố Xơ gan : NA không xác định	Trị liệu NA không xác định
	Những người ngừng điều trị bằng thuốc kháng vi-rút nên được theo dõi chặt chẽ về HBV DNA, ALT, chuyển đổi huyết thanh và tình trạng mất bù trên lâm sàng (3 tháng một lần trong 1 năm)	
APASL(57)	Không xơ gan: sau khi chuyển đổi huyết thanh HBeAg +> = 1-3 năm điều trị bổ sung với HBV DNA không thể phát hiện và mức ALT bình thường kéo dài Xơ gan: có thể được cân nhắc với một kế hoạch chăm sóc sức khỏe ngoài liệu pháp cẩn thận	Không xơ gan: sau khi mất HBsAg + hoặc chuyển đổi huyết thanh anti-HBs hoặc > = 12 tháng sau thời gian củng cố thanh thải HBsAg Không xơ gan: sau khi điều trị > = 2 năm với HBV DNA không thể phát hiện được ghi nhận trong ba lần riêng biệt, cách nhau 6 tháng Xơ gan: có thể được cân nhắc với một kế hoạch chăm sóc sức khỏe ngoài liệu pháp cẩn thận
	Sau khi ngừng NA, bệnh nhân nên được theo dõi hàng tháng trong 3 tháng đầu và sau đó cứ 3-6 tháng tiếp theo	

AASLD American Association for the Study of Liver Disease. ALT: alanine aminotransferase, APASL: Asia Pacific Association for the Study of the Liver, EASL: European Association for the Study of the Liver, HBeAg: hepatitis B e antigen. HBsAg: hepatitis B surface antigen, NA: nucleosftfide analogues

c.Đo lường liệu pháp interferon pegylated hướng dẫn đáp ứng

Như đã thảo luận ở trên, mức độ suy giảm nồng độ HBsAg trong PEG-IFN có thể dự đoán hiệu quả của đáp ứng miễn dịch do điều trị (13, 18). Đối với những bệnh nhân không đạt được sự suy giảm đủ nồng độ HBsAg trong giai đoạn đầu của PEG-IFN, điều trị thêm là dường như không thành công và cần được chấm dứt. Theo khuyến cáo của các hướng dẫn quốc tế, tất cả các bệnh nhân CHB được điều

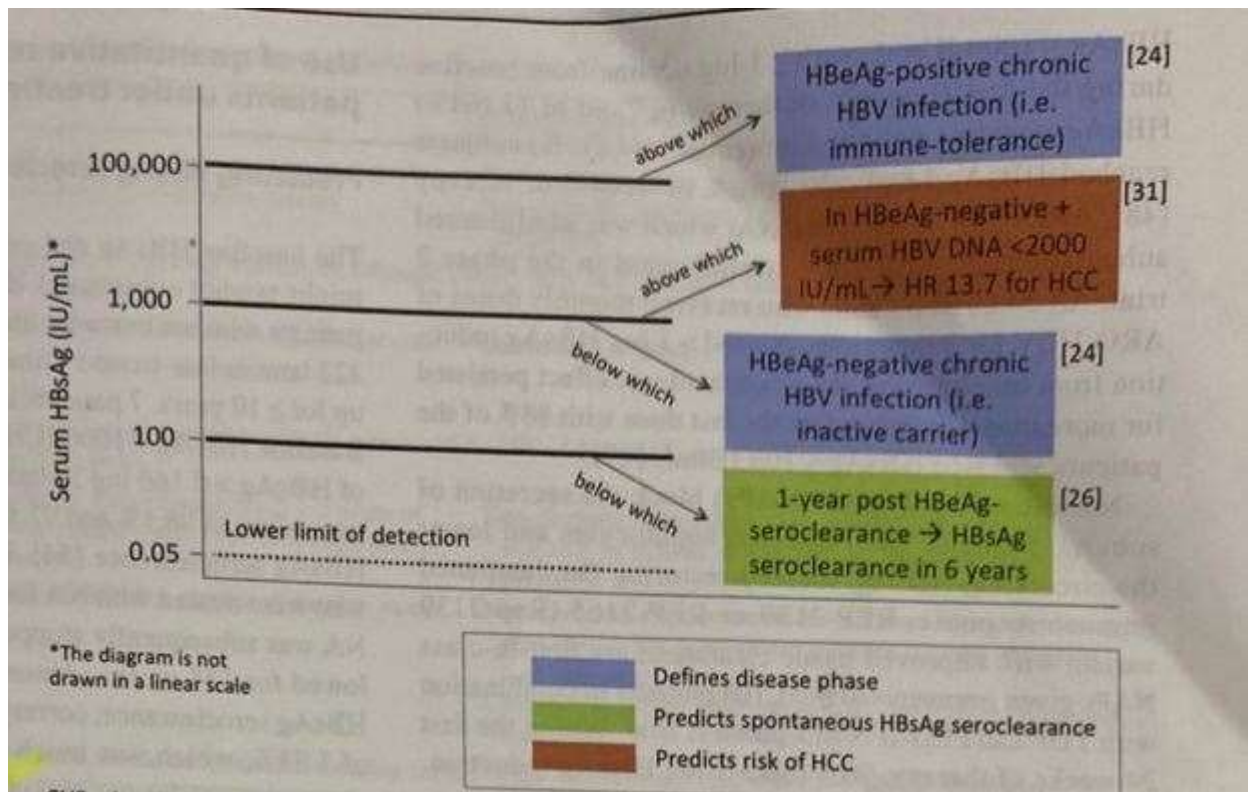
trị bằng PEG-IFN cần được theo dõi định kỳ nồng độ HBsAg ở mức 3, 6 và 12 tháng trong khi dùng PEG-IFN, và sau điều trị 6 và 12 tháng. Khuyến cáo hiện tại để sử dụng mức HBsAg như một 'quy tắc dừng' phụ thuộc vào loại gen. Theo hướng dẫn của EASL và Hiệp hội Nghiên cứu Gan (APASL), ở những bệnh nhân dương tính với HBeAg, ở tuần thứ 12 của PEG-IFN, HBsAg > 20.000 IU/mL đối với kiểu gen B&C hoặc không giảm mức HBsAg đối với kiểu gen A&D có liên quan đến xác suất thấp của đảo ngược huyết thanh HBeAg sau đó. Mức HBsAg ở 24 tuần cũng có thể được đưa vào xem xét, trong đó bệnh nhân có kiểu gen A-D có nồng độ HBsAg vẫn > 20.000 IU/mL cũng nên được xem xét để ngừng sử dụng thêm PEG-IFN.

Ở những bệnh nhân âm tính với HBeAg, quy tắc dừng hiện chỉ được xác nhận cho bệnh nhân kiểu gen D, trong đó thiếu mức giảm HBsAg và giảm dưới 2 log trong DNA HBV huyết thanh tại 12 tuần peg-IFN nên xem xét tạo thành quy tắc dừng (31). Theo hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD), ở những bệnh nhân dương tính với HBeAg, ở tuần thứ 12 của PEG-IFN, HBsAg \geq 20.000 IU/mL đối với kiểu gen B&C hoặc \geq 1500 IU/mL cho kiểu gen A có liên quan đến khả năng của chuyển đổi huyết thanh HBeAg tiếp theo. Mức HBsAg ở tuần 24 cũng có thể được xem xét, trong đó bệnh nhân có kiểu gen B&C có nồng độ HBsAg vẫn còn 20.000 IU / mL cũng nên được xem xét ngừng sử dụng thêm PEG-IFN. Quy tắc ngừng PEG-IFN cho bệnh nhân HBeAg âm tính tương tự như khuyến cáo hướng dẫn của EASL. Hình 3 cho thấy các ứng dụng tiềm năng của định lượng mức kháng nguyên bề mặt viêm gan B trong huyết thanh trong nhiễm viêm gan B mãn tính đã được điều trị.

d. Giám sát hiệu quả của các thuốc kháng vi-rút mới

Vì hầu hết các thuốc kháng vi-rút mới đều không nhắm mục tiêu vào HBV polymerase, nên HBV DNA huyết thanh không đủ để được sử dụng một mình để theo dõi tác dụng kháng vi-rút. Cần có các dấu ấn thay thế để phản ánh chính xác các tác động lên cơ chế của các tác nhân mới. Mức độ HBsAg huyết thanh, như đã thảo luận trong phần trước về các tác nhân mới, đã được báo cáo trong một số thử nghiệm lâm sàng (18). Những tác nhân làm giảm nhanh HBsAg huyết thanh cho thấy tỷ lệ thanh thải HBsAg trong huyết thanh đầy hứa hẹn. Hình 4 tóm tắt hiệu quả điều trị của một số tác nhân kháng vi rút mới và tác động của chúng đối với sự suy giảm HBsAg. Sẽ cần thêm dữ liệu về sự bền vững của thanh thải huyết thanh HBsAg đạt được với các tác nhân mới này. Các tác nhân mới khác, chẳng hạn như kháng nguyên lõi liên quan đến viêm gan B trong huyết thanh và HBV RNA huyết thanh, cũng đã được áp dụng trong các thử nghiệm đối với các tác nhân mới nổi để đánh giá hiệu quả điều trị của chúng dựa trên cơ chế tương ứng của tác nhân (61).

Hình .3 Các ứng dụng tiềm năng của định lượng mức kháng nguyên bề mặt viêm gan B huyết thanh trong nhiễm viêm gan B mãn tính đã được điều trị

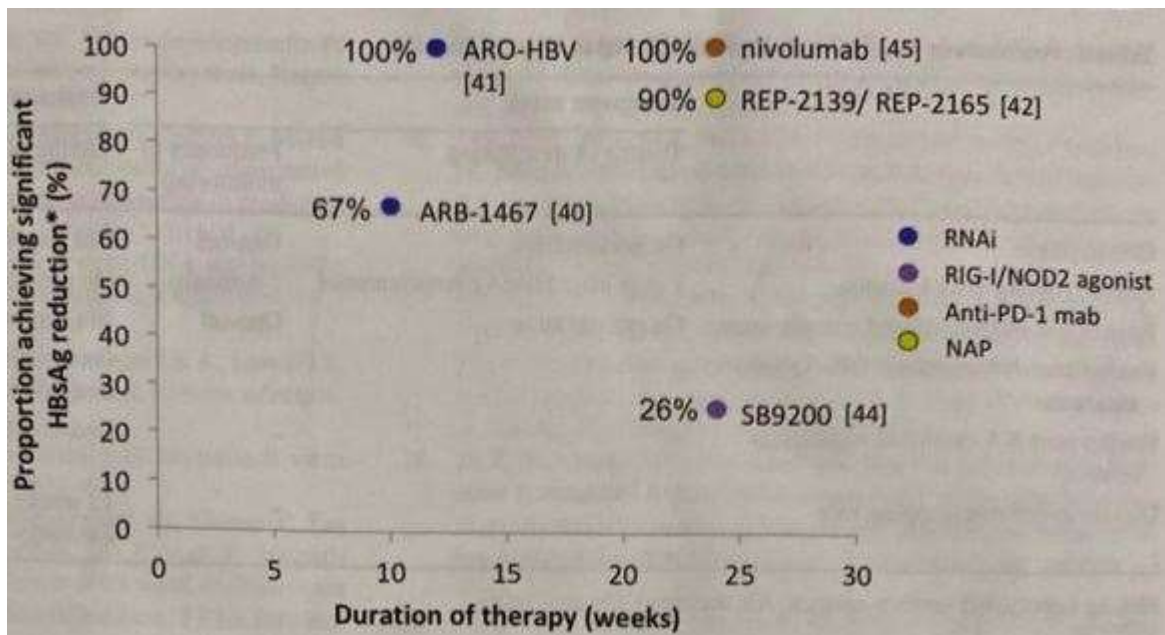


V. Vai trò của định lượng HBsAg 'nhạy cảm cao' và 'siêu nhạy cảm cao' trong những quần thể đặc biệt

Giới hạn phát hiện dưới đôi với các xét nghiệm thông thường nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,05 mIU/ mL, tức là 30-50 mIU / mL như đã thảo luận ở trên. Xét nghiệm định lượng HBsAg có độ nhạy cao (HQ HBsAg) sử dụng hệ thống xét nghiệm miễn dịch enzyme phát quang hóa học hoàn toàn tự động (Lumipulse G1200; Fujire. Bio, Inc.) có thể phát hiện HBsAg huyết thanh ở 5 mIU / ml, thấp hơn gấp 10 lần so với xét nghiệm HBsAg thông thường. Độ nhạy cao như vậy góp phần vào nguyên tắc xét nghiệm. Các mẫu huyết thanh được xử lý trước bằng dung dịch bao gồm chất hoạt động bề mặt. Điều này sẽ phá vỡ các phân tử HBV phân tách HBsAg khỏi phức hợp kháng nguyên - kháng thể của HBsAg và anti-HBs, đồng thời biến tính các biểu mô thành dạng tương tự. HBsAg tương tự được phát hiện bởi hai kháng thể đơn dòng chống lại các vùng cấu trúc bên ngoài như là phần trội "a" và biểu mô bên trong như một tác nhân bắt giữ [62]. Không giống như các xét nghiệm HBsAg định lượng thông thường, HQ-HBsAg phát hiện các protein HBsAg ngoài các phức hợp kháng nguyên - kháng thể. Điều này làm cho xét nghiệm HQ-HBsAg trở thành một xét nghiệm có độ nhạy cao so với xét

nghiệm HBsAg định lượng thông thường hoặc thậm chí định lượng HBV DNA bằng xét nghiệm Cobas TaqMan (63). Hơn nữa, xét nghiệm HBsAg định lượng có độ nhạy cực cao sử dụng kỹ thuật enzyme chuyển hóa phát quang phức hợp miễn dịch bán tự động (ICT-CLE1A) và giới hạn phát hiện thấp hơn là 0,5 mIU / mL, tức là thấp hơn 100 lần so với xét nghiệm HBsAg thông thường (64)

Hình4: Hiệu quả điều trị của các chất kháng vi-rút mới được chọn liên quan đến kháng nguyên bề mặt viêm gan B trong huyết thanh



*Mức giảm đáng kể được xác định là giảm ≥ 1 log HBsAg huyết thanh đối với ARB-1467, ARO-HBV và REP-2139 / REP-2165; đối với SB9200, nó được xác định là giảm $\geq 0,5$ log IU / mL HBsAg huyết thanh; đối với nivolumab, giảm 0,47 log IU / mL HBsAg huyết thanh

Anti-PD-1 mob: anti-programmed death-1 monoclonal antibody, HBsAg: hepatitis B surface antigen, NAP: nucleic acid polymer, RIG-1/NOD2: retinoic acid-inducible gene-1 and nucleotide-binding oligomeritacion domain, RNA, Ribonucleic acid interfering gene silencer

Với độ nhạy cao này, có một số ứng dụng tiềm năng của xét nghiệm HQ-HBsAg và xét nghiệm HBsAg siêu nhạy cao ở bệnh nhân CHB.

1.Chẩn đoán nhiễm HBV ẩn

Nhiễm HBV ẩn là những người có HBV DNA có thể phát hiện được (trong huyết thanh hoặc gan) nhưng HBsAg không thể phát hiện được trong huyết thanh, có

hoặc không có kháng thể với kháng nguyên lõi HBV (anti-HBc) và / hoặc anti-HBs [65]. Ở những bệnh nhân nhiễm HBV ẩn mà không có anti-HBc hoặc anti-HBs, họ được gọi là nhiễm HBV âm tính ẩn và chẩn đoán thường dựa vào HBV DNA trong huyết thanh có thể phát hiện được, nếu không bằng sinh thiết gan chứng tỏ sự hiện diện của HBV DNA trong gan. Trong một nghiên cứu đo HQ-HBsAg ở 26 bệnh nhân CHB có HBsAg huyết thanh âm tính (của Abbott Architect), 19 người vẫn có HQ-HBsAg có thể phát hiện được. Sự khác biệt giữa hai xét nghiệm vẫn tồn tại trong hơn 35 tháng sau khi thanh lọc huyết thanh HBsAg (bởi Abbott Architect) [63]. Do đó, ở những bệnh nhân nhiễm HBV âm tính ẩn, ngay cả khi họ có HBV DNA huyết thanh không thể phát hiện được, HQ-HBsAg có thể cung cấp bằng chứng về sự tổng hợp protein HBV đang diễn ra.

2. Phát hiện HBV tái hoạt động

Ở những bệnh nhân có huyết thanh dương tính với anti-HBc nhưng âm tính với HBsAg (anti-HBc+/-/HBsAg -), có nguy cơ kích hoạt lại HBV khi họ điều trị ức chế miễn dịch, cụ thể là các chất làm suy giảm tế bào B hoặc cấy ghép tế bào gốc tạo máu. Nên điều trị trước bằng NA mạnh cho những bệnh nhân này có nguy cơ tái hoạt HBV cao. Ngược lại, đối với những bệnh nhân anti-HBc+/-/HBsAg - nhận các liệu pháp ức chế miễn dịch khác có liên quan đến nguy cơ vừa hoặc nguy cơ tái hoạt HBV thấp, nên theo dõi HBV DNA trong huyết thanh để phát hiện sự tái hoạt của HBV. Đối với những trường hợp này, xét nghiệm HBsAg nhạy cảm cực cao có thể đóng một vai trò nào đó. Trong một nghiên cứu liên quan đến 120 anti-HBc +/-/HBsAg - những bệnh nhân mắc bệnh ác tính huyết học, 2/13 bệnh nhân có HBsAg có thể phát hiện được bằng ICT-CLEIA (xét nghiệm HBsAg siêu nhạy cảm) trước khi phát hiện được HBV DNA trong huyết thanh [66]

3. Phát hiện nhiễm HBV mãn tính ở virus có đột biến thoát HBsAg

Trong các xét nghiệm định lượng HBsAg thông thường, chỉ các vùng cấu trúc ngoại lai trong quai nối 'a' của yếu tố quyết định được phát hiện bởi các kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng. Các đột biến HBsAg được báo cáo, chẳng hạn như G130D, T131N, M133T và G145R, đã được tìm thấy ở những bệnh nhân HBsAg âm tính (bằng xét nghiệm thông thường) (67). Trong một nghiên cứu trên 26 bệnh nhân CHB trở thành âm tính đối với HBsAg, 3 bệnh nhân có một hoặc nhiều đột biến HBsAg (G145S, S143T, I126N, và F134Y), và HQ-HBsAg có thể phát hiện được ở những bệnh nhân này [63]. Nhìn chung, HQ-HBsAg hoặc xét nghiệm định lượng HBsAg có độ nhạy cực cao là những công cụ có giá trị để đánh giá quá trình sản xuất protein của virus đang diễn ra ở những bệnh nhân HBsAg âm tính.

Bảng 2: Tiềm năng sử dụng định lượng HBsAg huyết thanh trong thực hành lâm sàng

	Chưa từng điều trị		Đã điều trị	
	Thời gian theo dõi	Khoảng cách theo dõi	Thời gian theo dõi	Khoảng cách theo dõi
Xác định phase	Lần khám đầu tiên	Tùy bệnh nhân	Không quan trọng	Không quan trọng
Tiên đoán mất HBsAg	1 năm sau chuyển đổi HBeAg	Mỗi năm	Lần khám đầu tiên	Mỗi năm
Tiên đoán nguy cơ biến chứng gan	Mỗi lần khám	Tùy bệnh nhân	Không quan trọng	Không quan trọng
Dự đoán ngừng NAs và mất HBsAg			-Khám đầu tiên -Kết thúc điều trị	Tùy bệnh nhân
Dự đoán ngừng NAs và kiểm soát virus			Kết thúc điều trị	Tùy bệnh nhân
Ngừng PegIFN			12 tuần, 24 tuần	Mỗi 3 tháng

HBsAg hepatitis B surface antigen, NA nucleos(t)ide analogues

VI. Phần kết luận

Định lượng HBsAg huyết thanh là một dấu ấn quan trọng của HBV, nó phản ánh hoạt động phiên mã có hoặc không có tích hợp bộ gen. Nó thể hiện cấu hình đặc trưng ở những bệnh nhân không được điều trị, cho phép xác định giai đoạn bệnh, dự đoán khả năng thanh thải HBsAg trong huyết thanh và nguy cơ biến chứng liên quan đến gan. Tương tự, ở những bệnh nhân CHB được điều trị bằng liệu pháp kháng vi-rút, động lực học HBsAg trong huyết thanh có khả năng cho phép dự đoán ngừng NA an toàn hơn, dự đoán thanh thải huyết thanh HBsAg khi điều trị và xác định sớm tình trạng thất bại PEG-IFN, hiện là dấu hiệu mạnh nhất để đo HBsAg huyết thanh định lượng (Bảng 2). Đối với các quần thể có kiểu gen bất lợi, đặc biệt là bệnh nhân CHB châu Á, điều trị chính là NA. Tỷ lệ thanh thải huyết thanh HBsAg khi điều trị ở những quần thể này là rất thấp. Việc ngừng NA cũng dẫn đến tỷ lệ tái phát virus cao bất kể mức độ HBsAg cuối đợt điều trị. Do đó, định lượng HBsAg không được thực hiện thường xuyên ở những quần thể này ngoài bối cảnh nghiên cứu. Nói cách khác, việc sử dụng HBsAg định lượng chỉ có thể được tối ưu hóa ở những người da trắng được chọn lọc có nhiễm kiểu gen thuận lợi của HBV, ví dụ, người da trắng. Với sự phát triển mạnh mẽ các tác nhân kháng vi-rút mới nhắm vào các giai đoạn nhân lên khác nhau của vi-rút, việc định lượng HBsAg trong huyết thanh sẽ xác định rõ hơn hiệu quả kháng vi-rút của các tác nhân này nhằm đạt được khả năng chữa khỏi chức năng sớm.