

BỆNH VIÊM GAN VI RÚT E

Phạm Văn Đức¹, Trần Xuân Chương¹.

Vi rút viêm gan E (HEV) là một trong những nguyên nhân phổ biến gây viêm gan virus cấp nhưng ít được chẩn đoán. HEV có kích thước nhỏ, không có vỏ ngoài, sợi đơn RNA thuộc chi Hepevirus, họ Hepeviridae và có bốn kiểu gen có thể gây nhiễm trùng cho người. *Dịch tễ:* nhiễm HEV phân bố trên toàn cầu, với tỉ lệ kiểu gen lưu hành khác nhau giữa các khu vực địa lý, tỉ lệ lưu hành HEV ở các nước đang phát triển (kiểu gen 1,2) cao hơn các nước phát triển (kiểu gen 3,4). HEV có thể lây qua đường tiêu hóa, hiếm hơn là qua đường máu và lây truyền từ mẹ sang con. *Biểu hiện lâm sàng:* phần lớn viêm gan E cấp có biểu hiện nhẹ và tự giới hạn ở người có miễn dịch bình thường. Tuy nhiên, những bệnh nhân có cơ địa đặc biệt (phụ nữ có thai, có bệnh gan từ trước, suy giảm miễn dịch) có thể bị các biến chứng như suy gan cấp, viêm gan ứ mật hoặc viêm gan E mạn. *Chẩn đoán:* chẩn đoán nhiễm HEV cấp thường dựa vào sự phát hiện kháng thể anti - HEV IgM trong huyết thanh và sự gia tăng hiệu giá kháng thể anti - HEV IgG (tăng hơn 5 lần sau hơn hai tuần) hoặc phát hiện HEV - RNA trong huyết thanh hoặc trong phân. Nhiễm HEV mạn là sự phát hiện HEV - RNA trong huyết thanh hoặc phân trong thời gian trên 6 tháng. *Điều trị:* điều trị nhiễm HEV cấp chủ yếu là điều trị hỗ trợ. Điều trị viêm gan E mạn bao gồm giảm liều liệu pháp ức chế miễn dịch và/hoặc điều trị bằng thuốc kháng virus. *Dự phòng:* sử dụng nước sạch, tránh ăn thịt động vật chưa được nấu chín. Vắc xin phòng HEV đã được phát triển và cấp phép ở Trung Quốc, đã cho thấy hiệu quả cao trong việc dự phòng nhiễm HEV.

Từ khóa: HEV, viêm gan E.

GIỚI THIỆU

Vi rút viêm gan E (Hepatitis E Virus - HEV) là một trong những nguyên nhân phổ biến gây viêm gan virus cấp, nhưng ít được chẩn đoán. Nhiễm HEV có sự phân bố toàn cầu, với sự khác nhau về đường lây và biểu hiện lâm sàng giữa các khu vực phát triển và đang phát triển do sự khác biệt về kiểu gen lưu hành^[1].

TÁC NHÂN GÂY BỆNH

Vi rút viêm gan E (HEV) có kích thước nhỏ, có dạng hình khối 20 mặt (icosahedral), không có vỏ ngoài, sợi đơn RNA. Vi rút có đường kính khoảng 27 đến 34 nm. Nó đã được phân loại là thành viên duy nhất của chi *Hepevirus* thuộc họ *Hepeviridae*.

Kiểu gen: phân tích di truyền cho thấy HEV có ít nhất năm kiểu gen, nhưng chỉ có bốn kiểu gen có liên quan đến nhiễm trùng ở người. Kiểu gen 1 và 2 chỉ được tìm thấy ở người, kiểu gen 3 và 4 gây nhiễm trùng ở người và một số động vật (bao gồm lợn, lợn rừng và hươu...).

DỊCH TỄ HỌC

Sự phân bố

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ước tính rằng HEV gây ra khoảng 20,1 triệu ca nhiễm mới hàng năm. Trong đó, 3,4 triệu ca có biểu hiện lâm sàng, 70.000 ca tử vong và 3.000 trường hợp thai chết lưu hàng năm^[7].

Tỷ lệ lưu hành của kháng thể HEV ở các nước đang phát triển cao hơn so với các nước phát triển (10 - 70% so với 1 - 21%). Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là ở châu Á và châu Phi, nơi có các vụ dịch HEV liên quan đến việc sử dụng nước uống bị ô nhiễm.

⁽¹⁾Trường Đại học Y - Dược Huế.

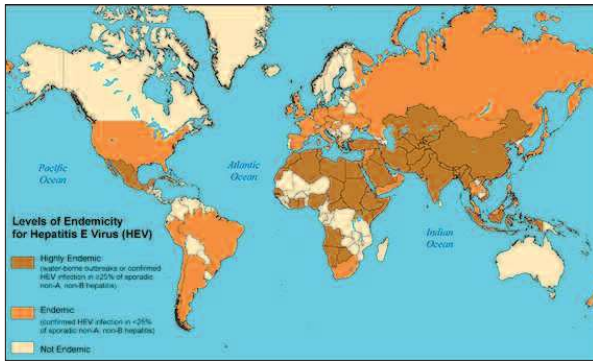
Ngày nhận bài: 01/4/2020.

Ngày phân biện xong: 15/6/2020.

Ngày duyệt đăng: 26/8/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Trần Xuân Chương, Bộ môn Truyền nhiễm, Trường Đại học Y - Dược Huế

Điện thoại: 0914 050703. E-mail: txchuong@huemed-univ.edu.vn



Có sự khác nhau về kiểu gen HEV lưu hành ở các khu vực địa lý:

Kiểu gen 1 và 2 đã được báo cáo chủ yếu ở Châu Á, Ấn Độ và Bắc Phi.

Kiểu gen 2 đã được xác định ở Mexico và Tây Phi.

Kiểu gen 3 phổ biến ở các nước phát triển (các nước phương Tây, Bắc Mỹ...).

Kiểu gen 4 đã được phát hiện ở một số nước châu Á và châu Âu (Trung Quốc, Đài Loan, Nhật Bản...)^[2].

Đường lây: HEV có thể lây qua đường tiêu hóa, qua đường máu và lây truyền từ mẹ sang con.

Đường tiêu hóa: Vì rút viêm gan E chủ yếu lây qua đường phân-miệng. Nguồn lây HEV phổ biến nhất là nước uống bị nhiễm phân. Ở các nước đang phát triển, nhiễm HEV kiểu gen 1 và 2 do sử dụng nước uống bị nhiễm phân người hoặc động vật nhiễm Vi rút.

Ở các nước phát triển, nhiễm HEV kiểu 3 và 4 do tiêu thụ thịt lợn hoặc thịt thú rừng chưa được nấu hoặc nấu chưa chín. Tiêu thụ các loài thủy sản có vỏ là một yếu tố nguy cơ trong các vụ dịch được mô tả gần đây trên các tàu du lịch.

Đường máu, chủ yếu do Truyền máu: HEV có thể lây qua đường máu, đặc biệt, ở các khu vực có dịch lưu hành. Trong một nghiên cứu ở Anh năm 2014, đánh giá tỉ lệ nhiễm và đường lây của HEV trong 225.000 mẫu máu hiến, 79 mẫu có RNA - HEV kiểu gen 3 dương tính. Những mẫu máu hiến này đã được sử dụng để chuẩn bị 129 chế phẩm máu và 62 chế phẩm đã được truyền. Khi xét nghiệm theo dõi 43 người nhận, có 18 (42%) nhiễm HEV đã được phát hiện.

Lây truyền từ mẹ sang con, lây truyền chu sinh: có ít dữ liệu về sự truyền HEV từ các bà mẹ bị nhiễm sang trẻ sơ sinh. Nhiều ca bệnh cho thấy nhiễm HEV có thể truyền

từ mẹ sang trẻ sơ sinh với tỷ lệ mắc và tử vong chu sinh đáng kể. **Lây truyền qua sữa mẹ:** không rõ liệu cho con bú có phải là đường lây HEV hay không. Trong một báo cáo ca bệnh, HEV được phân lập trong sữa mẹ trong giai đoạn nhiễm HEV cấp. Nồng độ HEV trong sữa mẹ và huyết thanh tương đương nhau. Từ báo cáo trên cho thấy việc cho con bú có thể là đường lây truyền HEV tiềm ẩn từ mẹ sang con. Vì vậy, ở những phụ nữ bị nhiễm HEV nên được xem xét việc ngừng cho con bú sữa mẹ cho đến khi có thêm dữ liệu^[3].

VIÊM GAN E CẤP

Đặc điểm lâm sàng: thời gian ủ bệnh từ 15 đến 60 ngày (trung bình 40 ngày). Phần lớn bệnh nhân nhiễm HEV cấp không có triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ. Ở những bệnh nhân có triệu chứng, vàng da thường đi kèm với khó chịu, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, sốt và gan lớn. Các triệu chứng ít phổ biến khác bao gồm tiêu chảy, đau khớp, ngứa và nổi ban mề đay.

Ngoài ra, nhiều bệnh nhân đôi khi có các biểu hiện ngoài gan, bao gồm:

- Bất thường về huyết học bao gồm giảm tiểu cầu, tan máu và thiếu máu bất sản
- Tổn thương thận: Chức năng thận suy giảm đã được ghi nhận trong cả nhiễm HEV cấp và mạn. Cũng như các loại virus gan khác, nhiễm trùng HEV kiểu gen 1 và 3 có thể gây ra bệnh lý cầu thận.
- Viêm tụy cấp
- Viêm tụy cấp
- Các biểu hiện thần kinh bao gồm:
 - Viêm tủy cắt ngang cấp tính.
 - Viêm não màng não cấp tính.
 - Viêm màng não vô khuẩn.
 - Bệnh teo cơ thần kinh.
 - Giả u não.
 - Hội chứng Bilateral pyramidal.
 - Hội chứng Guillain - Barre.
 - Liệt dây thần kinh sọ.
 - Bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Biến chứng: phần lớn viêm gan E cấp có biểu hiện nhẹ và tự giới hạn. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân có thể bị các biến chứng như suy gan cấp, viêm gan ứ mật hoặc viêm gan E mạn tính.

Suy gan cấp: một tỷ lệ nhỏ (0,5 đến 4%) người nhiễm HEV có biểu hiện suy gan cấp. Suy gan cấp thường xảy ra ở phụ nữ mang thai, những người suy dinh dưỡng hoặc có bệnh gan từ trước. Suy gan cấp được đặc trưng bởi bệnh não gan, enzyme aminotransferase tăng cao (thường kèm tăng nồng độ bilirubin và phosphatase kiềm) và suy chức năng tổng hợp tế bào gan (INR $\geq 1,5$). Suy gan cấp có tỷ lệ tử vong cao nếu không được chăm sóc hỗ trợ tích cực và ghép gan, tỷ lệ tử vong chung là 0,5 đến 3%.

Viêm gan ứ mật: ứ mật kéo dài, đặc trưng bởi giai đoạn vàng da kéo dài (kéo dài >3 tháng), đã được mô tả ở 60% bệnh nhân viêm gan E cấp. Bệnh nhân có thể không có triệu chứng hoặc có triệu chứng ngứa do ứ mật. Thông thường, viêm gan ứ mật tự khỏi trong vài tuần đến vài tháng mà không để lại di chứng.

Viêm gan E mạn: nhiễm HEV mạn được xác định bởi sự tồn tại của HEV - RNA trong huyết thanh hoặc trong phân trên sáu tháng. Nhiễm HEV mạn chỉ xảy ra ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch (sau ghép tạng hoặc ghép tủy xương), bệnh nhân bị bệnh máu ác tính, nhiễm HIV hoặc các bệnh nhân cần dùng thuốc ức chế miễn dịch liều cao. Nhiễm HEV mạn hầu hết chỉ liên quan đến kiểu gen 3. Cũng như các bệnh nhân viêm gan vi rút mạn khác, các triệu chứng thường không đặc hiệu cho đến khi tiến triển thành xơ gan mất bù. Bệnh nhân viêm gan E mạn có sự tăng nồng độ aminotransferase dai dẳng, có thể phát hiện HEV - RNA trong huyết thanh và kết quả mô bệnh học tương ứng với viêm gan vi rút mạn tính.

NHIỄM HEV Ở NHỮNG BỆNH NHÂN CÓ CƠ ĐỊA ĐẶC BIỆT

Phụ nữ mang thai: Nhiễm HEV trong ba tháng cuối thai kỳ, đặc biệt là với kiểu gen 1, có thể dẫn đến suy gan tối cấp và tử vong mẹ (15 - 25%). Cơ chế làm tăng tỉ lệ tử vong ở phụ nữ mang thai nhiễm HEV vẫn chưa rõ. Có thể là sự tương tác của các thay đổi nội tiết tố và miễn dịch trong thai kỳ, cùng với tải lượng HEV cao, khiến phụ nữ mang thai dễ bị tổn thương hơn. Khi mang thai có sự dung nạp miễn dịch của mẹ đối với thai nhi do sự ức chế miễn dịch qua trung gian tế bào. Hoạt động của tế bào lympho T bị giảm. Vì vậy, phụ nữ mang thai dễ bị nhiễm vi rút hơn. Khi mang thai, nồng độ progesterone, estrogen và gonadotropin màng đệm tăng lên khi thai kỳ tiến triển. Những hormone này đóng một vai trò đáng kể trong việc thay đổi sự điều hòa miễn dịch và tăng sự nhân lên của

vi rút. Nhiễm HEV khi mang thai có nguy cơ cao lây HEV từ mẹ sang thai nhi. Tăng nguy cơ sẩy thai, thai chết lưu và tử vong sơ sinh^[5].

Có bệnh gan từ trước hoặc suy dinh dưỡng: nhiễm HEV có thể dẫn đến bệnh gan mất bù và tiên lượng xấu ở những bệnh nhân có bệnh gan từ trước (đợt cấp trên nền bệnh gan mạn) và ở những người bị suy dinh dưỡng.

Người ghép tạng, nhiễm HIV, bệnh máu ác tính: phần lớn các trường hợp nhiễm HEV mạn được chẩn đoán ở bệnh nhân ghép tạng, một số trường hợp nhiễm HEV mạn cũng được quan sát ở những bệnh nhân nhiễm HIV và bệnh nhân huyết học được điều trị bằng hóa trị liệu chống ung thư. Tất cả các trường hợp nhiễm HEV mạn được quan sát nhiễm HEV kiểu gen 3.

Trong một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm bao gồm 85 người nhận ghép tạng, tỷ lệ nhiễm HEV mạn sau nhiễm HEV cấp là khoảng 70%. Trong một nghiên cứu thuần tập tương lai của 700 người ghép tạng, 34 (%) đã nhiễm HEV. Trong đó, có 47% phát triển thành nhiễm HEV mạn.

CẬN LÂM SÀNG

Xét nghiệm sinh hóa: nồng độ bilirubin, enzyme AST, ALT trong huyết thanh tăng cao. Các triệu chứng lâm sàng tương ứng với sự tăng cao của nồng độ ALT huyết thanh, có thể tăng lên hàng ngàn U/L và trở lại bình thường trong giai đoạn hồi phục. Các bất thường xét nghiệm sinh hóa thường xảy ra trong vòng một đến sáu tuần sau khởi bệnh.

Xét nghiệm Vi rút học

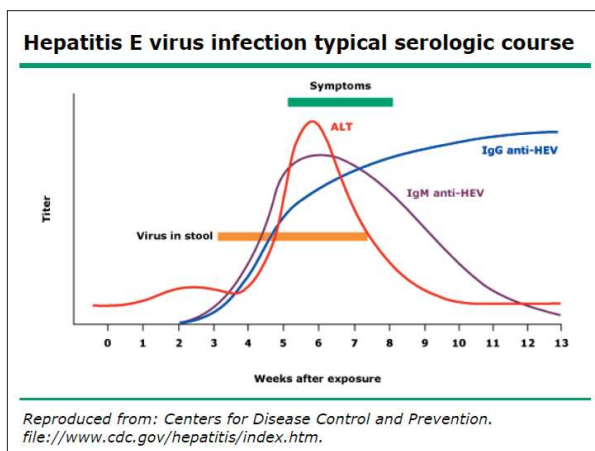
Xét nghiệm huyết thanh

Anti - HEV IgM xuất hiện trong giai đoạn đầu của bệnh và biến mất nhanh sau bốn đến sáu tháng. Anti - HEV IgG xuất hiện ngay sau IgM xuất hiện, nồng độ đạt đỉnh khoảng 4 tuần sau khi xuất hiện triệu chứng và được duy trì ở mức cao trong hơn 1 năm. Chưa rõ anti-HEV IgG tồn tại bao lâu. Trong một báo cáo, kháng thể được phát hiện 14 năm sau giai đoạn cấp tính của bệnh, tuy nhiên không thể loại trừ tác dụng tăng cường miễn dịch do tái nhiễm. Trong các nghiên cứu khác, hiệu giá kháng thể IgG giảm nhanh chóng nhưng có thể phát hiện được từ 14 đến 20 tháng sau khi bị nhiễm HEV cấp.

Xét nghiệm HEV - RNA

HEV - RNA có thể được phát hiện trong máu và phân từ 2 đến 6 tuần sau nhiễm virus và trước khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng. Đối với những bệnh nhân nhiễm

HEV cấp, HEV - RNA có thể được phát hiện trong máu trong 3 đến 6 tuần và trong phân trong 4 đến 6 tuần. Đối với bệnh nhân nhiễm virus mạn, HEV - RNA có thể tồn tại trong máu và trong phân nhiều năm.



Mô học

Đặc điểm hình thái của viêm gan E được ghi nhận với sự ứ mật và viêm gan virus cấp. Các hình thái ứ mật được đặc trưng bởi ứ mật trong các vi quản mật. Các biểu hiện mô học khác bao gồm hoại tử khu trú, thoái hóa acid của tế bào gan. Trong các trường hợp tử vong có sự hiện diện của hoại tử tế bào gan rầm rộ. Ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, sự phát triển của viêm gan mạn tính dẫn đến viêm và xơ hóa tiến triển, có thể dẫn đến xơ gan. Ở những bệnh nhân ghép tạng, quá trình này có thể bị nhầm lẫn với sự đào thải tạng ghép.

CHẨN ĐOÁN

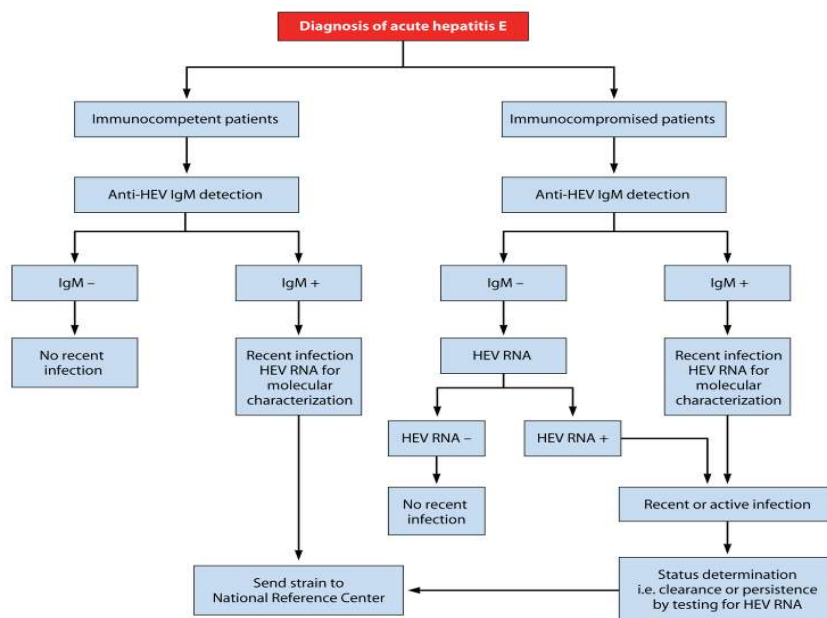
Chẩn đoán nhiễm HEV nên được xem xét ở những bệnh nhân viêm gan cấp hoặc mạn chưa xác định được nguyên nhân. Điều đặc biệt quan trọng là chẩn đoán nhiễm HEV nên được xem xét trong các nhóm có nguy cơ phát triển tổn thương gan tiến triển nhanh, như phụ nữ mang thai, bệnh nhân mắc các bệnh gan, người ghép tạng và những người mắc bệnh máu ác tính.

Do các trường hợp viêm gan E không thể phân biệt được về mặt lâm sàng với các loại viêm gan Vi rút khác, chẩn đoán chỉ có thể được xác nhận bằng cách kiểm tra sự hiện diện của kháng thể anti - HEV hoặc HEV - RNA.

Nhiễm HEV cấp: phương pháp xét nghiệm ban đầu là tìm kháng thể anti-HEV IgM trong huyết thanh. Sự hiện diện của kháng thể anti-HEV IgM gợi ý sự nhiễm HEV trong thời gian gần đây.

Nếu xét nghiệm ban đầu là dương tính, xét nghiệm xác định nên được thực hiện do không có phương pháp EIA nào đạt được độ đặc hiệu cao. Xét nghiệm xác định bao gồm bằng chứng của sự gia tăng hiệu giá kháng thể anti - HEV IgG (tăng hơn 5 lần sau hơn hai tuần) hoặc phát hiện HEV RNA trong huyết thanh hoặc trong phân.

Nếu xét nghiệm tìm anti - HEV ban đầu âm tính những vẫn có sự nghi ngờ cao về nhiễm HEV thì nên làm xét nghiệm HEV - RNA. Việc sử dụng xét nghiệm HEV - RNA đặc biệt quan trọng trong đối với những người suy giảm miễn dịch nghi ngờ nhiễm HEV, do đáp ứng miễn dịch bị suy giảm ở những người này nên xét nghiệm tìm kháng thể có tỉ lệ âm tính giả cao.



<https://cmr.asm.org>

Nhiễm HEV mạn: ở những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm HEV mạn, phát hiện HEV - RNA trong huyết thanh là cơ sở chính của chẩn đoán. Nhiễm HEV mạn được xác định khi phát hiện HEV - RNA trong huyết thanh hoặc phân trong thời gian trên 6 tháng.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị viêm gan E phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch của bệnh nhân và giai đoạn bệnh (cấp hay mạn)

Viêm gan E cấp: đối với hầu hết bệnh nhân, điều trị nhiễm HEV cấp chủ yếu là điều trị hỗ trợ, vì bệnh thường có biểu hiện nhẹ và tự giới hạn ở những bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường. Tuy nhiên, những bệnh nhân nhiễm HEV cấp có suy gan tối cấp cần được chăm sóc hỗ trợ tích cực và có thể phải ghép gan.

Vai trò của việc điều trị thuốc kháng vi rút đối với bệnh nhân nhiễm HEV cấp ở người suy giảm miễn dịch chưa được xác minh. Ribavirin không được sử dụng ở phụ nữ mang thai vì nó là một tác nhân gây quái thai.

Viêm gan E mạn: nhiễm HEV mạn rất hiếm gặp, chỉ xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Việc điều trị viêm gan E mạn liên quan đến việc giảm liều liệu pháp ức chế miễn dịch và, hoặc điều trị bằng thuốc kháng vi rút. Mục tiêu của điều trị là loại bỏ HEV RNA, bằng cách đạt được đáp ứng vi rút bền vững (SVR). SVR được định nghĩa là sự không phát hiện được HEV RNA bằng xét nghiệm PCR 12 tuần sau khi ngừng điều trị. Bệnh nhân đạt SVR được coi là khỏi bệnh. Tuy nhiên, bệnh nhân vẫn có nguy cơ tái nhiễm^[3,4].

Giảm ức chế miễn dịch: giảm liều pháp ức chế miễn dịch là bước đầu tiên trong điều trị nhiễm HEV mạn. Không có dữ liệu rõ ràng để hướng dẫn cách giảm liều pháp ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, đối với những người nhận ghép tạng đặc, nếu có thể, tacrolimus thường được giảm đầu tiên, vì có mối liên quan của nhiễm trùng mạn với tacrolimus.

Sự thải trừ HEV đã được báo cáo sau khi giảm hoặc ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch. Trong một nghiên cứu hồi cứu đã đánh giá 85 người được ghép tạng đặc có nhiễm HEV mạn, giảm liều pháp ức chế miễn dịch dẫn đến thải trừ vi rút ở khoảng 30% bệnh nhân.

Điều trị bằng thuốc kháng vi rút: liệu pháp kháng vi rút nhằm điều trị kiểu gen 3, vì nhiễm HEV mạn thường ở những bệnh nhân có vi rút mang kiểu gen này.

Điều trị bằng thuốc kháng virus nếu liệu pháp ức chế miễn dịch không thể giảm liều hoặc mặc dù đã giảm liều liệu pháp ức chế miễn dịch trong 12 tuần những HEV - RNA vẫn tồn tại kéo dài. Đơn trị liệu với ribavirin. Liều ribavirin 600 - 1000mg/ngày, chia 2 lần, trong 12 tuần. Theo dõi độc tính và đánh giá đáp ứng điều trị.

Trong một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm trên 59 người ghép tạng đặc bị nhiễm HEV mạn đã điều trị với ribavirin (liều trung bình 600 mg mỗi ngày) trong thời gian trung bình ba tháng, sự thải trừ HEV được quan sát thấy ở 56 bệnh nhân (95%) và đạt đáp ứng vi rút bền vững (SVR) đã được quan sát thấy ở 46 bệnh nhân (78%). Thiếu máu là tác dụng phụ phổ biến nhất và cần giảm liều ribavirin, sử dụng erythropoietin và truyền máu với tỉ lệ tương ứng là 29%, 54% và 12%^[2,4].

Theo dõi độc tính: các xét nghiệm cận lâm sàng được đảm bảo theo dõi liên tục trong và sau khi điều trị HEV để theo dõi độc tính của thuốc. Các xét nghiệm cơ bản như: công thức máu, creatinine cùng mức lọc cầu thận ước tính, transaminase và nồng độ bilirubin ở tuần điều trị thứ 4. Sau đó kiểm tra công thức máu ở tuần 8 và 12 để đánh giá tình trạng thiếu máu liên quan đến ribavirin. Đối với những bệnh nhân bị thiếu máu, có thể điều chỉnh liều ribavirin dựa trên mức độ thiếu máu và các bệnh kèm.

Ribavirin không được sử dụng ở phụ nữ mang thai vì nó là một tác nhân gây quái thai mạnh. Vì vậy, đối với phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ dùng ribavirin, việc đánh giá sử dụng các biện pháp tránh thai và các xét nghiệm thử thai nên được thực hiện trong và sáu tháng sau khi điều trị. Nam giới điều trị với ribavirin nên được tư vấn về sử dụng các biện pháp tránh thai khi quan hệ tình dục với phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ trong và sáu tháng sau khi điều trị.

Đánh giá đáp ứng với điều trị bằng thuốc kháng vi rút

Kiểm tra HEV - RNA trong phân và huyết thanh ở tuần thứ 12. Việc kiểm tra cả huyết thanh và phân vì sự tồn tại của HEV - RNA trong phân khi kết thúc điều trị có liên quan đến sự tái phát của HEV sau khi ngừng ribavirin, ngay cả khi HEV - RNA huyết thanh không có.

Cách tiếp cận điều trị tiếp theo phụ thuộc vào đáp ứng vi rút:

a) HEV - RNA dưới ngưỡng phát hiện sau liệu trình điều trị ban đầu

Ribavirin có thể được ngưng nếu HEV - RNA âm tính trong huyết thanh và phân ở tuần thứ 12 của điều trị. Sau đó lặp lại xét nghiệm HEV - RNA trong máu và phân ở tuần thứ 12 sau khi ngừng điều trị để xác định xem có đạt đáp ứng vi rút bền vững không.

Nếu bệnh nhân có HEV - RNA có thể phát hiện trong máu hoặc phân sau khi đáp ứng với liệu trình điều trị 12 tuần ban đầu, nên bắt đầu điều trị bằng ribavirin trong 24 tuần. Xét nghiệm HEV - RNA nên được thực hiện khi kết thúc điều trị và nếu âm tính thì làm lại sau 12 tuần.

Trong nghiên cứu đa trung tâm đã đánh giá 59 người được ghép tạng đặc, 6 trong số 10 bệnh nhân tái phát HEV sau liệu trình điều trị ribavirin ban đầu đã được điều trị lại trong thời gian dài hơn và 4 bệnh nhân đạt SVR.

b) HEV - RNA vẫn được phát hiện sau liệu trình điều trị ban đầu

Nếu HEV có thể phát hiện được trong huyết thanh hoặc phân ở tuần 12 của điều trị, điều trị ribavirin nên được kéo dài thêm 12 tuần. Xét nghiệm theo dõi HEV - RNA trong huyết thanh và phân nên được thực hiện khi kết thúc điều trị và nếu HEV - RNA âm tính, xét nghiệm phải được lặp lại 12 tuần sau đó.

Một nghiên cứu cho thấy rằng việc giảm HEV - RNA hơn 0,5 log copies/ml trong tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị bằng ribavirin có thể dự đoán được bệnh nhân sẽ đạt SVR. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu tiếp theo để

xác định xem có nên sử dụng đáp ứng sớm để hướng dẫn thời gian điều trị hay không.

c) Thất bại điều trị

Bệnh nhân không đạt được SVR nên tiếp tục được theo dõi các dấu hiệu tiến triển của bệnh gan. Không có liệu pháp kháng vi rút thay thế nào được xác minh có bằng chứng về tính hiệu quả trong trường hợp này.

DỰ PHÒNG

Các biện pháp chung: nhiễm HEV kiểu gen 1 và 2 có thể được ngăn chặn bằng cách cung cấp nước uống sạch và cải thiện cơ sở vệ sinh ở các nước đang phát triển. Nhiễm HEV kiểu gen 3 và 4 có thể được ngăn ngừa bằng cách tránh ăn thịt chưa được nấu chín. Đặc biệt, các sản phẩm thịt lợn. HEV bị bất hoạt hoàn toàn khi được làm nóng trên 70°C. Khách du lịch đến các vùng có HEV là dịch địa phương nên tuân theo các biện pháp phòng ngừa chung được sử dụng để phòng ngừa tiêu chảy của khách du lịch. Điều này bao gồm tránh sử dụng nước không sạch, thực phẩm từ những người bán hàng rong, hải sản sống hoặc nấu chưa chín và rau sống.

Vắc xin: Vắc xin tái tổ hợp đã chứng minh hiệu quả cao trong việc dự phòng HEV. Trong một nghiên cứu ở Trung Quốc, cho thấy vắc xin HEV 239, Hecolin® có hiệu quả cao chống lại HEV đối với những người trong độ tuổi từ 16 đến 65 được tiêm ba liều vắc xin (0, 1 và 6 tháng). Vắc xin này đã được cấp phép ở Trung Quốc^[7].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2014), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan vi rút E.

2. CDC (2019), Hepatitis E Questions and Answers for Health Professionals, <https://www.cdc.gov/hepatitis/hev/hevfaq.htm>.

3. Kenneth E Sherman, MD, PhD (2019), Hepatitis E virus infection, <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-e-virus-infection>.

4. Nassim Kamar, Harry R. Dalton, Florence Abravanel, Jacques Izopet (2014), Hepatitis E Virus Infection, journals.asm.org, January 2014 Volume 27 Number 1.

5. Shahnaz A. Chaudhry, Natasha Verma and Gideon Koren (2015), Hepatitis E infection during pregnancy, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501603/>.

6. Rivero-Juarez A., Mario Frias, Diego Rodriguez-Cano, Francisca Cuenca-López, Antonio Rivero (2016), Isolation of Hepatitis E Virus From Breast Milk During Acute Infection, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 62, Issue 11, 1 June 2016, Page 1464.

7. WHO (2015), Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015.

VIRAL HEPATITIS E

Summary

The hepatitis E virus (HEV) is one of the common causes of acute viral hepatitis, but it is rarely diagnosed. Hepatitis E virus (HEV) is small, nonenveloped, single-stranded RNA, belongs to genus Hepevirus in the family Hepeviridae and there are four genotypes that can infect humans. *Epidemiology:* HEV infection has a global distribution, with genotype prevalence varies across geographic regions, HEV prevalence rates are higher in developing countries (genotype 1,2) as compared with developed countries (genotype 3,4). HEV can be transmitted through the gastrointestinal tract, rarely through blood transfusion and from mother to child. *Clinical manifestations:* Most acute hepatitis E have mild manifestations and self-limited in immunocompetent patients. However, special patients (pregnant women, preexisting liver disease,

immunodeficiency) may experience complications such as acute liver failure, cholestatic hepatitis or chronic hepatitis E. *Diagnosis:* The diagnosis of acute HEV is typically based upon the detection of anti-HEV IgM in serum and increase of anti-HEV IgG titer (increase more than 5 times after 2 weeks) or detection of HEV-RNA in serum or in stool. Chronic HEV infection is detection of HEV-RNA in serum or stool for longer than six months. *Treatment:* Treatment of acute HEV infection is mainly supportive. Treatment of chronic HEV infection involves a reduction of immunosuppressive therapy and/or the use of antiviral therapy. *Prevention:* use clean water, avoid eating undercooked animals. A vaccine against HEV has been developed and licensed in China and has been shown to be highly effective in preventing HEV infection.

Key words: HEV, hepatitis E.