



CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ SUY GAN CẤP Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN (ACLF)

Đoàn Hiếu Trung¹, Trần Xuân Chương²

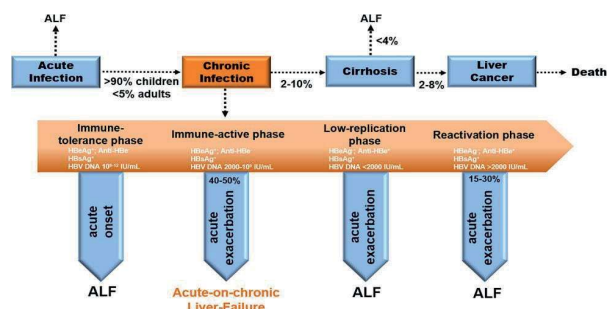
Suy gan cấp trên nền viêm gan mạn (ACLF) được Tổ chức Tiêu hóa Thế giới (WGO) định nghĩa là “hội chứng ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính có hoặc chưa có xơ gan được chẩn đoán trước đó, đặc trưng bởi tình trạng mất bù gan cấp đưa đến suy gan (vàng da và INR kéo dài) và suy một hoặc nhiều cơ quan ngoài gan với tỷ lệ tử vong gia tăng trong vòng 28 ngày đến 3 tháng kể từ khi xuất hiện”. Viêm hệ thống là đặc điểm chính của ACLF và một sự đáp ứng viêm quá mức sẽ đưa đến các kết cục xấu. Ở bệnh nhân ACLF liên quan đến virus viêm gan B (HBV-ACLF), tình trạng viêm hệ thống nặng là biến cố quan trọng đưa đến tổn thương gan. Tuy nhiên, các biến cố khởi đầu của HBV-ACLF chưa được biết rõ ràng; hơn nữa, ảnh hưởng của những biến cố này đối với miễn dịch của vật chủ cũng như sự mất cân bằng miễn dịch trong quá trình tiến triển của HBV-ACLF vẫn chưa được hiểu rõ. Điều trị chủ yếu tập trung vào hỗ trợ suy tạng khác nhau trong khi chờ gan phục hồi hoặc chờ cấy ghép gan. Ghép gan vẫn là phương pháp điều trị hiệu quả nhất cho HBV-ACLF. Các phương pháp điều trị bảo tồn như các thuốc kháng virus tương tự nucleos(t)ide (NUC), nhất là liệu pháp glucocorticoid và hỗ trợ gan nhân tạo, có thể cải thiện tỷ lệ sống còn ở một số bệnh nhân bị HBV-ACLF. Tổng quan này chúng tôi cập nhật một số điểm mới trong chẩn đoán và điều trị HBV-ACLF hiện nay từ các nghiên cứu lâm sàng.

Từ khóa: ACLF, virus viêm gan B, viêm hệ thống, bão cytokin.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn vẫn là một mối đe dọa đáng kể đối với sức khỏe cộng đồng, ước tính có khoảng 257 triệu bệnh nhân và khoảng 887.999 ca tử vong trên toàn thế giới¹³. Nhiễm HBV mạn cuối cùng có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng như xơ gan, suy gan và ung thư biểu mô tế bào gan. Suy gan cấp trên mạn (acute-on-chronic liver failure: ACLF) là một hội chứng phức tạp được đặc trưng bởi sự tổn thương tế bào gan cấp tính lan tỏa đưa đến suy giảm chức năng gan nhanh chóng, suy đa cơ quan và tử vong cao trong thời gian ngắn (50 - 90%)⁸. ACLF liên quan đến HBV (HBV-ACLF) thường có tiên lượng xấu. Ghép gan được xem là phương pháp điều trị hiệu quả, nhưng ít khả thi do thiếu nguồn tạng và chi phí cao⁶.

Ở các khu vực châu Á - Thái Bình Dương và châu Phi có tỷ lệ lưu hành HBV cao, HBV-ACLF là một vấn đề quan trọng đã thu hút nhiều sự quan tâm của các nhà nghiên cứu để làm rõ hơn về cơ chế sinh bệnh, cách để nhận biết sớm tiến triển của viêm gan B mạn (VGBM) và khả năng tái hoạt động nặng của HBV cũng như các tiếp cận điều trị không phải ghép gan để cải thiện tỷ lệ sống còn cho bệnh nhân⁶. Trong bài tổng quan này chúng tôi cập nhật một số điểm mới trong chẩn đoán và điều trị HBV-ACLF hiện nay.



⁽¹⁾ Bệnh viện Đà Nẵng

⁽²⁾ Trường Đại học Y Dược Huế

Ngày nhận bài: 02/6/2023

Ngày phản biện xong: 12/6/2023

Ngày duyệt đăng: 20/6/2023

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Đoàn Hiếu Trung, Bệnh viện Đà Nẵng

Điện thoại: 0989431626. E-mail: drdoanhieutrongbvdn@gmail.com

Các nguyên nhân thúc đẩy viêm gan B mạn thành ACLF

Các yếu tố thúc đẩy tiềm ẩn của HBV-ACLF đã được nghiên cứu rộng rãi. Trong nghiên cứu CANONIC cho thấy nhiễm khuẩn và nghiện rượu là 2 yếu tố chính⁸. Trong khi đó, một nghiên cứu khác ở Trung Quốc ghi nhận sự tái hoạt động của HBV được xem là yếu tố chính, chỉ sau nhiễm khuẩn¹⁰. Mặc dù vậy, có đến 20 - 45% trường hợp không rõ yếu tố thúc đẩy ban đầu trong HBV-ACLF. Nghiên cứu cũng cho thấy các yếu tố thúc đẩy tiềm ẩn ở những bệnh nhân HBV-ACLF này có liên quan đến các đặc điểm của HBV như kiểu gen và đột biến của HBV^{6,8}.

Theo nghiên cứu gần đây của Wang L và cộng sự (2022) trên 1.177 bệnh nhân HBV-ACLF cho thấy 83% trường hợp ACLF liên quan đến chính HBV và 17% còn lại liên quan đến các nguyên nhân khác bao gồm bệnh gan do rượu (5%), bệnh gan mỡ không do rượu (2%), viêm gan E cấp (6%), tổn thương gan do thuốc (3%) và nguyên nhân khác (1%). Khi phân tích dưới nhóm (ACLF liên quan đến chính HBV) cho thấy 75% trường hợp viêm gan B mạn không được điều trị, 18% do ngưng thuốc kháng virus, 2% do đột biến kháng thuốc và 5% các yếu tố không do virus¹¹. Qua kết quả này cho thấy số lượng bệnh nhân viêm gan B mạn chưa được điều trị là nguyên nhân hay gặp nhất đối với các trường hợp ACLF.

Vai trò của viêm hệ thống trong HBV-ACLF

Tình trạng viêm (bao gồm tại gan và toàn thân) là nguyên nhân chính dẫn đến ACLF liên quan đến HBV. Đó là hậu quả của tổn thương tế bào gan cấp tính, các phản ứng của cơ thể và tình trạng viêm nhiễm không được kiểm soát. Bệnh sinh của ACLF tương tự như nhiễm trùng huyết. Trong các đợt bùng phát HBV cấp với ACLF, một số lượng lớn các dạng phân tử liên quan đến tổn thương (Damage-associated molecular pattern: DAMP) được giải phóng bởi các tế bào gan hoại tử đưa đến kích hoạt miễn dịch bẩm

sinh thông qua các thụ thể TLR (toll-like receptor). Đối với ACLF do nhiễm trùng, các dạng phân tử liên quan đến tác nhân gây bệnh (pathogen-associated molecular pattern: PAMP) cũng kích hoạt miễn dịch bẩm sinh. ACLF do các đợt bùng phát cấp tự phát có thể đưa đến biến chứng nhiễm trùng do rối loạn hệ vi khuẩn đường ruột, rò rỉ ruột hoặc tăng chuyển vị vi khuẩn. Vì vậy, có sự tương tác giữa DAMPs và PAMPs với hệ thống miễn dịch bẩm sinh của vật chủ. Sự kích hoạt miễn dịch bẩm sinh này làm trầm trọng thêm tình trạng viêm toàn thân và giải phóng các cytokin, chemokin, các gốc tự do có nguồn gốc từ oxy, các eicosanoid, lysosomal và enzym phân giải protein, IL-1, IL-6, IL-18 và yếu tố hoại tử khối u alfa (TNF-alfa), dẫn đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS). Hơn nữa, sự lắng đọng fibrin và huyết khối trong vi mạch dẫn đến bất thường tưới máu và rối loạn chức năng tế bào gan do thiếu máu cục bộ³.

Chẩn đoán và phân độ nặng của ACLF

Chẩn đoán HBV-ACLF

* Tiêu chuẩn virus: Khi tải lượng HBV-DNA cao [$> 10^5$ bản sao/ml/ hoặc $> 2 \times 10^4$ IU/ml] có độ nhạy và độ đặc hiệu cao gợi ý chẩn đoán HBV-ACLF⁹.

* Tiêu chuẩn suy gan cấp⁹: Là tình trạng tổn thương gan cấp với đặc điểm:

- Vàng da (bilirubin TP > 5 mg/dl).
- Rối loạn đông máu (INR $> 1,5$ hoặc tỷ prothrombin $< 40\%$).
- Xuất hiện các biến chứng trong 4 tuần (báng và/ hoặc bệnh não gan).
- Ở bệnh nhân được/chưa được chẩn đoán bệnh gan mạn/xơ gan trước đó.

Cần phân biệt các thể suy gan bao gồm suy gan cấp (ALF), mất bù cấp (AD: acute decompensation) và suy gan cấp trên nền viêm gan mạn (ACLF), vì cách tiếp cận, điều trị và tiên lượng có nhiều điểm khác nhau (Bảng 1).

Bảng 1. Phân biệt các dạng suy gan cấp⁹

LF (suy gan)	ALF (Suy gan cấp)	AD (mất bù cấp)	ACLF
- Vàng da với bilirubin > 5 mg/dl và - Rối loạn đông máu với INR $> 1,5$ hoặc PT $< 40\%$	Tổn thương gan nặng gây rối loạn đông máu với INR $\geq 1,5$, bệnh não gan (độ I - IV) trong 4 tuần trên bệnh nhân không có bệnh gan trước đó	Biểu hiện của mất bù cấp với biểu hiện tại gan (vàng da với bilirubin < 5 mg/dl, báng, bệnh não gan) hoặc ngoài gan (xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản, tổn thương thận cấp hoặc nhiễm khuẩn huyết) trong 12 tuần trên bệnh nhân xơ gan đã có/chưa có mất bù trước đó.	Suy gan cấp với vàng da (bilirubin ≥ 5 mg/dl) và rối loạn đông máu (INR $\geq 1,5$ hoặc PT $< 40\%$) tiến triển trong 4 tuần CÙNG VỚI báng và/hoặc bệnh não gan trên bệnh nhân có bệnh gan mạn/xơ gan đã được/chưa được chẩn đoán trước đó.

Phân độ và các thang điểm tiên lượng

Một số thang điểm đã được sử dụng để tiên lượng, hướng dẫn các kế hoạch quản lý và để đánh giá đáp ứng với điều trị ở bệnh nhân ACLF. Bao gồm các hệ thống thang điểm chung (SAPSII, APACHE-II), các thang điểm đặc hiệu gan (Child-Pugh, MELD, MELD-Na, AARC,...) và các thang điểm đánh giá suy tạng (OSF, SOFA, CLIF-SOFA, CLIF-C-ACLF,...). Trong số này, thang điểm CLIF-C-ACLF và AARC là rất quan trọng³.

Thang điểm AARC đã được đề xuất bởi APASL trong nhóm bệnh nhân của họ và đã được chứng minh là có thể dự đoán tỷ lệ tử vong ngắn hạn. AARC đã được chứng minh là vượt trội so với điểm số MELD/MELD Na, CLIF-SOFA và SOFA đối với bệnh nhân ACLF. Xu hướng của điểm số AARC trong tuần đầu tiên có thể dự đoán nhu cầu ghép gan. Điểm < 10 tại thời điểm nhập viện hoặc giảm điểm xuống dưới 10 vào cuối tuần đầu tiên có liên quan đến cơ hội sống sót cao hơn. Bệnh nhân có AARC ≥ 11 điểm nên được ghép gan khẩn cấp nếu không có chống chỉ định.

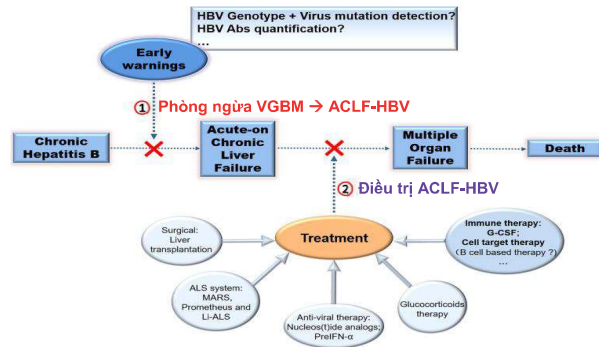
Bảng 2. Thang điểm AARC⁹

Điểm	Bili TP (mg/dl)	Bệnh não gan	PT-INR	Lactate (mmol/L)	Creat (mg/dl)
1	< 15	0	< 1,8	< 1,5	< 0,7
2	15 - 25	I - II	1,8 - 2,5	1,5 - 2,5	0,7 - 1,5
3	> 25	III - IV	> 2,5	> 2,5	> 1,5

Nhỏ nhất 5 điểm và lớn nhất là 15 điểm.
Mức độ ACLF theo AARC: 5-7 điểm (độ I), 8-10 (độ II) và 11 - 15 điểm (độ III)

Điều trị HBV-ACLF

Tất cả bệnh nhân cần được chăm sóc đặc biệt và theo dõi chặt chẽ. Ghép gan (liver Transplantation: LT) là một liệu pháp hiệu quả để giảm tỷ lệ tử vong và tăng tỷ lệ sống còn. Tuy nhiên, việc thiếu người hiến tạng và chi phí y tế cao là những rào cản lớn đối với LT. Vì vậy, để giảm thiểu tử vong chúng ta cần có những tiếp cận khác kịp thời để cải thiện tỷ lệ sống còn không ghép gan vẫn là mục tiêu hàng đầu hiện nay, bao gồm nhận biết sớm và điều trị các yếu tố thúc đẩy, điều trị kháng virus sớm bằng các NUC, xét glucocorticoid trong giai đoạn sớm⁶. Ngoài ra, hỗ trợ gan nhân tạo (ALS: artificial Liver Support) để loại bỏ độc tố lưu thông bằng thay huyết tương, lọc máu, hệ thống MARS,...



Sơ đồ 2. Các bước can thiệp phòng ngừa và điều trị CHB-ACLF: (1) Phòng ngừa diễn tiến từ CHB thành ACLF và (2) Điều trị ACLF để giảm hoặc ngăn ngừa suy tạng và tử vong

Điều trị kháng HBV

Hướng dẫn của APASL khuyến cáo mạnh mẽ việc sử dụng sớm liệu pháp kháng virus trong HBV-ACLF. Mục đích là làm giảm nhanh chóng tải lượng virus, dẫn đến giảm tế bào chết tế bào gan. Nghiên cứu cho thấy nếu tải lượng virus giảm > 2 log sau 2 tuần sẽ cải thiện khả năng sống còn đồng thời cũng kéo dài thời gian chờ ghép và cải thiện kết quả ghép gan⁹.

Các thuốc kháng virus đường uống (NUC) có tác dụng ức chế virus hiệu quả nên được bắt đầu ngay lập tức ở tất cả các bệnh nhân nhiễm HBV ngay khi phát hiện bệnh trong khi chờ xác nhận bằng đo tải lượng HBV DNA. Các loại thuốc kháng virus ưu tiên như tenofovir, tenofovir alafenamid hoặc entecavir⁹.

Liệu pháp glucocorticoid trong HBV-ACLF

Nghiên cứu cho thấy, HBV chủ yếu gây tổn thương gan thông qua con đường ly giải tế bào qua trung gian tế bào lympho T gây độc tế bào đối với tế bào gan bị nhiễm HBV, việc sử dụng glucocorticoid (GC) để điều trị viêm gan B nặng là phù hợp vì tác dụng ức chế đặc biệt của GC gây ức chế đáp ứng miễn dịch và ngăn chặn quá trình ly giải tế bào của các tế bào gan bị nhiễm. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng sử dụng GC ở giai đoạn sớm trong viêm gan nặng có thể giúp ngăn ngừa hoại tử tế bào gan và tạo khả năng tái tạo gan, nhưng cũng chính GC có thể làm gia tăng sự nhân lên của HBV và dẫn đến suy gan hoặc tăng nguy cơ các biến chứng như xuất huyết tiêu hóa, nhiễm khuẩn và nấm. Vì vậy, GC chưa được sử dụng rộng rãi để điều trị viêm gan B nặng. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, với sự ra đời các NUC thế hệ mới, việc sử dụng GC để điều trị suy gan liên quan đến HBV đã trở nên an toàn hơn nhiều¹⁵.

Thời điểm sử dụng và liều lượng

Cho đến hiện nay chưa có sự đồng thuận nào về thời điểm sử dụng và liều lượng bao nhiêu. Tuy nhiên, đa số các nghiên cứu đều sử dụng GC sớm, liều thấp và ngắn hạn đồng thời với các thuốc NUC. Như theo nghiên cứu của Jia L và cộng sự (2020) trên 171 bệnh nhân HBV-ACLF từ 3 trung tâm, trong đó 83 bệnh nhân được điều trị bằng methylprednisolone [1,5 mg/kg/ngày (ngày 1 - 3), 1 mg/kg/ngày (ngày

4 - 5) và 0,5 mg /kg/ngày (ngày 6 - 7)] trong 7 ngày, kết quả cho thấy điều trị bằng methylprednisolon có thể làm tăng tỷ lệ sống còn sau 6 tháng ở bệnh nhân HBV-ACLF⁵. Một nghiên cứu khác của Zhe-bin W và cộng sự (2021) sử dụng GC sớm, liều thấp và ngắn hạn (dexamethasone 10 mg/ngày x 3 ngày trên 62 bệnh nhân kết hợp với điều trị chuẩn so với 63 bệnh nhân chỉ điều trị chuẩn). Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân được dùng kết hợp với GC đã làm giảm nguy cơ tiến triển đến suy gan và rút ngắn thời gian nằm viện mà không làm tăng tỷ lệ biến chứng¹⁶. Tương tự, một nghiên cứu khác ở Nhật Bản cũng cho thấy việc kết hợp sớm GC với NUC đã làm giảm nhanh tình trạng viêm và phục hồi nhanh chức năng gan trong suy gan cấp ở bệnh nhân nhiễm HBV².

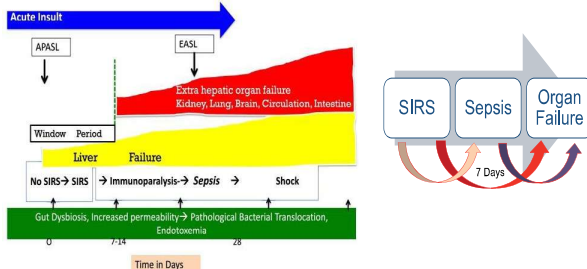
Tóm lại, về lý thuyết, các GC có thể kiểm soát tình trạng viêm toàn thân và viêm gan quá mức trong giai đoạn đầu của ACLF, ngược lại GC làm trầm trọng thêm tình trạng tê liệt miễn dịch ở giai đoạn muộn. Và một vấn đề đáng lưu ý nữa là nên sử dụng NUC như một phương pháp điều trị cơ bản ở bệnh nhân HBV-ACLF. Nhìn chung, điều trị GC liều thấp, ngắn hạn kết hợp với NA ở giai đoạn đầu của bệnh nhân HBV-ACLF là an toàn và hiệu quả¹⁵.

Thay huyết tương hoặc hỗ trợ gan nhân tạo trong HBV-ACLF

Tổn thương tế bào gan trong ACLF phần lớn là do “bão cytokin”, với mức độ tăng cao của các cytokin, độc tố và các chất vận mạch được tích tụ thứ phát sau khi gan bị suy. Thêm một thách thức nữa của tổn thương do nội độc tố và các chất chuyển hóa được giải phóng từ vi khuẩn đường ruột. Những chất độc này không chỉ làm tổn thương gan mà còn lấy đi môi trường của gan gây bất lợi cho quá trình tái tạo. Các chất độc được giải phóng là nguyên nhân gây ra tình trạng viêm toàn thân, gây mất miễn dịch mắc phải và bầm sinh, đồng thời gây ra rối loạn chức năng cơ quan, ảnh hưởng đến tất cả các cơ quan chính⁹.

Thời điểm can thiệp

Khái niệm “cửa sổ vàng - Golden Window” là một khoảng thời gian ngắn khoảng 1 tuần trước khi bắt đầu nhiễm trùng huyết và tiến triển thành suy cơ quan ngoài gan ở bệnh nhân ACLF. Nếu chúng ta can thiệp điều trị trong giai đoạn này có khả năng ngăn ngừa suy cơ quan và cải thiện hoặc đảo ngược tổn thương gan và suy gan⁹.



Sơ đồ 3. Cơ chế và diễn tiến suy cơ gan trong ACLF⁹

Các kỹ thuật hỗ trợ gan

So với kỹ thuật cổ điển như lọc máu tĩnh mạch - tĩnh mạch liên tục (continuous veno-venous hemodiafiltration-CVVHDF): Có hiệu quả cao để loại bỏ các độc tố trọng lượng phân tử nhỏ hòa tan trong nước như NH₃ và urê, nhưng không thể loại bỏ các chất trọng lượng phân tử lớn và/hoặc các phân tử kết hợp với protein. Ngược lại, các hệ thống hỗ trợ gan nhân tạo (Artificial Liver Support System: ALSS) có thể loại bỏ các độc tố gắn kết với albumin tích lũy trong suy gan, từ đó làm giảm nguy cơ bệnh não gan, hội chứng gan thận và suy tim, đồng thời loại bỏ được các chất hòa tan trong nước như NH₃, creatinin, urê, bilirubin, acid mật, các cytokin,...

Kết quả từ nghiên cứu

Xiao và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu hồi cứu trên 790 bệnh nhân HBV-ACLF, so với liệu pháp điều trị tiêu chuẩn (SMT; n = 412), hệ thống hỗ trợ gan nhân tạo (ALSS; n = 378) đã cho thấy cải thiện tỷ lệ sống còn 28 ngày (65,2% so với 59%; p = 0,04) và sau 90 ngày (51% so với 42,3%; p = 0,01) và các thông số xét nghiệm ở bệnh nhân HBV-ACLF¹⁴. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy hiệu quả của việc thay huyết tương như tăng tỷ lệ sống còn (50% với 31,7% trong 30 ngày) và (29% với 14% trong 12 tuần), tương tự làm giảm điểm MELD trước ghép gan so với nhóm không thay huyết tương¹².

Tóm lại, đa số bệnh nhân không thể ghép gan, vì vậy các hệ thống hỗ trợ gan có thể là một điều trị bắc cầu để chờ đợi ghép gan hoặc chờ đợi các điều trị chuẩn khác phát huy hiệu quả.

Dinh dưỡng trong HBV-ACLF

Hỗ trợ dinh dưỡng phù hợp liên quan đến tiên lượng tốt làm giảm tỷ lệ tử vong trong vòng 28 ngày ở bệnh nhân HBV-ACLF. Tất cả bệnh nhân HBV-ACLF nên được đánh giá bởi các nhà dinh dưỡng để có một chế độ cung cấp năng lượng hợp lý. Mặc dù dinh dưỡng đường ruột luôn được ưu tiên nhưng việc bổ sung thêm nuôi dưỡng đường tĩnh mạch cũng hết sức cần thiết. Hậu quả của việc hỗ trợ dinh dưỡng không hợp lý sẽ đưa đến tình trạng suy dinh dưỡng, loạn dưỡng cơ, suy giảm miễn dịch,... đưa đến làm trầm trọng thêm hậu quả của ACLF và kết quả ghép gan, gia tăng các biến chứng và kéo dài thời gian nằm viện¹.

Vai trò của kháng sinh trong ACLF

Nhiễm trùng huyết không chỉ là một yếu tố quan trọng đưa đến ACLF ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mạn, mà còn là một biến chứng nặng ở những bệnh nhân ACLF. Nhiễm trùng do vi khuẩn có thể làm phức tạp quá trình điều trị trong 1/3 đến 1/2 số bệnh nhân ACLF và có liên quan đến gia tăng tỷ lệ tử vong lên đến 65% nếu có sốc nhiễm khuẩn. Các nhiễm trùng thường gặp nhất ở những bệnh nhân này là viêm phúc mạc do vi khuẩn tự phát, viêm phổi, nhiễm trùng đường tiết niệu và nhiễm khuẩn huyết tự phát. Trong trường hợp nghi ngờ nhiễm trùng huyết,



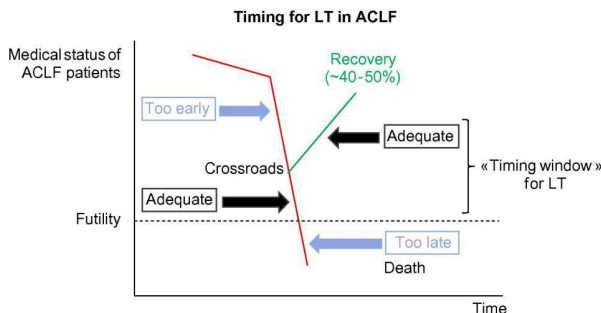
tốt nhất nên bắt đầu sử dụng kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm trước khi diễn tiến đến sốc nhiễm trùng, tổn thương đa tạng (cửa sổ vàng)³. Việc lựa chọn kháng sinh nên dựa trên mô hình nhạy cảm với kháng sinh tại địa phương của các chủng phổ biến. Đối với bệnh nhân xơ gan kèm sốc nhiễm khuẩn thì kháng sinh ưu tiên (meropenem + vancomycin) và kháng sinh thay thế như linzolid, daptomycin,...

Việc dự phòng kháng sinh ở bệnh nhân ACLF cũng hết sức quan trọng. Theo nghiên cứu của Liu và cộng sự (2021) trên 140 bệnh nhân HBV-ACLF, kết quả cho thấy ở nhóm được sử dụng kháng sinh dự phòng đã giảm tỷ lệ nhiễm trùng và tăng tỷ lệ sống còn đáng kể so với nhóm còn lại (67,6% với 47,4%). Cũng trong nghiên cứu này cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 so với kháng sinh bao phủ tác nhân gây đa kháng. Vì vậy, cephalosporin thế hệ 3 là phù hợp để dự phòng trên đối tượng này⁷.

Vai trò của thuốc chống nấm trong giai đoạn đầu còn gây tranh cãi và vẫn là vấn đề cần nghiên cứu³.

Ghép gan

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tử vong ở 28 ngày cao gấp 15 lần trong ACLF so với các bệnh gan mạn khác. Ghép gan là điều trị hiệu quả nhất cho các trường hợp bị ACLF không hồi phục sau khi điều trị nội khoa tích cực. Nếu được ghép gan thì tỷ lệ sống còn > 90% ở bệnh nhân suy gan nặng do tái hoạt HBV. Vì vậy, tất cả bệnh nhân nên xem xét đánh giá để ghép gan nếu không có chống chỉ định. Thời gian ghép gan là rất quan trọng vì cửa sổ vàng hoặc cơ hội rất ngắn (Golden or opportunity window).



Sơ đồ 4. Thời điểm ghép gan⁴

Cho đến nay chưa có đồng thuận về các tiêu chí hay hệ thống thang điểm nào để nhận biết sớm bệnh nhân cần chỉ định ghép gan sớm. Theo APASL 2019, khi có chỉ định ghép gan thì nên thực hiện sớm để tránh các biến chứng của sepsis và suy đa tạng, và trong trường hợp bệnh nhân bị tái hoạt động do HBV có điểm MELD trung bình nên đánh giá ghép gan sớm nếu có xơ gan, bilirubin > 10 mg/dl, PT < 40% và tiêu cầu < 100 x 10⁹/L hoặc những bệnh nhân có điểm AARC lúc đầu ≥ 11 điểm kèm suy đa tạng sau khi điều trị tích cực đánh giá lại ngày thứ 7, nếu suy tạng hồi phục và điểm AARC giảm ≥ 2 điểm thì có chỉ định ghép gan⁹. Nếu ghép gan ở giai đoạn muộn sẽ làm giảm tỷ lệ sống còn và tăng tỷ lệ tử vong (Sơ đồ 4).

Một số chống chỉ định ghép gan ở bệnh nhân ACLF đã có các biến chứng nặng như sepsis hoặc xuất huyết tiêu hóa không kiểm soát được, choáng không hồi phục, ARDS.

Một số trị liệu mới

* Yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt (G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor): G-CSF đã được giới thiệu như một liệu pháp thay thế điều trị cho LT trong ACLF. G-CSF có thể làm giảm tỷ lệ tử vong ngắn hạn và ngăn ngừa làm trầm trọng thêm các biến chứng⁶. G-CSF có hai vai trò chính như sau:

- Tăng cường chức năng miễn dịch: G-CSF giúp tăng số lượng tế bào bạch cầu, đặc biệt là neutrophil, cải thiện khả năng phản ứng miễn dịch của bệnh nhân. Điều này có thể giúp kiểm soát các nhiễm trùng và giảm nguy cơ phát triển các biến chứng nhiễm trùng trong ACLF.

- Thúc đẩy phục hồi chức năng gan: G-CSF có khả năng kích thích sự tăng sinh và phục hồi của tế bào gan. Trong ACLF, tình trạng mất khả năng tái tạo gan là một vấn đề quan trọng, việc sử dụng G-CSF có thể hỗ trợ quá trình phục hồi gan bằng cách thúc đẩy sự tái tạo tế bào gan và khôi phục chức năng gan.

* Các liệu pháp tế bào khác: Liệu pháp tế bào gốc có nguồn gốc từ tủy xương, liệu pháp tế bào mô trung mô/trung mô đa năng là những phương pháp điều trị mới. Các liệu pháp tế bào được nghiên cứu nhiều nhất là tế bào gốc trung mô (MSC) và tế bào mô đệm do chúng dễ dàng thu được và có khả năng biệt hóa thành các tế bào giống như tế bào gan. Chúng có thể đóng vai trò điều chỉnh phản ứng miễn dịch và sửa chữa tổn thương tế bào gan ở người nhận. Ghép MSC đã cải thiện chức năng gan và thời gian sống ngắn hạn ở bệnh nhân HBV-ACLF. Tuy nhiên, những nghiên cứu này hiện cơ bản còn khiêm tốn và thời gian theo dõi ngắn⁶.

Dự phòng tái hoạt động HBV

- Tiêm vắc xin HAV cho bệnh nhân viêm gan B mạn.
- Có chiến lược dự phòng lây truyền mẹ - con.
- Điều trị dự phòng cho các trường hợp nhiễm HBV có chỉ định dùng các chất ức chế miễn dịch (corticoid kéo dài, hóa trị liệu,...).

- Mở rộng chỉ định điều trị kháng HBV ngoài các tiêu chuẩn khuyến cáo như có tiền sử gia đình xơ gan, ung thư gan,...

- Tuân thủ nguyên tắc điều trị và theo dõi khi điều trị kháng HBV.

- Tránh các tác nhân gây tổn thương gan: lạm dụng bia rượu, cẩn thận khi dùng các thuốc độc gan (kháng lao,...).

Tóm lại

- Suy gan cấp trên nền mạn ở bệnh nhân viêm gan B mạn có tiên lượng xấu với tỷ lệ tử vong cao. Vì vậy, việc dự phòng để ngăn ngừa diễn tiến từ viêm gan B mạn sang đợt bùng phát suy gan cấp là hết sức quan trọng.

- Điều trị sớm (cấp cứu) các thuốc NUC có hiệu quả diệt virus và hàng rào kháng thuốc cao như: TDF, ETV và TAF.

- Nhận biết sớm các biến chứng để có chiến lược dự phòng thích hợp: nhiễm trùng, xuất huyết tiêu hóa, tổn thương thận, bệnh não gan.

- Sử dụng cá nhân hóa glucocorticoid (sớm, liều thấp và ngắn ngày) và G-CSF có thể cải thiện tỷ lệ sống còn ở bệnh nhân HBV-ACLF.

- Ghép gan vẫn là điều trị hiệu quả nhất hiện nay cho ACLF.

- Ghép tế bào gốc trung mô có thể là một trị liệu hiệu quả trong tương lai cho bệnh nhân ACLF.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chang Y, Qiu Q-Y, Zhang Q, Rong Y-M et al. Role of nutritional status and nutritional support in outcome of hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2020; 26(29): 4288-4301.
2. Fujiwara K, Yasui S, Haga Y, Nakamura M et al. 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* 2018; 57: 1543-1552, DOI: 10.2169/internalmedicine.9670-17.
3. Garg P and Madan K. Acute-on-chronic liver failure due to hepatitis B. *Front. Gastroenterol* 2023. 2:1016915.doi: 10.3389/fgstr.2023.1016915.
4. Gustot T, Moreu R. Acute-on-chronic liver failure vs. traditional acute decompensation of cirrhosis. *Jour of Hepatology* 2018; 69: 1384-1393.
5. Jia L, Xue R, Zhu Y, Zhao J et al. The efficacy and safety of methylprednisolone in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a prospective multi-center clinical trial. Jia et al. *BMC Medicine* (2020) 18:383 <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01814-4>.
6. Li Q, Wang J, Lu M, Qiu Y et al. Acute-on-chronic liver failure from chronic-hepatitis-B, Who is the behainh scenes. *Front. Microbiol.* 2020; 11:583423. doi: 10.3389/fmicb.2020.583423.
7. Liu X-Q, Zhang X-Y, Ying Y, Zheng et al. The role of prophylactic antibiotics in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients at risk of bacterial infection: a retrospective study. Liu et al. *Infect Dis Poverty* (2021) 10:44. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00830-7>.
8. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–U1189. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042.
9. Sarin SK, Choudhury A, Shama M, Maiwall R et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatology international* 2019;13: 353-390.
10. Shi, Y., Yang, Y., Hu, Y., Wu, W., Yang, Q., Zheng, M., et al. (2015). Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology* 62, 232-242. doi: 10.1002/hep. 27795.
11. Wang L, Xu W, Li X, Chen et al. Long-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a retrospective study. *BMC Gastroenterology* 2022; 22: 162. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02239-4>.
12. Williams R. Liver transplantation in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology Res* (2017) 3:90-4. doi: 10.20517/2394-5079.2017.13
13. World Health Organization. *Global Hepatitis Report 2017*. World Health Organization; 2017.
14. Xiao L-L, Xu X-W, Huang K-Z, Zhao Y-Lei et al. Artificial Liver Support System Improves Short-Term Outcomes of Patients with HBV-Associated Acute-on-Chronic Liver Failure: A Propensity Score Analysis. *BioMed Research International* 2019, Article ID 3757149, 8 pages <https://doi.org/10.1155/2019/3757149>.
15. Ye C, Li W, Li L and Zhang K. Glucocorticoid treatment strategies in liver failure. and Zhang K (2022) Glucocorticoid Treatment Strategies in Liver Failure. *Front. Immunol.* 13:846091. doi: 10.3389/fimmu.2022.846091.
16. Zhe-bin W, Ke W, Zhi-shuo M, Zhen X et al. Early, short-term, low-dose glucocorticoid therapy effectively blocks progression of severe acute exacerbation of chronic hepatitis B to liver failure. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 45 (2021) 101505.



UPDATES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE LIVER FAILURE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B (HBV-ACLF)

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is defined by The World Gastroenterology Organization (WGO) as a syndrome in patients with chronic liver disease with or without previously diagnosed cirrhosis characterized by acute hepatic decompensation resulting in liver failure (jaundice and prolonged INR) and one or more extrahepatic organ failure associated with increased mortality within a period of 28 days to 3 months from the onset. Systemic inflammation is a key feature of ACLF and an excessive inflammatory response is associated with poor outcomes. In patients with hepatitis B virus-associated ACLF (HBV-ACLF), severe systemic inflammation is an important event leading to liver injury. However, the initiation events of HBV-ACLF are not well known; Furthermore, the effects of these events on host immunity as well as immune imbalances in the progression of HBV-ACLF are not well understood. Treatment is mainly focused on supporting various organ failure while waiting for the liver to recover or waiting for a liver transplant. Liver transplantation remains the most effective treatment for HBV-ACLF. Conservative treatments such as nucleos(t)ide analog antivirals (NUCs), especially glucocorticoid therapy and artificial liver support can improve the survival rate in some patients with HBV-ACLF. This overview provides an update on some new points in the diagnosis and treatment of HBV-ACLF from current clinical studies.

Key words: ACLF, HBV-hepatitis B virus, inflammation, cytokines storm.