

Đánh giá hiệu quả của corticoid và thuốc kháng virus trong điều trị tiền suy gan cấp do viêm gan virus B cấp và đợt cấp viêm gan virus B mạn

Efficacy assessment of the combination therapy of corticoid and nucleoside in treatment of pre-liver failure due to acute hepatitis B and chronic hepatitis B exacerbation

TRẦN PHẠM CHÍ, HOÀNG THỊ TÚ ANH

Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Trung ương Huế

Abstract

Hepatitis B is the leading cause resulting in cirrhosis and HCC in Asia and Vietnam. Severe acute hepatitis B and exacerbation of chronic hepatitis B (CHB) could result in acute-on-chronic liver failure (ACLF). The combination of corticoid and nucleoside has been confirmed to be effective to improve the liver function and viral response as well as reduce the short-term mortality in ACLF. However, some cases have not fulfilled the criteria of ACLF characterized by continuously elevated bilirubin. They are defined as pre-liver failure which could progress to ACLF. We report 6 cases pre-liver failure resulted from acute hepatitis B (2 cases) and acute-on chronic hepatitis B (4 cases) that were indicated with the combination therapy of corticoid and nucleoside after intolerated with supportive treatment and nucleoside alone. This combination therapy did result in improvement of liver function, prevent the progression to ACLF and induce the viral response and reversed serology of hepatitis B. These cases show that the combined therapy can be effective in treating pre-liver failure due to acute hepatitis B and chronic hepatitis B exacerbation.

Key words: the combination therapy, corticoid, nucleoside, pre-liver failure, acute hepatitis B, acute-on-chronic hepatitis B, exacerbation.

Tóm tắt

Viêm gan virus B là nguyên nhân hàng đầu gây xơ gan và ung thư gan ở châu Á và Việt Nam. Những đợt tiến triển của viêm gan virus B mạn và viêm gan virus B cấp có thể dẫn đến suy gan cấp. Liệu pháp kết hợp corticoid ngăn ngừa và thuốc kháng virus viêm gan B (nucleoside) được chứng minh có hiệu quả cải thiện chức năng gan và giảm tỉ lệ tử vong ngắn ngày và cải thiện đáp ứng virus trong suy gan cấp. Tuy nhiên, có nhiều trường hợp không đáp ứng đủ tiêu chuẩn của suy gan cấp nhưng bilirubin máu tăng kéo dài lại có tính đe dọa tiến triển suy gan cấp và tử vong được định nghĩa là tiền suy gan cấp. Chúng tôi báo cáo 6 trường hợp tiền suy gan cấp do viêm gan virus B cấp và đợt cấp viêm gan virus B mạn không đáp ứng với điều trị thông thường sau 3 - 7 ngày được điều trị với liệu pháp phối hợp corticoid ngăn ngừa và nucleoside. Chuỗi trường hợp này cho thấy liệu pháp phối hợp có hiệu quả trong ngăn ngừa tiền suy gan cấp tiến triển đến suy gan cấp, cải thiện chức năng gan và có đáp ứng chuyển đổi huyết thanh và đáp ứng virus tốt sau 3 tháng trong viêm gan virus B cấp nặng và đợt cấp viêm gan virus B mạn.

Từ khóa: liệu pháp kết hợp, corticoid, nucleoside, tiền suy gan cấp, viêm gan virus B cấp, đợt cấp viêm gan virus B mạn.

I. Đặt vấn đề

Virus viêm gan B là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây xơ gan và ung thư gan tại Việt Nam. Suy gan cấp, suy gan bán cấp và đợt suy gan cấp trên nền mạn thường liên quan đến nhiễm virus viêm gan B, đặc biệt những đợt bùng phát mạnh. Suy gan cấp được ASSLD định nghĩa có các đặc điểm sau: $\text{INR} \geq 1,5$ hoặc Tỷ prothrombin $\leq 40\%$, bệnh lý não gan ở bất kỳ mức độ nào ở bệnh nhân không có xơ gan trước đó và diễn tiến bệnh kéo dài < 26 tuần [1]. Ngoài ra, một thể nặng của đợt cấp được gọi là đợt cấp nặng của viêm gan virus B mạn, được định nghĩa là tiền suy gan cấp được xem là dấu hiệu cảnh báo của đợt cấp suy gan mạn. Nghiên cứu của Zhang và Xia quan sát thấy tiền suy gan có các biểu hiện: mất bù cấp trên nền mạn tính, mệt mỏi và triệu chứng của tiêu hóa trên, vàng da cấp, tăng bilirubin toàn phần $\geq 34,2$ mmol/l hoặc $\geq 171,1$ umol/l, alanine aminotransferase (ALT) ≥ 10 ULN, $40\% < \text{PTA} < 60\%$ hoặc $1,28 < \text{INR} < 1,50$. Một định nghĩa khác về tiền suy gan cấp với tiêu chuẩn: đợt mất bù cấp trên nền bệnh gan mạn tính, bilirubin toàn phần ≥ 51 mmol/L; và $40\% < \text{PTA} < 70\%$. Tiền suy gan có nguy cơ tiến triển thành suy gan cấp trên nền mạn tính với tỉ lệ tử vong cao [2] [3] [4]. Vì vậy, tìm ra giải pháp điều trị phù hợp rất quan trọng để dự phòng tiến triển thành đợt cấp nặng gây suy gan trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính. Thuốc điều trị kháng virus với analog nucleoside (NA) được xác định có vai trò dự phòng tiến triển của viêm gan virus B nặng đến suy gan cấp, đồng thời làm giảm tải lượng virus trong điều trị đợt cấp viêm gan virus B mạn và trong viêm gan virus B cấp [1] [5] [6].

Corticoide đã được chứng minh có thể ức chế nhanh chóng đáp ứng miễn dịch và phản ứng viêm quá mức trong điều trị viêm gan có suy gan không do virus và đợt bùng phát của viêm gan virus B mạn mang tính đe dọa [7] [8] [9]. Vì vậy, điều trị viêm gan virus B có tiền suy gan cấp với corticoide có thể là một sự lựa chọn mới. Tuy nhiên, hiệu quả và chỉ định điều trị liệu pháp corticoide đối với bệnh nhân tiền suy gan cấp trong đợt mạn của viêm gan virus B và viêm gan virus B cấp, cũng

như thời điểm và liệu trình điều trị chưa được xác định rõ. Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo 6 trường hợp tiền suy gan cấp gồm 4 trường hợp đợt cấp viêm gan virus B và 2 viêm gan virus B cấp được điều trị với methylprednisolon 2 tuần và prednisolon 2 tháng kết hợp với Entecavir có hiệu quả tốt trong phòng ngừa tiến triển đến suy gan cấp sau khi không đáp ứng với thuốc kháng virus thông thường.

II. Trường hợp lâm sàng

1. Bệnh nhân Nguyen Cao X.P, 26 tuổi. Nhập viện ngày 23/2/2018. Khởi bệnh cách ngày nhập viện 2 tuần với vàng da, vàng mắt, mệt mỏi. Được điều trị ở bệnh viện tuyến trước nhưng không cải thiện. Xét nghiệm khi vào viện: HBsAg (+), HBeAg (+), Anti HBe IgM: (+), Anti HAV IgM (-), AST: 181 UI/L, ALT: 448 UI/L, bilirubin TP: 417 mcmol/L, HBV DNA: âm tính. Bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan virus B tối cấp và được tiếp tục điều trị với entecavir 0,5mg đã được điều trị trước đó. Bệnh nhân tiếp tục vàng da tăng dần với nồng độ bilirubin TP: 538 mcmol/L, HBeAg âm tính, HBsAg: dương tính, INR trong giới hạn bình thường trong quá trình nằm viện. Bệnh nhân được điều trị phối hợp prednisolone 1,5mg/ kg/ ngày TM, bilirubin và men gan nhanh chóng hạ xuống trong vòng 3 ngày sau khi điều trị prednisolone. Bệnh nhân tiếp tục điều trị bằng prednisolon uống liều 1mg/kg, giảm dần liều 10 mg/tuần và chấm dứt prednisolone sau 1 tháng. Sau 3 tháng bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBsAg (-), Anti HBs (+) các chỉ số sinh hóa hoàn toàn bình thường và lành bệnh hoàn toàn. Bệnh nhân ngưng điều trị entecavir

2. Bệnh nhân Nguyễn Văn C, 23 tuổi. Vào viện ngày 7/3/2018. Khởi bệnh cách ngày nhập viện hai tuần với mệt mỏi, vàng da. Tiền sử phát hiện viêm gan virus B, phát hiện cách 5 năm không điều trị. Kết quả xét nghiệm: HBsAg (+), HBeAg (-), Anti HCV (-), Anti HAV IgM (-), HBV DNA $1,65 \times 10^3$ copies/mL, AST 22600 UI/mL, ALT 8019 UI/mL, bilirubin TP: 511 mcmol/L, INR: 1,07. Bệnh nhân được chẩn đoán đợt cấp viêm gan virus B mạn và được điều trị tenofovir 300

mg/ngày. Sau 3 ngày bilirubin tiếp tục tăng với bilirubin TP 789 $\mu\text{mol/L}$, AST: 512 U/L, ALT 2893 U/L, bilirubin tiếp tục tăng cao 997 $\mu\text{mol/L}$, bệnh nhân có biểu hiện bệnh lý não gan với đau đầu, kích thích, buồn nôn, nôn mửa, lơ mơ. Bệnh nhân được sử dụng prednisolone liều 1,5 mg/kg TM trong 5 ngày sau đó ngưng do bệnh nhân xuất hiện sốt cao nghi do bội nhiễm. Tuy nhiên, sau đó tình trạng bệnh nhân cải thiện nhanh chóng với bilirubin giảm nhanh, hết vàng da, hết sốt, hết triệu chứng bệnh lý não gan sau một tuần điều trị. Bệnh nhân được cho ra viện tiếp tục theo dõi và điều trị kháng virus tenofovir. Sau 2 tháng men gan và bilirubin trở về bình thường, HBV DNA (-), HBsAg (+). Bệnh nhân được tiếp tục điều trị duy trì Tenofovir.

3. Bệnh nhân Nguyễn Thị T, 54 tuổi, vào viện ngày 23/4/2018. Khởi bệnh cách ngày nhập viện 10 ngày với cảm giác mệt mỏi, vàng da tăng dần. Tiền sử phát hiện viêm gan virus B có thời gian điều trị thuốc không rõ loại sau đó tự ngưng. Kết quả xét nghiệm: HBsAg (+), HBeAg (+), Anti HCV (-), Anti HAV IgM (-), AST: 817 U/L, ALT: 66 U/L, bilirubin TP: 327 $\mu\text{mol/L}$, HBV DNA: $9,89 \times 10^8$ copies/L, INR: 1,49. Bệnh nhân được điều trị entecavir 1 mg ngày. Bệnh nhân không có dấu hiệu đáp ứng điều trị, bilirubin tiếp tục tăng cao sau 10 ngày nhập viện với bilirubin TP: 409 $\mu\text{mol/L}$, AST: 110 U/L, ALT: 117 U/L. Bệnh nhân được chỉ định prednisolone liều 1,5 mg/kg/ngày TM trong 1 tuần. Bilirubin giảm dần xuống 259 $\mu\text{mol/L}$ sau 5 ngày điều trị. Bệnh nhân sau đó chuyển sang đường uống prednisolone 1 mg/kg và rồi giảm dần liều 10 mg/tuần và ngưng hẳn sau 1,5 tháng. Bệnh nhân có bilirubin và men gan trở về bình thường sau 2 tháng điều trị. Sau 3 tháng, HBV DNA âm tính, HBsAg (+). Bệnh nhân được tiếp tục điều trị với Entecavir 1mg/ngày.

4. Bệnh nhân Nguyễn Đình Q, 46 tuổi, nam. Vào viện 25/3/2020 vì vàng da tăng dần trong 14 ngày và ăn kém, khám và điều trị ở Bệnh viện đa khoa Hà Tĩnh, men gan tăng cao nên chuyển Bệnh viện Trung ương Huế điều trị. Tiền sử: uống bia rượu ít. Xét nghiệm: HBsAg (+), HBeAg (+), SGOT: 1430 U/L, SGPT: 1430 U/L, HBV – DNA:

10^4 copies/ml, Bilirubin –TP: 527,8 $\mu\text{mol/L}$, Bil-TT: 269,4 $\mu\text{mol/L}$. Tỷ Prothrombin: 63%. Độ đàn hồi gan: F4. Bệnh nhân được chẩn đoán: Đợt cấp viêm gan virus B mạn và được điều trị với Entecavir 1mg/ ngày. Sau 5 ngày điều trị, bệnh nhân không có dấu hiệu đáp ứng, men gan và bilirubin máu tăng hơn (SGOT: 1545 U/L, SGPT: 1855 U/L, Bil-TP: 613, 4 $\mu\text{mol/L}$, Bil TT: 371 $\mu\text{mol/L}$) nên được điều trị phối hợp: Methylprednisolon 1mg/kg/ngày (80 mg/ngày) và Entecavir 1mg/ngày. Sau 7 ngày điều trị, transaminase và bilirubin giảm: SGOT: 269 U/L, SGPTL 576 U/L, Bil - TP: 239,8 $\mu\text{mol/L}$, Bil - TT: 122,4 $\mu\text{mol/L}$ nên được giảm liều Methylprednisolon 40mg/ ngày trong 4 ngày. Sau đó chuyển prednisolon 5mg giảm liều dần còn 10 mg và ngưng sau 1,5 tháng. Sau 3 tháng, bệnh nhân có xét nghiệm transaminase và bilirubin toàn phần bình thường, HBV-DNA: 10^2 copies/ml. Bệnh nhân tiếp tục duy trì Entecavir 1mg/ngày.

5. Bệnh nhân Nguyễn Thị B, 64 tuổi, nữ, vào viện ngày 17/11/2020 vì vàng da tăng dần, điều trị ở Bệnh viện Cu Ba Quảng Bình không giảm nên chuyển vào Bệnh viện Trung ương Huế. Bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường typ 2 đang điều trị Metformin 100 mg/ngày, tăng huyết áp điều trị Amlodipin 5 mg/ngày và viêm gan virus B mạn chưa điều trị. Xét nghiệm: SGOT: 716. 57 U/L. SGPT: 703, 1 U/L, Bil-TP: 592, 8 $\mu\text{mol/L}$, Bil-tt: 284 $\mu\text{mol/L}$, Anti HCV (-), Tỷ prothrombin: 35 %, INR: 2,28, HBV-DNA: 10^8 copies/ml và siêu âm bụng: Gan nhiễm mỡ độ II. Bệnh nhân được chẩn đoán đợt cấp viêm gan virus B mạn/Đái tháo đường/Tăng huyết áp và điều trị với Entecavir 1mg/ngày. Sau 3 ngày, bệnh nhân không có đáp ứng điều trị ban đầu với bilirubin tăng (Bilirubin TP: 554,4 $\mu\text{mol/L}$, Bil – TT: 282,7 $\mu\text{mol/L}$) nên được chỉ định điều trị phối hợp Methylprednisolon 1mg/kg (80 mg/ngày) trong 1 tuần giảm dần liều và Entecavir 1mg/ngày. Sau 2 tuần, bilirubin giảm còn 495 $\mu\text{mol/L}$, SGOT: 86 U/L, SGT: 110 U/L, bệnh nhân được chuyển sang prednisolon uống 40 mg/ ngày giảm dần liều còn 20 mg/ngày và ra viện sau 1,5 tháng, ngưng hẳn Prednisolon sau 1 tháng. Sau 3 tháng, Bilirubin - TP: 174 $\mu\text{mol/L}$, SGOT: 78,08 /l, tiếp tục duy trì Entecavir 0,5mg/ngày.

6. Bệnh nhân Lê Thị T, 67 tuổi, vào viện ngày 6/6/2021 vì mệt mỏi và vàng da tăng dần trong 10 ngày, có tiền sử viêm gan virus B mạn. Xét nghiệm ban đầu: SGOT: 1483, 41 U/l, SGPT: 1194 U/l, Bilirubin –TP: 285 $\mu\text{mol/l}$, Bilirubin –TT: 178, 1 $\mu\text{mol/l}$, HBeAg (-), INR:1,89 và Tỷ prothromin: 42%, HBV-DNA: 9, 89 x 10⁸ copies/ml, Siêu âm đàn hồi gan: F3. Bệnh nhân được chẩn đoán: Đợt cấp viêm gan virus B mạn và được điều trị ban đầu với Tenofovir 300 mg / ngày. Sau 6 ngày, Bilirubin –TP và TT tăng cao gấp đôi và transaminase không giảm nên được chỉ định điều trị phối hợp Methylprednisolon 60 mg / ngày tiêm tĩnh mạch trong 1 tuần, Entecavir 0,5 mg và Tenofovir 300 mg/ngày. Sau 3 ngày, Bilirubin – TP giảm xuống 340,1 $\mu\text{mol/l}$, SGPT: 393 U/l, bệnh nhân được giảm dần liều methylprednisolon, chuyển sang prednisolon uống 40 mg/ ngày giảm dần liều còn 10 mg/ ngày và ngưng hẳn sau 2 tháng. Sau 3 tháng, Bilirubin TP và transaminase trở lại bình thường và HBV-DNA: 10² copies/ml. Bệnh nhân tiếp tục điều trị với Entecavir 0,5 mg/ ngày và Tenofovir 300 mg/ngày.

III. Bàn luận

Hơn 30% bệnh nhân viêm gan virus B mạn trải qua những đợt tái hoạt động liên tục của virus viêm gan B và có biểu hiện lâm sàng với vàng da, bệnh lý não gan và xơ gan mất bù được gọi là đợt cấp viêm gan mạn tiến triển thành suy gan cấp nặng trên nền mạn tính. Sự tái hoạt động này có thể do những thay đổi trong kiểm soát miễn dịch của virus nhân lên và khả năng tái tạo của phòng ngự của vật chủ. Tiên lượng của những bệnh nhân có đợt cấp viêm gan virus B mạn và viêm gan cấp tiến triển thành suy gan cấp trên nền mạn thường kém [10], [11]. Tuy nhiên, các tiêu chuẩn chẩn đoán của đợt bùng phát cấp nặng thường không đầy đủ nên cần đưa ra định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán tiên suy gan cấp thay vì đợt cấp nặng của viêm gan virus B để đưa ra liệu pháp điều trị ngăn ngừa tiến triển bệnh thành suy gan cấp.

Bệnh nhân bị tiên suy gan cấp thường có nguy cơ tiến triển thành suy gan cấp với tỉ lệ tử vong cao. Điều trị với truyền plasma và lọc máu không

phải lúc nào cũng có hiệu quả rõ rệt. Mặc dù ghép gan có thể giúp bệnh nhân sống sót và cải thiện tiên lượng nhưng thường tốn kém chi phí và có những biến chứng đe dọa tính mạng cho người hiến [11]. Vì vậy cần có liệu pháp điều trị khác ghép gan có hiệu quả đối với tiên suy gan cấp trong đợt bùng phát viêm gan virus B.

Thuốc kháng virus viêm gan virus B đã được khuyến cáo bởi AASLD và các nghiên cứu khác chứng minh trong điều trị đợt cấp viêm gan virus B và suy gan cấp do virus viêm gan virus B vì có hiệu quả làm giảm quá trình hoạt động của virus [1] [6] [12]. Zhang và cộng sự khi so sánh hiệu quả của Entecavir và Lamivudine nhận thấy Entecavir có hiệu quả ức chế sự nhân đôi của virus viêm gan B nhanh hơn, tốc độ đáp ứng virus và sinh hóa nhanh hơn và giảm thang điểm CTP và MELD nhanh hơn Lamivudine ở ngày thứ 60 và khả năng sống sót cao hơn có ý nghĩa ở tuần thứ 52. Điều này có ý nghĩa Entecavir có hiệu quả làm giảm hoạt động của virus cũng như cải thiện tỉ lệ sống lâu dài đối với bệnh nhân viêm gan virus B mạn tiến triển so với Lamivudine [13]. Mặt khác, Li và cộng sự nghiên cứu trên 3 nhóm viêm gan virus B mạn tiến triển suy gan cấp với 3 nhóm TAF, TDF và ENT cho thấy sau 4 tuần cả 3 nhóm đều giảm HBV DNA và đáp ứng sinh học như nhau và sau 48 tuần, tất cả bệnh nhân của 3 nhóm đều sống sót không cần ghép gan và đạt được đáp ứng miễn dịch huyết thanh, không còn phát hiện HBV-DNA trong huyết thanh. Hơn nữa, cả 3 nhóm thuốc NA đều có ít tác dụng phụ trong thời gian theo dõi, đặc biệt suy thận và loãng xương là tác dụng phụ đáng lo ngại của TDF. Như vậy các thuốc NA có tác dụng ức chế virus như nhau và cải thiện chức năng gan, cũng như tỉ lệ sống lâu dài cho bệnh nhân. Riêng thế hệ NA đầu tiên là Lamivudine hiện tại không được khuyến cáo lâm sàng do tỉ lệ đề kháng thuốc cao. Và Entecavir cũng đã được chứng minh có hiệu quả ức chế sự nhân lên của HBV nhanh hơn và có tỉ lệ đề kháng thấp hơn có ý nghĩa, chính vì thế Entecavir được dùng rộng rãi trên lâm sàng [14]. Việc chỉ định NA giúp HBV-DNA giảm xuống nhanh chóng nhưng sự cải thiện chức năng gan sẽ chậm phục hồi, mất từ vài tuần

đến vài tháng. Trong thời gian đó, phản ứng đáp ứng miễn dịch quá mức vẫn tiếp tục và tổn thương tế bào gan vẫn tiến triển. Nếu có bất kì liệu pháp can thiệp nào ở giai đoạn này sẽ có lợi cho những bệnh nhân có biểu hiện tiền suy gan.

Trong đợt cấp nặng viêm gan virus B mạn tính, tổn thương tế bào gan chủ yếu là do các tế bào gan bị nhiễm virus bị ly giải qua trung gian tế bào lympho T độc [11]. Sjogren cho rằng corticoide có thể điều hòa hoạt động của viêm gan virus B mạn bằng cách ức chế đáp ứng miễn dịch của vật chủ với kháng nguyên viêm gan virus B. Theo đó, điều trị bệnh nhân bị tiền suy gan cấp với corticoids để ức chế đáp ứng miễn dịch quá mức và ngăn ngừa ly giải tế bào của tế bào gan là lựa chọn chính xác [15]. Fujiwara và cộng sự nghiên cứu cho thấy chỉ định liều cao corticoide kết hợp với NA có thể làm đảo ngược quá trình hủy hoại tiềm ẩn ở bệnh nhân có đợt bùng phát cấp nặng của viêm gan virus B mạn và NA có thể làm rút ngắn liệu trình dùng corticoide [16]. Nghiên cứu của Zhang cho thấy, tỉ lệ tử vong và tỉ lệ của suy gan cấp trong đợt cấp viêm gan virus B mạn thấp có ý nghĩa ở nhóm điều trị với dexamethasone hơn nhóm đối chứng. Và điều trị với dexamethasone được khẳng định là yếu tố dự đoán tử vong độc lập và chỉ ra rằng liệu pháp dexamethasone ngăn ngừa có hiệu quả ngăn ngừa tiến triển của bệnh nhân tiền suy gan cấp và cải thiện tiên lượng của bệnh nhân [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc chỉ định liều cao Entecavir 1mg / ngày và Methylprednisolone liều cao trong 1 - 2 tuần làm giảm bilirubin nhanh hơn và quá trình hủy hoại tế bào gan chậm lại và chức năng gan được cải thiện, hạn chế được các biến chứng của viêm gan virus B cấp và đợt cấp viêm gan virus B mạn là hội chứng não gan, rối loạn đông máu và hội chứng gan thận, từ đó rút ngắn thời gian nằm viện và tỉ lệ tử vong do suy gan cấp và biến chứng của suy gan cấp.

Nghiên cứu của Zhang và cs (2011) trên bệnh nhân tiền suy gan cấp trong đợt cấp của viêm gan virus B mạn cho thấy sự cải thiện chức năng gan tốt hơn ở nhóm điều trị với dexamethasone so với nhóm đối chứng. Trong 4 tuần điều trị, nồng độ

bilirubin huyết thanh thấp hơn so với nhóm đối chứng [3]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy rằng nồng độ bilirubin máu và transaminase giảm xuống từ ngày thứ 3 - 5 của liệu pháp phối hợp và sau 2 tuần các bệnh nhân có giá trị thấp có ý nghĩa, sau 3 tháng 5/6 bệnh nhân có kết quả bilirubin máu bình thường và giảm nồng độ HBV-DNA. Kết quả này cho thấy liệu pháp corticoide ngăn ngừa có hiệu quả cải thiện chức năng gan ở bệnh nhân tiền suy gan cấp trong đợt cấp viêm gan virus B mạn, đặc biệt hỗ trợ làm giảm nhanh chóng bilirubin máu và làm ngắn liệu trình điều trị. Cơ chế của corticoide trong điều trị tiền suy gan cấp chưa được rõ chắc chắn, có thể do các cơ chế sau: (i) Dự phòng tổn thương gan nguyên phát bằng cách ức chế đáp ứng miễn dịch quá mức, (ii) ngăn ngừa tổn thương gan thứ phát do nội độc tố bằng cách ức chế sản xuất các gốc tự do oxy hóa và cytokine, (iii) Ngăn ngừa ly giải tế bào của các tế bào gan qua ổn định màng ty lạp thể và các chất độc lưu hành, (iv) cải thiện hoạt động chức năng của các tế bào còn lại [3] [8].

Corticoide có những tác dụng phụ đáng kể khi điều trị vì thế vấn đề thời điểm chỉ định và liệu trình điều trị corticoide cần được cân nhắc. Nghiên cứu của Zhang và cs (2011) trên 56 bệnh nhân được chẩn đoán đợt cấp viêm gan virus B mạn có tiền suy gan cấp cho thấy có sự giảm nhanh chóng nồng độ bilirubin máu từ ngày thứ 5 của liệu pháp phối hợp và là dấu hiệu quan trọng của cải thiện chức năng gan và tiên lượng tốt cho bệnh nhân. Do đó, Zhang đề nghị đánh giá nồng độ bilirubin ở ngày thứ 5 của liệu trình methylprednisolone có thể được dùng là chỉ điểm đáp ứng ban đầu của liệu pháp corticoide. Đồng thời, tác giả cũng phân chia 56 bệnh nhân thành 2 nhóm có đáp ứng với dexamethasone: đáp ứng nhanh (50%) và đáp ứng chậm (50%), kết quả cho thấy nồng độ của bilirubin và tỉ lệ tiến triển của suy gan cấp ở nhóm đáp ứng chậm cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đáp ứng nhanh trong suốt 4 tuần điều trị với dexamethasone. Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng 5 ngày điều trị liệu pháp dexamethasone là đủ đối với người đáp ứng nhanh và giảm dần liều là cần thiết đối với người đáp ứng chậm [3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 6 bệnh nhân đều được chỉ định điều trị methylprednisolone tiêm tĩnh mạch phối hợp sau 3 - 7 ngày điều trị thuốc kháng virus NA không có đáp ứng qua nồng độ Bilirubin và transaminase vẫn tiếp tục tăng. Sự giảm nhanh chóng nồng độ bilirubin máu từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 12 của liệu trình ở 5/6 bệnh nhân và có 1 bệnh nhân vẫn còn bilirubin > 171 $\mu\text{mol/l}$ ở thời điểm 1, 5 tháng. Sau 3 tháng, 5/6 bệnh nhân có nồng độ bilirubin trở về bình thường và 1 bệnh nhân có giá trị bilirubin gấp 4 lần giá trị trên bình thường sau khi đã giảm dần liều prednisolone và ngưng hẳn. Điều này có ý nghĩa đánh giá nồng độ bilirubin ở ngày thứ 4 của liệu trình methylprednisolone có thể là chỉ điểm đáp ứng ban đầu của liệu pháp corticoide đối với người đáp ứng nhanh như tác giả Zhang đã đề cập, và cần theo dõi nồng độ bilirubin sau liệu pháp giảm liều prednisolone đối với người đáp ứng chậm. Vấn đề đặt ra là tại sao có sự khác biệt về đáp ứng với điều trị phối hợp NA và Corticoide? Và vai trò của bilirubin trong đánh giá tiên suy gan cấp như thế nào?

Có nhiều hệ thống điểm được dùng để dự đoán kết quả của bệnh lý gan giai đoạn cuối gồm Thang điểm Child Pugh, chỉ số MELD, tiêu chuẩn Kings College Hospital (KCH), đánh giá suy cơ quan tiếp nối 9 (SOFA) và APACHE. Tuy nhiên, tất cả các thang điểm trên đều khó áp dụng cho đợt cấp suy gan mạn và tiên suy gan cấp. CTP chủ yếu áp dụng cho bệnh nhân xơ gan với mục tiêu đánh giá chủ quan về bệnh não gan, cổ trướng và khả năng phân loại giới hạn. Ngoài ra, CTP không thể phân biệt ý nghĩa lâm sàng giữa mức độ nhẹ -trung bình và nặng, và bệnh nhân có độ nặng bệnh khác nhau cũng có điểm CTP giống nhau. Vì vậy, CTP có độ chính xác tiên lượng đợt cấp suy gan mạn kém. Tương tự, KCH và Clichy cũng ít được sử dụng để dự đoán tiên lượng cho bệnh nhân có đợt cấp suy gan mạn tính. Thay vào đó, các thang điểm này phù hợp để đánh giá độ nặng của bệnh nhân suy gan cấp và độ khẩn cấp để ghép gan hơn. Chỉ số MELD gồm creatinine máu, Natri máu, Bilirubin và tỷ lệ prothrombin. Thang điểm MELD có ưu điểm là phản ánh chính

xác nồng độ bilirubin máu cao, rối loạn đông máu và suy chức năng thận. Nhiều báo cáo cho thấy chỉ số MELD là chỉ số dự đoán tử vong tốt trong đợt cấp suy gan mạn tính đang chờ ghép gan. Bệnh nhân đợt cấp suy gan mạn có chỉ số MELD cao (≥ 30) có kết quả sau ghép gan tốt hơn những người có điểm < 30 sau ghép gan. Vì thế, chỉ số MELD không phải là thang điểm tiên lượng cho bệnh nhân viêm gan virus B có đợt cấp suy gan mạn đang chờ ghép gan [19] [20].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân không đáp ứng với điều trị kháng virus biểu hiện qua bilirubin toàn phần, trực tiếp và tự do tăng dần và các thông số chỉ giảm sau khi kết hợp NA và corticoide. Điều này cho thấy có vai trò giảm viêm đường mật của corticoide từ đó làm giảm bilirubin máu và giảm nguy cơ tiến triển đến suy gan cấp. Vấn đề đặt ra là vai trò của bilirubin trong tiên suy gan cấp và nó có thể là chỉ điểm đơn độc để tiên lượng tử vong ngắn ngày cho những bệnh nhân tiên suy gan cấp và đợt cấp suy gan mạn không? Velázquez và cộng sự lần đầu tiên nghiên cứu vai trò của bilirubin trong tiên lượng tử lệ sống sót trong vòng 1 tuần trên bệnh nhân suy gan cấp. Nghiên cứu cho thấy bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp và tự do tại thời điểm nằm viện có liên quan ý nghĩa với tỷ lệ tử vong trong 1 tuần và là yếu tố độc lập với tỷ lệ tử vong trong 1 tuần. Trên đường cong ROC, bilirubin trực tiếp, toàn phần và tự do là chất dự đoán tử vong ngắn ngày tốt nhất có ý nghĩa. Điều này chỉ ra rằng, bilirubin toàn phần và trực tiếp tăng cao trong thời gian dài có khả năng gây tử vong do những biến chứng của hội chứng tăng bilirubin máu. Tiên lượng tử vong ngắn ngày rất quan trọng vì liên quan đến nguy cơ suy chức năng gan đột ngột và hậu quả của các cơ quan khác sau vài tuần [21]. Do đó cần quyết định thời gian can thiệp ghép gan sớm để giảm thiểu các liệu pháp tránh biến chứng nặng dẫn tới tử vong. Bilirubin là sản phẩm cuối cùng tan trong dầu của quá trình thoái hóa hemoglobin, nồng độ trong máu của nó từ 0,01 - 10 $\mu\text{mol/l}$ và là chất chống oxy hóa bảo vệ tế bào khỏi các gốc phóng xạ tự do. Bilirubin đồng thời thúc đẩy điều hòa miễn dịch và gây hiệu ứng chống viêm bằng cách

giảm điều hòa sự bành trướng của các cytokine viêm và các phân tử kết dính và giảm thâm nhiễm tế bào miễn dịch. Tuy nhiên, trong suy gan các chức năng có lợi đó hoàn toàn biến mất, chức năng liên hợp của bilirubin bị suy yếu, vì thế sự bài tiết qua thận kém hiệu quả nên bilirubin tự do bị tích lũy trong máu. Ngoài ra, trong các trường hợp suy gan cấp, đào thải bilirubin trực tiếp giảm đáng kể, gây tích lũy các hợp chất dịch mật gây độc tiềm ẩn ở gan và hệ thống như acid mật và bilirubin trực tiếp dẫn đến tổn phá hủy gan và vàng da nặng. Vàng da nặng lên qua sự điều hòa thay đổi của receptor X farnesoid (FXR) và các receptor xenobiotic, constitutive androstane receptor và receptor X pregnane là những receptor tham gia điều hòa gen liên quan khử độc và vận chuyển acid mật và bilirubin. Do đó những biến đổi về bilirubin ở bệnh nhân xơ gan mất bù là do sự phá hủy tiến triển và cấp tính tế bào gan do đợt cấp suy gan mạn. Valaquez nhận thấy nồng độ bilirubin tự do có tỉ lệ Odds cao nhất để dự đoán tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân có đợt cấp suy gan mạn. Từ đó chỉ ra bilirubin liên quan đến mất bù của gan bao gồm bệnh lý não gan, cổ trướng, chảy máu giãn tĩnh mạch, nhiễm trùng và ngay cả vàng da. Trong viêm gan tiến triển có sự tăng cao nồng độ các chất tiền viêm như interleukin (IL)2, yếu tố hoại tử α (TNF- α), TNF- α receptor 1, TNF- α receptor 2, IL-6 và IL-8, từ đó gây ra cơn bão cytokin làm nặng viêm tắc đường mật trong gan gây ứ đọng bilirubin [11]. Biểu hiện khác của suy gan cấp là bệnh lý não gan. Mặt khác, nồng độ bilirubin tự do tăng cao gây độc và có thể kích hoạt apoptosis và hoại tử tế bào thần kinh. Đợt cấp suy gan mạn thông thường có giảm albumin máu là chất kết hợp với bilirubin tự do tạo phức hợp albumin-bilirubin huyết tương, do đó làm tăng tính thấm của hàng rào máu não do tăng amonioc. Do đó, bilirubin có thể thấm vào não một cách tự do gây hiệu ứng độc cho tế bào não làm tăng nguy cơ bệnh lý não gan và dẫn tới tử vong [23]. Như vậy tăng bilirubin kéo dài trong những trường hợp tiền suy gan cấp rất nguy hiểm, là bước đệm tiến triển đến suy gan cấp và càng làm tăng nguy cơ bệnh lý não gan và tỉ lệ tử vong.

Corticoide không được chỉ định ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn vì corticoide có thể làm virus viêm gan B dễ bùng phát. Tuy nhiên, Fujiwara và Zhang cho thấy bệnh nhân điều trị corticoide không có nguy cơ nhân lên của virus viêm gan B trong thời gian ngắn điều trị, chứng tỏ rằng liệu trình corticoide 5 ngày không ảnh hưởng hiệu quả kháng virus của NA. Đồng thời, trong 4 tuần điều trị phối hợp NA và corticoide có tỉ lệ biến chứng cổ trướng và bệnh lý não gan thấp hơn ở nhóm được điều trị corticoide so với nhóm đối chứng, chỉ ra rằng cổ trướng cấp tính và bệnh lý não gan là tiến triển bệnh tự nhiên không liên quan đến liệu pháp corticoide. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy kết quả tương tự, không có bệnh nhân có cổ trướng và bệnh lý não gan cũng như đợt bùng phát sau liệu pháp phối hợp corticoide và NA với kết quả sau 3 tháng tất cả bệnh nhân đều có giảm HBV-DNA và xét nghiệm transaminase và bilirubin bình thường. Zhao và cộng sự nghiên cứu hiệu quả của corticoid trên bệnh nhân suy gan cấp và suy gan bán cấp do virus và không do virus nhận thấy thời gian tốt nhất để chỉ định corticoid trong điều trị là 2 tuần kể từ khi khởi phát triệu chứng [24]. Tác giả nhận thấy, những bệnh nhân có tăng transaminase ≥ 30 lần ULN, chỉ số MELD < 35 , hôn mê gan < 4 có tỉ lệ sống sót liên quan chỉ định Corticoid cao hơn so với nhóm không điều trị corticoid (65.0 vs. 17.4%; $P = 0.002$). Hơn nữa tỉ lệ sống sót còn cao hơn có ý nghĩa ở nhóm có thời gian khởi phát < 2 tuần được chỉ định corticoid so với nhóm khởi bệnh > 2 tuần (51.4 vs. 15.0%; $P = 0.010$). Điều này chứng tỏ corticoid có hiệu quả cải thiện tỉ lệ sống sót đối với bệnh nhân suy gan cấp và bán cấp có thời gian khởi bệnh ngắn, đặc biệt là 2 tuần sau khi khởi phát triệu chứng. Mặt khác, nghiên cứu của Jia đề cập một khía cạnh khác của corticoid trong điều trị suy gan cấp hoặc tiền suy gan cấp có thể gặp phải. Một số tác dụng phụ có thể gặp là như tăng nguy cơ nhiễm nấm và nhiễm trùng cơ hội ở đường ruột hay phổi, rối loạn điện giải, bệnh lý não gan, hạ albumin, xuất huyết đường tiêu hóa, suy tuyến thượng thận cấp, hay loét dạ dày nhưng không có ý nghĩa thống kê ngoại trừ

giảm albumin máu. Tuy nhiên, tỉ lệ bilirubin máu giảm từ ngày thứ 3 và thứ 7, tỷ prothrombin tăng lên từ ngày thứ 3, 7, 10 và INR thấp xuống từ ngày thứ 7 và 10 so với nhóm không dùng corticoid có ý nghĩa thống kê [9]. Điều này càng khẳng định corticoid hoàn toàn có lợi trong điều trị tiền suy gan cấp và suy gan cấp với tăng bilirubin kéo dài.

Trong điều trị thuốc nucleoside trong viêm gan cấp và đợt cấp viêm gan mạn, đáp ứng virus của bệnh nhân khác nhau do kiểu hình gen. Ở châu Á, đặc biệt ở Việt Nam virus viêm gan B có genotype B và C là chủ yếu. Đặc biệt, genotype C thường có duy trì HBeAg lâu hơn genotype B mặc dù tải lượng virus đã giảm và khả năng chuyển đổi huyết thanh HBeAg cũng thấp hơn so với genotype B [25] [26]. Một nghiên cứu tại Đài Loan quan sát thấy tuổi trung bình của bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBeAg ở genotype C chậm 10 năm so với genotype B [27]. Vì thế virus viêm gan B genotype C sẽ có chuyển đổi huyết thanh HBeAg chậm hơn và thời gian hoạt động nhân lên của virus dài hơn so với genotype B. Đồng thời genotype C có xu hướng diễn tiến đến xơ hóa gan tiến triển, xơ gan và ung thư gan cao hơn genotype B. Wan và cộng sự khi so sánh kiểu hình gen B và C ở những bệnh nhân có đợt cấp viêm gan virus B mạn được điều trị với tenofovir và entecavir nhận thấy, sau 2 tuần, tải lượng HBV DNA thấp hơn, tỉ lệ bệnh nhân có HBV-DNA < 500IU/ml, điểm CTP và MELD được cải thiện nhanh hơn ở nhóm genotype B. Sau 3 tháng tỉ lệ sống sót ở cả nhóm genotype B và C tương đương nhau khi HBV-DNA âm tính, nhưng genotype C lại có tỉ lệ sống sót toàn bộ thấp hơn. Tác giả cho rằng genotype B có đáp ứng kháng virus ngắn hạn và đáp ứng lâm sàng tốt hơn so với genotype C [27]. Những bệnh nhân của chúng tôi sau 3 tháng có đáp ứng virus khá tốt với giảm HBV-DNA và 2 bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBeAg (-) cũng phù hợp với đặc điểm genotype B kể trên. Như vậy, genotype của virus viêm gan B quyết định một phần đáp ứng thuốc kháng virus, giúp hạn chế khả năng tiến triển bệnh sang suy gan cấp và có đáp ứng sinh học chuyển đổi huyết thanh HBeAg và HBsAg sớm hơn.

IV. Kết luận

Tiền suy gan cấp là giai đoạn đe dọa tiến triển suy gan cấp trong đợt cấp viêm gan virus B mạn và viêm gan virus B cấp. Liệu pháp phối hợp corticoid ngắn ngày và thuốc kháng virus viêm gan B có kết quả trong ngăn ngừa tiến triển đến suy gan cấp, cải thiện chức năng gan, tỉ lệ tử vong do biến chứng của suy gan cấp và đáp ứng virus trong tiền suy gan cấp. Tuy nhiên, cần có nhiều nghiên cứu phân tích, tổng hợp để có định nghĩa chung và điều trị thống nhất cho các trường hợp tiền suy gan cấp.

Tài liệu tham khảo

1. Terrault et al (2018), Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance, Hepatology, 67(4), tr.1560-1569.
2. Xia Q et al (2013), A modified MELD model for Chinese pre-ACLF and ACLF patients and it reveals poor prognosis in pre-ACLF patients, PLoS One, 8, tr 1-10.
3. Zhang X Q et al (2011), Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure, Hepatology Research; 41, tr.46-53he.
4. Zhang Q et al (2016), Predictors of progression into acute-on chronic liver failure from acute deterioration of pre-existing chronic liver disease, Hepatol Res; 46(320), tr 1-8
5. Ichai P et al (2019), Management of Fulminant Hepatitis B, Current Infectious Disease Reports, 21 (25), tr 1-25.
6. Cyriac et al (2014), Potent antiviral therapy improves survival in acute on chronic liver failure due to hepatitis B virus reactivation, World J Gastroenterol, 20(43), tr.16037-16052.
7. Mitchell M C et al (2020), Current Management and Future Treatment of Alcoholic Hepatitis, Gastroenterology & Hepatology, 16 (4), tr.178-189.
8. Xue R et al (2019), The Management of Glucocorticoid Therapy in Liver Failure, Front. Immunol, 10 (2490), tr 1-6.
9. Jia L et al (2020), The efficacy and safety of methylprednisolone in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure: a prospective multi-center clinical trial, BMC Medicine, 18(383), tr 1-16,

10. Levy et al (1990), Clinical course of spontaneous reactivation of hepatitis b virus infection in patients with chronic Hepatitis B, *Hepatology*, 12(3), tr 570-574.
11. Sarin SK et al (2016), Acute on chronic liver failure: terminology, mechanisms and management, *Gastroenterology and Hepatology*, 13, tr 131-149.
12. Tsai W L et al (2014), Early Entecavir Treatment for Chronic Hepatitis B with Severe Acute Exacerbation, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58 (4), tr. 1918–1921.
13. Zhang Y et al (2014), Entecavir vs lamivudine therapy for naïve patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure, *World J Gastroenterol*; 20(16), tr. 4745-4752.
14. Li J et al (2021), Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B, *BMC Infectious Diseases*, 21(567), tr 1-9.
15. Sjogren et al (1987), Effect of Corticosteroid Therapy on Levels of Antibody to Hepatitis B Core Antigen in Patients with Chronic Type B Hepatitis, *Hepatology*, 7(3), tr. 582-585
16. Fujiwara I et al (2018), Early Combination Therapy with Corticosteroid and Nucleoside Analogue Induces Rapid Resolution of Inflammation in Acute Liver Failure due to Transient Hepatitis B Virus Infection, *Intern Med* 57, tr. 1543-1552.
17. Ling Y et al (2019), Risk factors for progression to acute-on-chronic liver failure during severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection, *World J Gastroenterol*, 25(19), tr. 2327-2337.
18. Xiong Q F et al (2018), Early predictors of acute hepatitis B progression to liver failure, *PloS ONE*, 13(7), tr 1-10.
19. Chen et al (2015), Early warning and clinical outcome prediction of acute-on-chronic hepatitis B liver failure, *World J Gastroenterol*; 21(42), tr. 11964-11973.
20. Li C et al (2018), Prediction model of the progression of patients with acute deterioration of hepatitis B virus related chronic liver disease to acute-on-chronic liver failure, *Medicine* 97(34), tr 1-8.
21. Velázquez et al (2014), Bilirubin alone as a biomarker for short-term mortality in acute-on-chronic liver failure: an important prognostic indicator, *Annals of Hepatology*, 13 (1), tr. 98-104.
22. Duvigneau et al (2019), Role of Heme Oxygenase as a Modulator of Heme-Mediated Pathways, *Antioxidants*, 8(475), tr 1-26.
23. Cuperus FJ et al (2013), Beyond plasma bilirubin: the effects of phototherapy and albumin on brain bilirubin levels in Gunn rats, *J Hepatol*, 58, tr 134-140.
24. Zhao et al (2016), Evaluation of the efficacy of steroid therapy on acute liver failure, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12, tr. 3121-3129.
25. Liu CL et al (2013), Global Perspective on the Natural History of Chronic Hepatitis B: Role of Hepatitis B Virus Genotypes A to J, *Semin Liver Dis*; 33, tr. 97–100.
26. Bui Thi Ton That et al (2017), Molecular characterization of hepatitis B virus in Vietnam, *BMC Infectious Diseases*, 17(601), tr. 1-9.
27. Wan et al (2018), Genotype Matters in Patients with Acute-on-chronic Liver Failure Due to Reactivation of Chronic Hepatitis B, *Clinical and Translational Gastroenterology*, 9(202), tr. 1-10.