**VIÊM GAN SIÊU VI B MẠN**

**1. ĐẠI CƯƠNG**

**1.1. Định nghĩa:** là tình trạng nhiễm siêu vi viêm gan B kéo dài trên 6 tháng, biểu hiện bằng hai hội chứng viêm và hoại tử

**1.2 Dịch tễ**

- Tại vùng Châu Á Thái Bình Dương, tỷ lệ lưu hành cao, Việt Nam là một trong những nước có tỷ lệ nhiễm HBV cao nhất thế giới 15%-20%

- Những người có nguy cơ cao nhiễm viêm gan B là: con của những bà mẹ bị VGSVB, nhân viên y tế, chăm sóc người bệnh, vợ (chồng) của người bị VGSV B, người có hành vi không an toàn dễ có nguy cơ nhiễm (quan hệ tình dục không bảo vệ, dùng chung kim tiêm, thủ thuật xuyên qua da, ...)

**2. ĐÁNH GIÁ BỆNH NHÂN**

**2.1 Lâm sàng**thường không có triệu chứng, một số ít có thể có những biểu hiện sau Sốt, đau nhức cơ

Chán ăn, Mệt mỏi, uể oải

Rối loạn tiêu hóa: nôn ói, chán ăn, đau hạ sườn phải Gan to và đau

Đối với các thể nặng có thể có Vàng mắt, vàng da, rối loạn tri giác, xuất huyết da niêm, ...

**2.2 Cận lâm sàng**

Cần xét nghiệm sàng lọc ở những người có nguy cơ cao đặc biệt những người có mẹ bị VGSV B; trong gia đình có người bị ung thư gan; tiền sử tiêm chích ma túy, phẫu thuật, truyền máu, quan hệ tình dục không an toàn; lọc máu chu kỳ;...

**2.2.1 CLS thường qui:** CTM; Nhóm máu; TQ-TCK; Chức năng gan; Chức năng thận,..

**2.2.2 Xét nghiệm virus**

- HBsAg: Là dấu ấn đầu tiên của siêu vi xuất hiện trong huyết thanh bệnh nhân, khoảng 2 - 6 tuần trước khi có biểu hiện lâm sàng và 2 - 12 tuần sau khi tiếp xúc. HBsAg đạt đến nồng độ cao nhất tương ứng với thời kỳ vàng da rõ trên lâm sàng, sau đó giảm dần. HBsAg có thể (+) kéo dài từ 1 - 3 tháng và trở về (-)

5-10% trường hợp HBsAg biến mất sớm trước khi có triệu chứng lâm sàng

***28%*** trường hợp (-) khi triệu chứng lâm sàng vừa cải thiện

Do đó, khi HBsAg(-) vẫn không loại trừ tình trạng nhiễm HBV mà phải tìn thêm các marker khác (như anti HBc hoặc HBV DNA).

- HBeAg: Được tổng hợp vượt trội trong giai đoạn nhân lên của siêu vi và là bằng chứng của tính lây nhiễm cao. HBeAg không có ý nghĩa về mặt chẩn đoán khi HBsAg(+), nhưng nó lại có giá trị về mặt tiên lượng

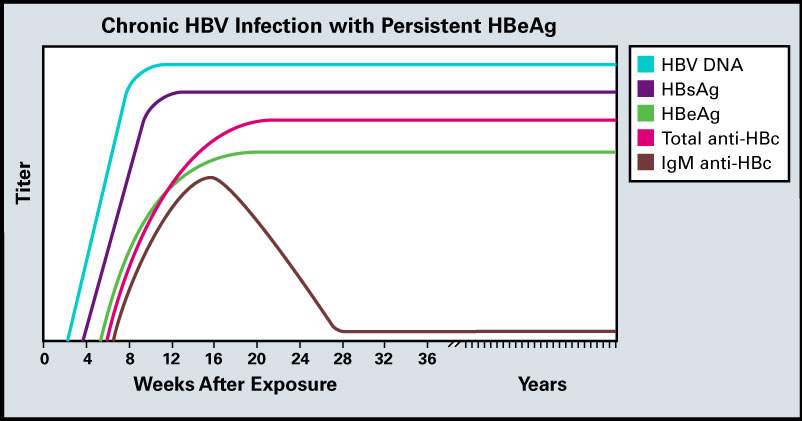
HBeAg tồn tại kéo dài trên 8 tuần sau khi bắt đầu có triệu chứng lâm sàng sẽ là dấu hiệu chỉ điểm sớm cho khả năng bệnh diễn biến sang giai đoạn mạn tính

- Anti-HBe

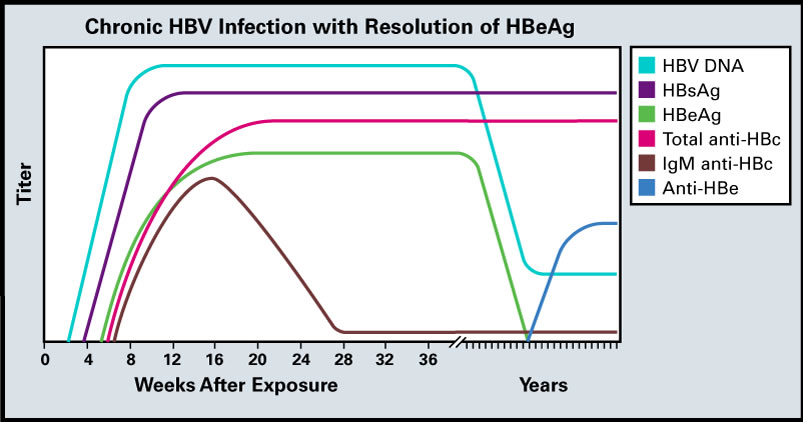
- HBV-DNA (+) chứng tỏ siêu vi đang ở giai đoạn hoạt động nhân lên trong tế bào kí chủ, cũng là bằng chứng của tính lây nhiễm cao

HBV DNA còn có giá trị tiên lượng vì sự tồn tại kéo dài trên 8 tuần sau khi có triệu chứng lâm sàng sẽ là dấu hiệu chỉ điểm sớm cho khả năng bệnh diễn biến sang giai đoạn mạn tính

Chỉ định của các phương pháp điều trị kháng virus thường dựa trên kết quả HBV DNA(+), và giúp đánh giá điều trị. Nồng độ HBV DNA tăng cao trước khi điều trị thường có đáp ứng kém với interferon.



***Lưu đồ diễn tiến của các marker trong viêm gan siêu vi B mạn HbeAg (+)***



***Lưu đồ diễn tiến của các marker trong viêm gan siêu vi B mạn HbeAg (-)***

**2.2.3 Chẩn đoán hình ảnh**

- Siêu âm bụng

- Sinh thiết gan: có thể chỉ định trong một số trường hợp để đánh giá mức độ viêm hoại tử, mức độ xơ hóa gan

- Các chỉ định cận lâm sàng thay thế sinh thiết để đánh giá mức độ viêm hoại tử, mức độ xơ hóa gan: Fibroscan; Fibrotest;...

- CT bụng. MRI bụng để chẩn đoán biến chứng ung thư gan

**2.3 Diễn tiến của VGSV B mạn**

**2.3.1 Giai đoạn dung nạp miễn dịch**

- HBV nhân lên rất mạnh, HBV DNA > 20.000IU/ml (105copies/ml)

- HBeAg (+)

- Không có bằng chứng viêm gan hoạt động: men gan bình thường, tổn

thương mô học của gan rất ít.

**2.3.2 Giai đoạn thải trừ miễn dịch**

- Trong giai đoạn này HBV vẫn nhân lên, HBV DNA > 20.000IU/ml (104copies/ml)

- HBeAg (+),

- Men gan tăng

**2.3.3 Giai đoạn mang virus không hoạt động**

- HBVDNA trong huyết thanh thấp <104copies/ml hay không phát hiện được

- HBeAg âm, anti HBe dương,

- Men gan bình thường, sinh thiết gan không thấy viêm hoại tử.

**2.3.4 Giai đoạn tái kích hoạt (viêm gan mạn HBeAg (-))**

- HBV bị đột biến nhân lên trở lại HBV DNA > 2.000IU/ml (104copies/ml)

- Ức chế miễn dịch gây VGVRB mạn HBeAg (-) và anti HBe(+).

- Men gan tăng trở lại

**3. CHẨN ĐOÁN**

**3.1. Chẩn đoán xác định**

**3.1.1 Dịch tễ:** Mẹ bị VGSVB; tiếp xúc yếu tố nguy cơ,..

**3.1.2. Lâm sàng:** đa số không có triệu chứng

**3.1.3. Cận lâm sàng**

• AST, ALT gia tăng và kéo dài > 6 tháng

• HBsAg (+) và kéo dài > 6 tháng

• IgM anti - HBc (-)

**3.2 Chẩn đoán các thể VGSV B mạn**

**3.2.1 VGSV B mạn không hoạt động**

- HBsAg (+) > 6 tháng

- HBeAg (-), Anti HBe (+)

- HBV DNA < 20.000IU/ml (105copies/ml)

- ALT bình thường kéo dài

- Sinh thiết gan không viêm gan đáng kể, mức độ hoại tử nhẹ hay không có.

**3.2.2 VGSV B mạn hoạt động**

- HBsAg (+) > 6 tháng

- HBeAg (+), Anti HBe (-)

- HBV DNA > 20.000IU/ml (104copies/ml)

- ALT tăng kéo dài

- Sinh thiết gan có viêm gan, hoại tử đáng kể

**3.2.3 Nhiễm VGSV B trong quá khứ đã hồi phục**

- HBsAg (-)

- anti HBc (+) ± anti HBs

***-*** HBV DNA không phát hiện được

- ALT bình thường

**3.2.4 Bùng phát VGSV B:**

- HBV DNA tăng cao trở lại

- ALT tăng cao, có thể tăng từ 5-10 lần trị số bình thường

**3.2.5 Tái kích hoạt VGSV B:** viêm gan hoạt động trở lại ở người nhiễm HBV trong quá khứ đã phục hồi, người mang virus không hoạt động

**Các thể VGSV B mạn**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| HepB | Hep B surface Ag | Hep B surface Ag Ah | Hep B core IgM ab | Hep B core IgG ab | Hep B Ag | Hep B Ab | HBV - DNA |
| Cấp | + | - |  | - | + | - | + |
| Nhiễm quá khứ | - | + | - | + | - | + | - |
| Mạn không hoạt động | + | - | - | +/\_ | - | + | - |
| Mạn hoạt động | + | - | - | +/ | + | - | + |
| Mạn hoạt động HbeAg(\_) | + | - | - | +/\_ | - | + | + |
| Đã chích ngừa | - | + | - | - | - | - | - |

**3.3 Chẩn đoán biến chứng VGSV B mạn**

**3.3.1 Xơ gan (xem bài xơ gan)**

**3.3.2 Ung thư gan (xem bài ung thư gan)**

**4. ĐIỀU TRỊ**

4.1 Chỉ định điều trị kháng virus: Dựa vào sự tăng sinh của siêu vi B, để thuận tiện cho việc điều trị, có thể chia ra làm 2 loại VGSV B mạn: VGSV B mạn tính với HBeAg (+) và VGSV B mạn với HBeAg (-).

Cần đủ 2 tiêu chuẩn sau:

1. Bệnh VGSV B mạn đang tiến triển với ALT (SGPT) > 2 lần trị số cao nhất của giới hạn bình thường.

2. Siêu vi đang tăng sinh được xác định trong 2 trường hợp sau:

+ HBsAg (+), HBeAg(+) và HBV DNA (+) ≥ 105 copies/ml

+ Hoặc HBsAg (+), HBeAg (-) và HBV DNA (+) ≥ 104 copies/ml

**HƯỚNG DẨN ĐIỀU TRỊ CHO BỆNH NHÂN HBeAg(+)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| HBeAg | HBV-DNA | ALT | Điều trị |
| (+) | <20.000 | BT | Không điều trị Theo dõi mỗi 6-12 tháng Xem xét điều trị khi có tổn thương mô học gan |
| (+) | ≥20.000 | BT | Xem xét sinh thiết, đặc biệt > 35-40 tuổi, điều trị nếu có thương tổn mô học gan Trường hợp không sinh thiết theo dõi ALT Với bệnh nhân điều trị, tiếp tục thêm 6-12 tháng sau khi chuyển huyết thanh HBeAg và HBV DnA (-) |
| (+) | ≥20.000 | Cao | Điều trị Với bệnh nhân được điều trị, tiếp tục thêm 6-12 tháng sau khi chuyển huyết thanh và HBV DnA (-) |

**HƯỚNG DẨN ĐIỀU TRỊ CHO BỆNH NHÂN HBeAg(-)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| HBeAg | HBV DNA | ALT | Điều trị |
| (-) | < 2000 | BT | Không điều trị, Theo dõi 6-12 tháng Điều trị cho bệnh nhân có tổn thương mô học |
| (-) | ≥2000 | BT | Xem xét sinh thiết, đặc biệt > 35-40 tuổi, điều trị nếu có thương tổn mô học gan Trường hợp không sinh thiết theo dõi ALT |
| (-) | ≥2000 | Tăng | Điều trị |

**4.2 Các loại thuốc điều trị kháng virus**

4.2.1. Lamivudine: thuốc ức chế virus , ít tác dụng phụ , tuy nhiên kéo dài thời gian điều trị dễ làm virus đột biến, kháng thuốc. Liều dùng 100 mg/ngày

4.2.2. Adefovir Dipivoxil: được công nhận năm 2002. Tỉ lệ kháng Lamivudine gấp 15-20 lần so với Adeíovir; ảnh hưởng chức năng thận. Liều dùng 10 mg/ngày, chú ý giảm liều nếu có tổn thương thận

4.2.3. Entecavir: ức chế sự nhân lên của siêu vi bằng cách ức chế men polymerase , ức chế cả cccDNA . Hiệu quả cả dòng siêu vi B hoang dã và dòng đột biến . Liều dùng 0,5mg/ngày, tuy nhiên nếu bệnh nhân đã thất bại với điều trị Lamivudine , liều dùng khuyên là 1mg/ngày.

4.2.4. TELBIVUDINE: Liều dùng 600 mg/ngày,

4.2.5. TENOFOVIR: là acyclic nucleotide , ức chế men HBV DNA Polymerase, thành phần hóa học gần giống Adefovir, liều dùng 300 mg/ ngày

**4.2.6 INTERFERON (INF) ALPHA**

Tác dụng trực tiếp trên hệ thống miễn dịch , kích thích hoạt động tế bào lympho T . Vì vậy có hiện tượng tăng men ALT tạm thời trong giai đoạn đầu điều trị. HBsAg có thể biến mất trong quá trình điều trị Interferon do phá hủy tế bào độc của gan và làm mất cccDNA

Thường ở những bệnh nhân nồng độ siêu vi thấp , men ALT tăng , có bằng chứng viêm và hoại tử tế bào gan sẽ cho đáp ứng điều trị cao.

Bệnh nhân nam , thời gian bệnh kéo dài, đột biến precore , đồng nhiễm HIV cho đáp ứng điều trị kém.

**4.2.7 Peg- INF Alpha**

Tác dụng trực tiếp trên hệ thống miễn dịch , kích thích hoạt động tế bào lympho T . Vì vậy có hiện tượng tăng men ALT tạm thời trong giai đoạn đầu điều trị.

HBsAg có thể biến mất trong quá trình điều trị

**4.3 Phác đồ điều trị kháng virus**

**4.3.1 Bệnh nhân mới chưa điều trị bằng các thuốc chống siêu vi B:**

Thuốc : có thể chọn một trong 2 nhóm thuốc:

- thuốc uống gồm tenofovir (TDF) hoặc entecavir (ENT)

- thuốc chích (peg)-interferon alfa 2a

**Liều dùng:**

- TDF: 300 mg/ngày (uống), ENT: 0,5 mg/ngày (uống trên trước bữa ăn trên 1h hoặc trên 2h sau khi ăn),

- Peg-IFN alfa 2a 180 mcg/tuần, tiêm dưới da (bụng), trong 48 tuần. Ưu tiên dùng nhóm thuốc này ở phụ nữ trẻ muốn có con, nồng độ HBV DNA < 107copies/ml, hoặc theo yêu cầu của bệnh nhân.

**Thời gian điều trị:**

- Thuốc uống

VGSV B mạn tính có HBeAg (+): dùng kéo dài, chỉ xem xét ngưng thuốc khi HBV DNA < 15 IU/ml & có sự chuyển đổi huyết thanh (HBeAg dương tính trở thành âm tính, xuất hiện anti-HBe dương tính), dùng tiếp tục thêm 6-12 tháng nữa

VGSV B mạn tính có HBeAg (-): thời gian điều trị khó xác định vì ngưng thuốc rất dễ bị tái phát, có thể kéo dài đến khi mất HBsAg và xuất hiện Anti-HBs

- Thuốc chích: 12 tháng

**4.3.2 Bệnh nhân đã điều trị thuốc kháng virus lamivudine (LAM) 100 mg/ngày và/hoặc adefovir (ADV) 10 mg/ngày, không đáp ứng** (sau 6 tháng dùng LAM nồng độ HBV DNA > 103 copies/ml hoặc sau 1 năm dùng ADV có nồng độ HBV DNA > 106 copies/ml, hoặc không thay đổi) hoặc nồng độ HBV DNA tăng > 10 lần so với lần trước (cách nhau 3-6 tháng): có thể chuyển sang LAM + TDF.

**4.3.3 VGSV B biến chứng xơ gan còn bù,** nếu ALT tăng và nồng độ HBV DNA trên ngưỡng phát hiện, có thể dùng thuốc uống hoặc thuốc tiêm. Trong trường hợp dùng Interferon alfa cổ điển, có thể sử dụng 5 MIU/ngày hoặc 10MIU/lần, 3 lần/tuần, tiêmdưới da từ 6-12 tháng.

**4.3.4 VGSV B mạn tính biến chứng xơ gan mất bù**, chống chỉ định sử dụng interferon/peg-interferon. Nên dùng TDF, ENT hoặc LAM + ADV.

**4.3.5 VGSV B mạn có chỉ định dung corticoid kéo dài, hóa trị hay độc tế bào**: bắt đầu trị liệu kháng virus trước khi dùng corticoid, hóa trị hay độc tế bào 01 tháng và tiếp tục duy trì điều trị kháng virus

- Đối với bệnh nhân có nồng độ HBV DNA < 2000 IU/mL tiếp tục điều trị kháng virus & chỉ đánh giá lại để ngừng điều trị virus 6 tháng sau ngưng corticoid, hóa trị hay độc tế bào

- Đối với những bệnh nhân có nồng độ HBV DNA > 2000 IU/mL tiếp tục điều trị kháng virus như trường hợp viêm gan siêu vi B mạn hoạt động thông thường

**4.3.6 Trẻ em <12 tuổi:** nên dùng lamivudine 3 mg/kg/ngày, không vượt quá 100mg/ngày hoặc interferon alfa 2a 6MIU/m2 (không vượt quá 10 MIU/ lần), 3 lần/tuần.

**4.3.7 Tiền sử gia đình liên quan đến HCC:** Trường hợp ALT trong khoảng 1-2 X ULN, nồng độ HBV DNA cao (> 106 copies/ml), có tiền sử gia đình liên quan đến HCC, nếu bệnh nhân chấp nhận và tuân thủ điều trị lâu dài, cần cân nhắc điều trị thuốc kháng virus cho bệnh nhân. Nên xem xét sinh thiết gan, hoặc Fibroscan, hoặc các xét nghiệm đánh giá mức độ xơ hóa để quyết định điều trị.

**4.3.8 Phụ nữ VGSV B đang được điều trị bằng thuốc uống và có thai**: nên tiếp tục các thuốc nhóm B trong bảng phân loại của FDA (như tenofovir).

Thận trọng và không khuyến cáo dùng tiếp lamivudine, adefovir, entecavir (nằm trong bảng C của FDA).

Chống chỉ định dùng interferon/peginterferon cho phụ nữ có thai.

**4.4 Điều trị hỗ trợ**

**4.4.1 Chế độ ăn uống, nghỉ ngơi**

Bên cạnh điều trị đặc hiệu, khuyên bệnh nhân nên sắp xếp công việc để nghỉ ngơi, tránh lao động nặng, hạn chế các thuốc gây hại cho gan, không uống rượu bia. Đối với bệnh nhân có nồng độ ferritin trong huyết thanh cao nên giảm các thức ăn có chất sắt (thịt bò, đồ biển, rau muống, rau dền, các loại cải xanh...).

**4.4.2 Các loại thuốc hỗ trợ gan**

- Thuốc hổ trợ gan, hạ men gan: BDD, Silimarin, Arginin

- Thuốc điều hoà miễn dịch: Thymosin alpha 1

**4.5 Điểm kết của điều trị**

Giảm HBV DNA xuống một mức thấp dưới mức phát hiện của xét nghiệm real- time PCR (10- 15IU/ ml), là mức ức chế virus sẽ đem lại sự thuyên giảm các giá trị sinh hóa, sự cải thiện mô học và ngăn ngừa các biến chứng.

Việc giảm HBV DNA được duy trì ở giới hạn không phát hiện được là cần thiết để giảm nguy cơ đề kháng với những những thuốc kháng siêu vi & làm tăng cơ hội đảo ngược huyết thanh HBe ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính và gia tăng khả năng mất HBsAg ở những người có HBeAg dương tính và âm tính. Ở những bệnh nhân HBsAg dương tính và HBeAg âm tính, thời điểm lý tưởng kết thúc điều trị là mất HBsAg có hay không có sự đảo ngược huyết thanh đối với anti-HBs.

Ở những bệnh nhân HBeAg dương tính, thời điểm lý tưởng kết thúc điều trị là đảo ngược huyết thanh HBe

Ở những bệnh nhân HBeAg dương tính mà không đạt được đảo ngược huyết thanh, và ở những bệnh nhân HBeAg âm tính, giá trị HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện được duy trì bằng điều trị với thuốc kháng virus kéo dài liên tục

**4.6 Theo dõi điều trị**

**4.6.1 Các triệu chứng lâm sàng.**

**4.6.2 Xét nghiệm:**

- aminotransferases,

- creatinine,

- HBsAg, HBeAg, anti - HBe, mỗi 3 tháng.

- HBV DNA mỗi 6 tháng / lần.

**4.6.3 Đánh giá đáp ứng & kháng thuốc Đối với điều trị interferon alpha:**

- Không đáp ứng ngay từ đầu được xác định khi giảm ít hơn 1 log10 IU/ ml tại thời điểm 3 tháng sau điều trị.

- Đáp ứng virus được xác định khi nồng độ HBV DNA thấp hơn 2000 IU/ ml tại thời điểm 24 tuần sau điều trị.

- Đáp ứng huyết thanh được xác định bởi sự đảo ngược huyết thanh HBe ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính.

Đối với điều trị thuốc kháng virus uống

- Không đáp ứng ngay từ đầu được xác định khi giảm ít hơn 1 log10 IU/ ml tại thời điểm 3 tháng sau điều trị.

- Đáp ứng virus được xác định khi HBV DNA không phát hiện được bởi xét nghiệm real- time PCR 48 tuần sau điều trị.

- Đáp ứng virus học một phần được xác định khi việc giảm HBV DNA nhiều hơn 1 log10 IU/ ml nhưng HBV DNA vẫn được phát hiện bằng xét nghiệm real- time PCR.

***-*** Sự bùng phát virus được xác định khi có một sự gia tăng giá trị HBV DNA hơn 1 log10 IU/ ml so với giá trị thấp nhất của HBV DNA trong quá trình điều trị; nó thường đi trước đối với sự bùng phát của sinh hóa, mà đặc trưng là sự gia tăng giá trị ALT.

|  |  |
| --- | --- |
| Bùng phát virus | Tăng nồng độ HBV-DNA > 1log so với lúc thấp nhất của đáp ứng với điều trị Tăng nồng độ HBV-DNA trong huyết thanh trên mức điều trị sau khi đã có đáp ứng với điều trị |
| Bùng phát sinh hóa | Tăng ALT quá giới hạn trên của ngưỡng bình thường sau khi đã bình thường hóa trong quá trình điều trị |
| Thất bại điều trị tiên phát | Không giảm HBV DNA quá 1 log sau 6 tháng điều trị |
| Kháng chéo | Đột biến kháng quá 1 thuốc trên in vitro |