

VIÊM GAN MẠN

Mục tiêu

1. *Nắm được bệnh nguyên và cơ chế bệnh sinh trong viêm gan mạn.*
2. *Khám và phát hiện được các triệu chứng của viêm gan mạn.*
3. *Chẩn đoán được và biết cách dự phòng*
4. *Trình bày được các phát đồ điều trị viêm gan mạn theo từng nguyên nhân gây bệnh.*

I. ĐẠI CƯƠNG

Viêm gan mạn (VGM) là biểu hiện của nhiều loại tổn thương gan do nhiều loại nguyên nhân khác nhau trong đó viêm và hoại tử tế bào gan kéo dài > 6 tháng. Thể nhẹ là thể không tiến triển hoặc tiến triển rất chậm và không đưa đến xơ hoặc ung thư gan còn thể nặng là thể viêm hoại tử dồn dập hoặc nhiều đợt tiến triển tấn công vào tế bào gan để rồi cuối cùng đưa đến xơ và ung thư hóa. Viêm gan mạn gây ra do nhiều loại nguyên nhân thường gặp là sau viêm gan siêu vi nhất là B, C, và B phối hợp với D và gần đây là viêm gan mạn G; viêm gan mạn tự miễn, viêm gan mạn do thuốc.

II. GIẢI PHẪU BỆNH

Các tổn thương thường phối hợp giữa tẩm nhuận tế bào viêm, hoại tử và xơ hóa.

Tẩm nhuận tế bào viêm chủ yếu là ở khoảng cửa, làm cho khoảng cửa bị giãn rộng ra, viêm còn xảy ra ở quanh các tiểu thùy gan, với các tế bào gan bị hoại tử. Các tế bào viêm tẩm nhuận chủ yếu là các tế bào viêm đơn nhân nhất là lymphocyte và plasmocyte và monocyte

Hoại tử tế bào gan thường là nặng và lan rộng, đặc biệt là hoại tử từng đám nhỏ vài ba tế bào ở chỗ tiếp cận với khoảng cửa, hoại tử này gọi là hoại tử kiểu mối gặm, rất đặc trưng cho viêm gan mạn hoạt động. Một loại hoại tử khác cũng thường gặp là hoại tử kiểu cầu nổi, nối liền khoảng cửa và tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy.

Xơ và nốt tân tạo thay đổi ít nhiều tùy theo giai đoạn diễn tiến của bệnh, trong giai đoạn sau xơ chiếm ưu thế và làm cho cấu trúc gan hoàn toàn bị đảo lộn đồng thời có sự xuất hiện của nốt tân tạo, còn biểu hiện viêm thì lại giảm dần cho hình ảnh giải phẫu bệnh như trong xơ gan và cuối cùng có thể bị ung thư hóa.

III. PHÂN LOẠI VIÊM GAN MẠN

Hiện nay người ta phân loại dựa vào sự phối hợp của lâm sàng, huyết thanh học và thay đổi về mô học cho nên cho nhiều giá trị thông tin hơn. Phân loại viêm gan mạn là dựa trên các yếu tố sau

- Nguyên nhân.
- Hoạt tính mô học còn gọi là độ.
- Độ tiến triển gọi là giai đoạn.

1. Phân loại theo nguyên nhân

Lâm sàng và huyết thanh cho phép chẩn đoán được viêm gan mạn do siêu vi, chủ yếu là siêu vi B, C, phối hợp D, các loại siêu vi khác; viêm gan mạn tự miễn gồm các tiểu nhóm: type 1, type 2 và type 3; viêm gan mạn do thuốc; viêm gan mạn không rõ nguyên nhân gọi là Cryptogenic chronic hepatitis.

2. Phân loại theo độ

Sự phân chia độ là dựa vào sự lượng giá mô học của hoạt tính viêm hoại tử khi sinh thiết gan. Sự lượng giá về độ nặng mô học bao gồm độ hoại tử quanh khoảng cửa và sự phá vỡ lớp tế bào gan quanh khoảng cửa bởi tế bào viêm hoại tử gọi là hoại tử kiểu mối gặm. Sự nối kết của các hoại tử này tạo thành hoại tử cầu nối, nối liền khoảng cửa và mạch máu trung tâm, hoặc các khoảng cửa với nhau. Nhiều hệ thống cho điểm mức độ hoại tử này, nhưng phổ biến nhất hiện nay là bảng chỉ số đánh giá hoạt tính mô học (HAI: hepatitis activity index) dựa trên công trình nghiên cứu của Schnell và Ishak. HAI là một bảng đo về độ, nó cũng lượng giá độ xơ hóa mà hiện nay được dùng để chia giai đoạn bệnh. Nó cũng được dùng để đo hoạt tính của bệnh trước và sau điều trị. Lâm sàng VGM chia ra 3 độ nhẹ, vừa và nặng.

3. Phân loại theo giai đoạn

Phân loại này phản ánh giai đoạn tiến triển của bệnh, dựa trên mức độ xơ gan.

- Không có xơ.
- Xơ nhẹ.
- Xơ vừa.
- Xơ nặng có cả xơ cầu nối.
- Xơ gan thật sự.

4. Phân loại phối hợp với mô học: chia ra 3 loại

4.1. Viêm gan mạn tồn tại: tằm nhuần tế bào viêm đơn nhân lan tỏa nhưng còn giới hạn trong khoảng cửa, ranh giới quanh khoảng cửa còn nguyên vẹn và không có sự xâm lấn của tiến trình viêm hoại tử vào tiểu thùy gan, hoặc chỉ có một ít xơ quanh khoảng cửa mà không có xơ gan. Thường là bệnh nhân Không có triệu chứng hoặc rất nhẹ như mỏi mệt, chán ăn, buồn nôn. Thực thể rất nghèo chỉ có thể gan hơi lớn hoặc bình thường. Men transaminases chỉ tăng nhẹ và không có hoặc rất ít đưa lên xơ gan.

4.2. Viêm gan mạn tiểu thùy: ngoài viêm khoảng cửa, xét nghiệm mô học có hoại tử ổ và viêm trong tiểu thùy. Về hình thái học, viêm gan mạn tiểu thùy tương tự như tiến triển chậm của viêm gan cấp. Ranh giới quanh khoảng cửa vẫn còn nguyên vẹn, không có xơ quanh khoảng cửa hoặc chỉ hạn chế, cấu trúc thùy còn giữ được và ít khi chuyển qua viêm gan mạn hoạt động và xơ gan. Vì vậy viêm gan mạn tiểu thùy được xem như là một thể của viêm gan mạn tồn tại. Đôi khi hoạt tính trên lâm sàng của viêm gan mạn tiểu thùy gia tăng một cách tự nhiên, hoạt tính của men transaminase tương tự như trong viêm gan cấp và có tổn thương mô học gan thoáng qua. Thuật ngữ hiện nay của viêm gan mạn tiểu thùy là tương ứng với thể nhẹ hoặc vừa và giai đoạn là không có xơ hoặc xơ tối thiểu.

4.3. Viêm gan mạn hoạt động: về lâm sàng có đặc trưng của hoại tử liên tục ở khoảng cửa, quanh khoảng cửa, viêm tiểu thùy gan và xơ, mức độ từ nhẹ cho đến nặng. Viêm gan mạn hoạt động được biết như là một tiến trình tổn thương gan đưa đến xơ, suy và chết. Đặc điểm về hình thái học của viêm gan mạn hoạt động bao gồm:

- Thâm nhiễm dày đặc tế bào viêm đơn nhân trong khoảng cửa lan rộng vào tiểu thùy gan (trong viêm gan mạn tự miễn là plasmocyte).
- Hủy hoại tế bào gan quanh tiểu thùy làm phá vỡ hàng rào tế bào gan quanh khoảng cửa (hoại tử kiểu mối gặm).
- Vách xơ bao quanh khoảng cửa và lan rộng từ khoảng cửa vào trung tâm làm cô lập tế bào nhu mô vào trong một đám và bao lấy các ống mật.
- Có sự tái tạo nhu mô gan thành lập thể hoa hồng, bè gan bị dày ra và tái tạo (nốt tân tạo)

Bảng 1: Chỉ số hoạt tính mô học của Schnell- Ishak trong viêm gan mạn

Hình thái mô học	Độ nặng	Chỉ số
1. Hoại tử quanh khoảng cửa, bao gồm hoại tử mỗi gặm và hay cầu nối	Không	0
	PN nhẹ	1
	PN vừa	3
	PN đáng kể	4
	PN vừa+ BN	5
	PN đáng kể+ BN	6
	Hoại tử nhiều thùy	10
2. Hoại tử nội tiểu thùy	Không	0
	Nhẹ	1
	Vừa	3
	Đáng kể	4
3. Viêm khoảng cửa	Không	0
	Nhẹ	1
	Vừa	3
	Đáng kể	4
4. Sợi xơ	Không	0
	Lan rộng khoảng cửa	1
	Xơ cầu nối	3
	Xơ gan	4
Tổng số		22

IV. TRIỆU CHỨNG

1. Lâm sàng

Triệu chứng khởi đầu có thể biểu hiện những đợt rầm rộ như trong viêm gan cấp (1/3 trường hợp), phần còn lại thường âm thầm làm phần lớn bệnh nhân không nhận biết được, thường chỉ biểu hiện bởi triệu chứng cơ năng chung là mỏi mệt, cảm giác nặng tức vùng hạ sườn phải, nhiều lúc có đau cơ, đau khớp hoặc nhiều lúc chỉ có cảm giác nhức mỏi chung chung. Trong những đợt tiến triển, các triệu chứng thường phong phú và rầm rộ hơn với sốt, vàng da vàng mắt, nước tiểu vàng hoặc sẫm màu, đau cơ và đau khớp và nhất là đau tức vùng gan và ngứa. Khám thấy gan lớn vừa, căng chắc ấn đau tức, vàng da vàng mắt, hồng ban và giãn mạch hình sao. Có thể có lách lớn 30% nhất là khi đã có tăng áp cửa, kèm thêm có báng; hạch lớn 15-20% thường là hạch nách và hạch cổ.

Các biểu hiện ngoài gan có thể gặp: ban da, viêm tuyến giáp tự miễn Hashimoto, viêm mạch, viêm cầu thận, hội chứng Sjogren, viêm đại trực tràng loét chảy máu, thiếu máu, chảy máu do giảm tiểu cầu.

Giai đoạn sau khi đã có biến chứng xơ gan các biểu hiện viêm thường giảm dần thay vào đó là các triệu chứng của xơ gan với báng và suy gan là nổi bật; hoặc các triệu chứng của ung thư gan với gan rất lớn, cứng có nhiều khối u lổn nhổn.

2. Xét nghiệm

2.1. CTM: BC và HC thường giảm có thể giảm luôn cả TC, VS thường tăng cao.

2.2. Chức năng gan: thay đổi nhiều.

- Bilirubin tăng cả trực tiếp và gián tiếp.
- Men transaminase thường tăng gấp >5 lần bình thường.
- Gammaglobulin tăng nhưng albumin giảm, tỉ A/G rất thấp.
- Ti prothrombin giảm, yếu tố V giảm.
- Phosphatase kiềm tăng.

2.3. Miễn dịch

- HBsAg(+), ADN virus, ADN polymerase và HBeAg(+) trong viêm gan mạn hoạt động B.
- Anti HVC và HVC-RNA (+) trong viêm gan mạn virus C.
- KT- kháng nhân, KT-kháng cơ tron, KT- kháng ti lạp thể (+) trong viêm gan tự miễn.

2.4. Sinh thiết gan: là một xét nghiệm cần thiết giúp chẩn đoán nguyên nhân và giai đoạn, độ trầm trọng của viêm gan mạn cho hình ảnh viêm hoại tử xâm nhập tiểu thùy gan với hoại tử mối gặm, hoại tử cầu nối, hoại tử mảng xen lẫn với tổ chức xơ phát triển nhiều ở khoảng cửa xâm nhập tiểu thùy và các nốt tân tạo trong giai đoạn sau.

V. CHẨN ĐOÁN NGUYÊN NHÂN

1. Viêm gan siêu vi

1.1. Viêm gan mạn B: trong thời kỳ lui bệnh có khoảng từ 1-10% bệnh nhân vẫn mang virus, nguy cơ mang mầm bệnh mạn được làm dễ bởi tình trạng suy giảm miễn dịch trước đó. Nhiễm bệnh từ sơ sinh thường im lặng nhưng có đến 90% có nguy cơ chuyển thành mạn, trong khi đó nhiễm bệnh ở tuổi thiếu niên khi đó đã có miễn dịch, thì biểu hiện lâm sàng viêm gan cấp rõ hơn nhưng chỉ có 1% trở thành mạn tính. Mức độ tổn thương gan rất thay đổi từ nhẹ, vừa và nặng; mức độ tổn thương mô học liên quan đến độ trầm trọng của bệnh. Một nghiên cứu có theo dõi kéo dài 5 năm cho thấy thời gian sống còn 97% trong VGM tồn tại, 55% trong viêm gan mạn hoạt động.

Ngoài tổn thương mô học, sự nhân lên của virus cũng rất quan trọng trong vấn đề tiên lượng, người ta chia viêm gan mạn ra làm 2 pha dựa trên sự chỉ điểm nhân lên của virus (HBeAg, HBV- DNA), có sự hiện diện của kháng nguyên nucleocapside nội bào (HBcAg). Trong pha ít nhân đôi virus, không có mặt của HBeAg và HBV- ADN nhưng có anti HBe, không có mặt của HBcAg nội bào, pha này rất ít lây nhiễm, và tổn thương gan ít. Bệnh nhân có pha nhân lên virus có khuynh hướng nặng, trong khi đó ở bệnh nhân không có pha nhân lên virus, thường là viêm gan nhẹ hoặc vừa hoặc người lành mang bệnh. Sự chuyển tự nhiên từ viêm gan mạn có nhân lên sang viêm gan mạn không nhân lên hằng năm là từ 10-15%.

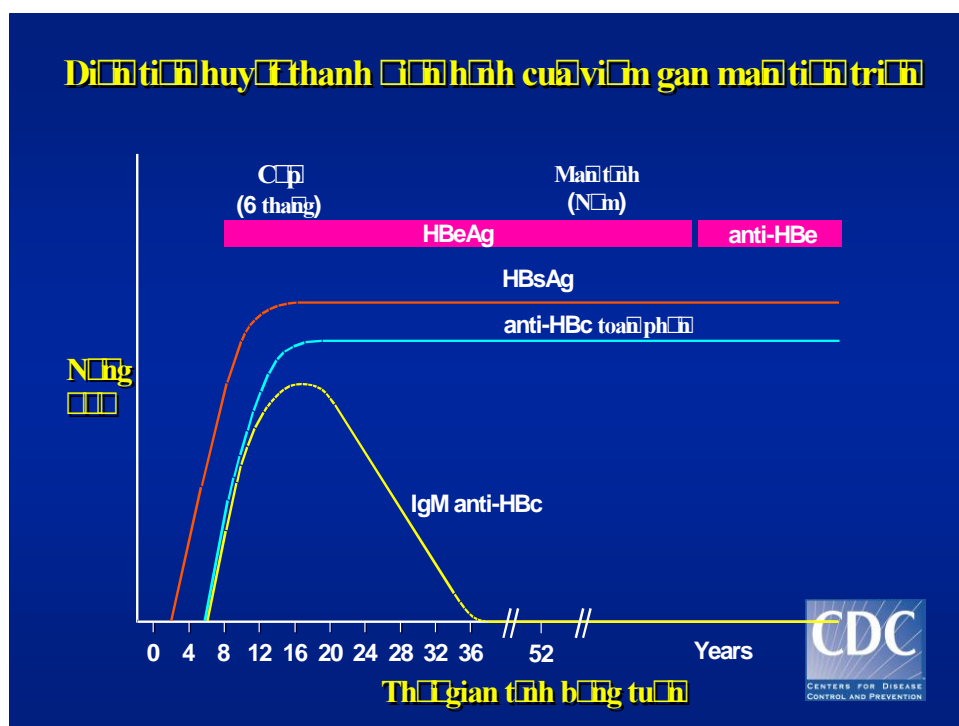
Tổn thương gan do nhiễm virus B mạn không phải trực tiếp gây ra do virus, mà liên hệ đến phản ứng miễn dịch chống lại tế bào gan do các kháng nguyên của chúng, nhất là HBcAg.

Lâm sàng của viêm gan mạn siêu vi B rất thay đổi từ nhiễm không triệu chứng cho đến rất nặng nề thậm chí tử vong do suy gan. Khởi bệnh đa số thường âm thầm, chỉ một số ít biểu hiện như một viêm gan cấp. các triệu chứng thường gặp là mệt mỏi, vàng da từng đợt, kèm chán ăn, về sau xuất hiện các triệu chứng của xơ gan và tăng áp cửa như phù, báng, chảy máu nhất là từ tĩnh mạch trưởng thực quản, rối loạn chảy máu đông máu, bệnh não gan, lách lớn.

các triệu chứng ngoài gan gần giống như viêm gan siêu vi cấp do sự lắng đọng các phức hợp miễn dịch Ag-Ab như đau khớp, viêm khớp, ban da, viêm cầu thận, viêm mạch.

Xét nghiệm

- Men transaminase tăng từ 100- 1000 đv trong đó SGPT tăng nhiều hơn, nhưng khi đã có xơ gan thì SGOT chiếm ưu thế hơn.
- Phosphatase kiềm tăng vừa. Bilirubin tăng gấp 3-5 lần bình thường.
- Albumin máu giảm.
- Tỉ prothrombin giảm nhất là trong giai đoạn nặng đây cũng là yếu tố tiên lượng.
- Các chất chỉ điểm là HBeAg và anti HBe, HBV- DNA, HBsAg, anti HBc thường (+).



1.2. Viêm gan mạn D (Delta): được phát hiện năm 1977, đây là loại virus đặc biệt nó chỉ có thể phát triển khi có sự hiện diện của virus B.

Bệnh cảnh lâm sàng viêm gan mạn D tương tự như viêm gan mạn virus B, nếu đồng nhiễm thì bệnh cảnh lâm sàng sẽ rất nặng nhưng dường như không làm gia tăng tiến trình đưa đến mạn tính, còn bội nhiễm ở người viêm gan B mạn sẽ làm cho tổn thương gan nặng ra rất nhiều.

Chẩn đoán dựa vào sự hiện diện của HDV Ag và anti HDV cả 2 type IgG và IgM. Sự hiện diện của HDV Ag trong gan và HDV- RNA trong huyết thanh chứng tỏ có sự nhân lên của virus. Sự hiện diện của kháng thể lưu hành kháng lại microsome gan-thận (anti LKM: kháng liver kidney microsome) là yếu tố quan trọng giúp chẩn đoán viêm gan D mạn, đây là loại LKM3 khác với LKM1 trong viêm gan tự miễn.

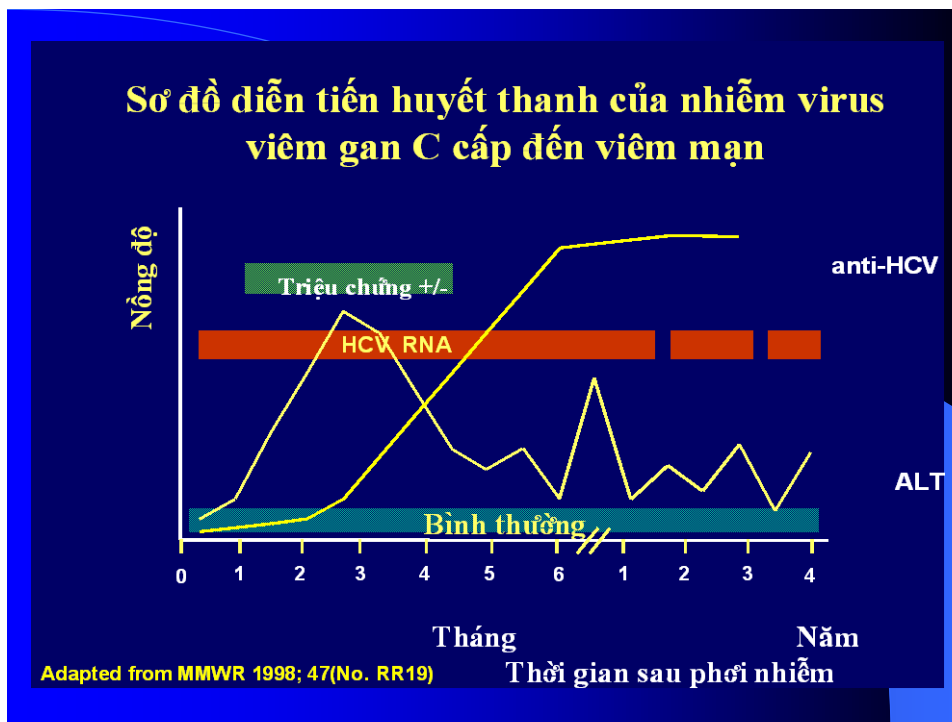
1.3. Viêm gan mạn C: Trước đây gọi là 0A0B (không A không B). Diễn tiến mạn tính sau viêm gan C là 50-70%. Ngoài ra viêm gan mạn sau chuyển máu 10 năm 20% đưa đến xơ gan. Ngay cả cho những thể nhẹ và vừa và không có triệu chứng và chỉ tăng nhẹ men transaminase, sinh thiết gan chỉ có thương tổn nhẹ và vừa. Tỉ lệ viêm gan mạn C còn bù đưa đến xơ gan là 50%. Ở những bệnh nhân có anti HVC mặc dù không có triệu chứng và men transaminase bình thường. Khi sinh thiết gan cũng có tổn thương viêm gan mạn và có thể phát

hiện HCV- RNA lưu hành trong máu. Diễn tiến của VGM C thường chậm và âm thầm. Mức độ tiến triển phụ thuộc vào nồng độ HCV- RNA và thời gian nhiễm bệnh.

Biểu hiện lâm sàng của VGM. C cũng tương tự như B: thường nhất là mệt mỏi, vàng da ít gặp. Các biểu hiện ngoài gan do phức hợp miễn dịch ít gặp hơn B ngoại trừ phức hợp globulin ngưng kết lạnh. Tuy nhiên nó thường phối hợp với hội chứng Sjogren, Lichen phẳng, porphyrin da.

Các xét nghiệm tương tự VGM B, nhưng men transaminase thường thất thường và ít cao hơn. Đôi Khi có các tự kháng thể.

- Anti - LKM1 thường(+) như VGM tự miễn type 2.
- Anti - C100, Anti C22/33 (+).



2. Viêm gan mạn tự miễn: cũng là một bệnh mạn tính trong đó gan bị viêm, hoại tử, xơ hoá một cách liên tục cuối cùng đưa đến xơ gan, chiếm 10-20% VGM. Bệnh gây ra do một phản ứng tự miễn chống lại các Kháng nguyên hiện nay vẫn chưa xác định hết, 3/4 trường hợp gặp ở phụ nữ trẻ. các biểu hiện tự miễn ngoài gan cũng như các bất thường miễn dịch huyết thanh cũng cố cho loại bệnh này.

Tiến trình tổn thương gan là qua trung gian miễn dịch tế bào chống lại tế bào gan, trên cơ sở có tổ tính di truyền được khởi phát bởi hóa chất và siêu vi. Các bằng chứng hỗ trợ cho VGM tự miễn là:

- Tổn thương mô học ở gan chủ yếu là tế bào T độc và tương bào.
- Các tự kháng thể lưu hành: kháng nhân, kháng cơ trơn, kháng tuyến giáp..., yếu tố thấp, tăng Globulin máu. - Kèm các bệnh tự miễn khác: viêm tuyến giáp, viêm đa khớp dạng thấp, huyết tán tự miễn, viêm loét đại tràng, viêm cầu thận tăng sinh, đái đường, Hội chứng Sjogren.
- Yếu tố hòa hợp tổ chức: HLA-B1 (Human leucocyte antigen), - B8, - Drw3 và - Drw4.
- Bệnh đáp ứng tốt với điều trị corticoide và thuốc ức chế miễn dịch.

Bệnh cảnh lâm sàng cũng tương tự như viêm gan mạn siêu vi. Khởi bệnh có thể từ từ hoặc đột ngột với mệt mỏi, chán ăn, mất kinh, mụn trứng cá, đau khớp, ban da, viêm đại tràng, tràn dịch màng phổi, màng tim, thiếu máu, viêm kết mạc, khô mắt, phù, lách lớn.

Xét nghiệm: ngoài những rối loạn sinh học như trong viêm gan mạn siêu vi, ở đây Gamma globulin cao >2, 5g%, Yếu tố thấp(+). Kháng thể kháng nhân, kháng ty lạp thể (+).

Chẩn đoán: dựa vào các yếu tố sau:

- Không có bệnh nguyên rõ.
- Thường phối hợp với các rối loạn miễn dịch khác: Lupus, PCE, Hashimoto, thiếu máu huyết tán, hội chứng Sjogren...
- Hiện diện trong huyết thanh các tự kháng thể.

Tùy theo các type kháng thể người ta chia làm 3 thể:

- + Type 1: thường xảy ra ở phụ nữ trẻ, Gamma globulin tăng, kháng thể kháng nhân và cơ trơn.
- + Type 2: thường xảy ra ở trẻ em Địa trung hải, kháng thể LKM1.
- + Type 3: có kháng thể kháng kháng nguyên hòa tan gan.

3. Viêm gan mạn do thuốc: một số thuốc nhất là khi dùng kéo dài >6 tháng, có thể gây ra VGM, thường gặp nhất là: Clormétacine, acide Tiénilique, (-méthyldopa, Nitrofurantoine, Papaverine, Oxyphénacétine, Isoniaside, Amiodarone, Aspirine, Acétaminophen, Vitamin A, Methotrexate, PTU...

Các tổn thương do thuốc thường là rất nặng và xơ gan thường hiện diện trước khi phát hiện ra bệnh.

Chẩn đoán cần dựa vào các yếu tố sau:

- Tiền sử dùng các thuốc độc cho gan kéo dài.
- Diễn tiến tốt khi ngừng thuốc.
- Không tìm được các nguyên nhân khác.
- Một số xét nghiệm khá đặc hiệu cho từng loại thuốc: Sinh thiết gan có sự nhiễm lipide-phospo tế bào gan trong viêm gan mạn do Amiodacrone, KT antimitochondrie anti-M6 trong viêm gan mạn do Isoniaside, Anti LKM3 trong VGM do tiénilique, anti LM trong viêm gan mạn do dihydralazine...

VI. CHẨN ĐOÁN THỂ

1. Viêm gan mạn tồn tại

1.1. Lâm sàng

- Cơ năng: thường rất âm thầm và nhẹ nhàng, không có triệu chứng hoặc chỉ hơi mệt, chán ăn, khó chịu vùng thượng vị hoặc hạ sườn phải; đôi khi tức nhẹ vùng gan.
- Thực thể
- + Vàng mắt, vàng da: không có hoặc rất kín đáo.
- + Hồng ban và nốt nhện không có.
- + Gan: không lớn hoặc lớn nhẹ 1 vài cm, mềm chỉ tức nhẹ mà không đau.
- + Hạch không có. Lách không lớn. Không có tăng áp cửa.

1.2. Xét nghiệm

- Sinh hóa

+ Men transaminase không tăng hoặc chỉ tăng nhẹ 2-3 lần.

+ Phosphatase kiềm, Bilirubin, Gamma globulin không tăng hoặc chỉ tăng rất ít.

+ Không có hoạt tính nhân lên của virus.

- Mô học: viêm nhẹ khoảng cửa với các tế bào viêm đơn nhân, nhưng không bao giờ vượt quá khoảng cửa. Bề gan còn bình thường hoặc rất ít bị biến đổi. Cấu trúc gan còn nguyên vẹn.

1.3. Tiên lượng

Tốt, không có hoặc rất ít đưa đến xơ gan và ung thư gan.

2. Viêm gan mạn hoạt động

2.1. Lâm sàng

- Cơ năng: biểu hiện rõ nhất là các đợt bộc phát với sốt vừa, mệt mỏi, chán ăn, đau khớp đau cơ, và nhất là đau tức vùng hạ sườn phải. Nước tiểu đậm màu, ngứa và vàng da vàng mắt.

- Thực thể:

+ Mắt thường vàng nhất là trong đợt tiến triển.

+ Hồng ban và nốt nhện ngày càng nhiều nhất là giai đoạn khi đã có xơ gan.

+ Gan lớn 3-4cm dưới sườn, căng tức ấn đau về sau trở thành chắc cứng, bờ sắc.

+ Hạch lớn tỉ lệ 20%.

+ Lách lớn 30%.

+ Tăng áp cửa: thường xuất hiện về sau khi đã có xơ gan.

2.2. Xét nghiệm

- Sinh hóa

+ Men transaminase thường tăng > 5 lần bình thường.

+ Phosphatase Kiềm và Bilirubin máu thường tăng gấp 3-5 lần bình thường.

- Globulin tăng > 25%.

+ Tỉ prothrombin và yếu tố 5 giảm.

+ Hoạt tính nhân lên của virus rõ: ADN virus, ADN polymerase (+).

- Mô học

+ Viêm vượt quá khoảng cửa xâm nhập tiêu thụ gan.

+ Hoại tử dạng mối gặm, hoại tử cầu nối.

+ Hoại tử đám hoặc mảng.

+ Xơ tăng sinh, xâm nhập tiêu thụ gan.

+ Cấu trúc gan bị đảo lộn.

2.3. Tiên lượng: xấu, cuối cùng đưa đến xơ gan và ung thư gan.

VII. ĐIỀU TRỊ

1. Điều trị viêm gan mạn virus B

* Mục đích của điều trị viêm gan mạn virus: làm ngưng sự nhân lên của virus và làm ngưng hoạt tính sinh học và mô học. Có 3 mức độ đáp ứng:

- Đáp ứng loại 1: ngưng sự nhân lên của virus đánh dấu bởi sự biến mất của ADN virus trong huyết thanh.
- Đáp ứng loại 2: khi sự ngưng nhân lên virus được kéo dài bởi sự chuyển huyết thanh HBe (kháng thể kháng HBe).
- Đáp ứng loại 3: ngưng hoàn toàn sự nhân lên virus và sự chuyển huyết thanh HBs (anti HBs).

* Thuốc

- Lamivudine: (Didéoxythiacytidine, Zefflix* của hãng Glaxowellcome) thuốc kháng virus Herpes và Retrovirus hiệu quả trong việc ức chế sự nhân lên của virus qua ức chế sao chép tổng hợp của DNA virus và DNA polymerase. Viên 100mg uống ngày 1 viên, uống trong 3 tháng, hiệu quả làm (-) AND virus trong HT là 100%, nhưng sau khi ngừng thuốc thì 64% dương tính trở lại. Nó cũng làm giảm HBeAg và HBsAg nhưng chậm hơn.

Liệu trình 1 năm cũng chỉ làm âm tính HBeAg ở 39% bệnh nhân. Lamivudine cũng được dùng trong dự phòng tái nhiễm virus B trong ghép gan bằng phối hợp với Globuline miễn dịch kháng HBsAg. Trong viêm gan B phối hợp với nhiễm HIV dùng liều 300mg/ng cho thấy rất hiệu quả.

- Famciclovir: liều 1500mg/ng chia 3 lần trong 16 tuần làm giảm tỉ lệ đáng kể AND virus và hoạt tính của men transaminase sau 1 tuần. Sử dụng liều thứ 2: 750mg/ng trong 16 tuần nữa cũng làm tăng đáng kể sự đổi huyết thanh kháng HBe. Nó cũng dùng trong điều trị dự phòng trong ghép gan, hoặc trong trường hợp đề kháng điều trị với Interferon.

- Adefovir: (Hepsera) viên 10mg/ ngày 1 viên dùng 6 tháng đến 1 năm, cần theo dõi chức năng thận.

- Entecavir (Baraclude): viên 0,5mg là loại nucleoside là thuốc mới ra đời năm 2005, thuốc ít tác dụng phụ và ít bị đề kháng, nhưng tỉ lệ đề kháng chéo với Lamivudine là 7%; do đó khi đã bị đề kháng với Lamivudine thì phải dùng liều gấp đôi.

- Tenofovir (Tefovir) là loại nucleotide trước đây được dùng để điều trị HIV, nay được sử dụng điều trị viêm gan B, cũng là thuốc mới tỉ lệ đáp ứng cao lên đến 90% và cũng ít bị đề kháng.

Các thuốc mới đang được thử nghiệm lâm sàng là Telbivudine, Clavudine.

- Interferon: Loại interferon alpha tác dụng qua 2 cơ chế: một là ức chế RNA virus và tăng hoạt tính của men kháng virus. Hai là làm gia tăng đáp ứng miễn dịch tế bào bằng cách gia tăng sự trình bày kháng nguyên hòa hợp tế bào loại 1 và kích thích hoạt động của lympho bào T giúp đỡ và T giết. Liều 5 triệu đơn vị tiêm dưới da hàng ngày hoặc 10 triệu đơn vị tiêm dưới da hoặc tiêm bắp tuần 3 lần, dùng trong 4-6 tháng. Đáp ứng loại 2 khoảng 40%. Đáp ứng tốt hơn ở bệnh nhân có nồng độ HBV DNA < 200pg/mL và ở bệnh nhân có men transaminase > 100-200 đ.v.

Tác dụng phụ: - Như cảm cúm với sốt, nhức đầu, mỏi mệt.

- Thiếu máu, giảm bạch cầu đa nhân, giảm tiểu cầu.

- Tác dụng phụ nặng hơn nhưng ít gặp và phụ thuộc cơ địa là: rối loạn tâm thần, động kinh, suy hoặc cường giáp.

Interferon tác dụng kéo dài: Peginterferon 2a (Pegasys), mỗi tuần chỉ tiêm 1 lần, liều 90-180mcg.

- Corticoide: cho trước điều trị Interferon trong 4 tuần, vì khi dùng đột ngột sẽ có phản ứng dội miễn dịch với sự gia tăng hủy tế bào bị nhiễm virus, sẽ giúp cho Interferon tác dụng tốt hơn, nhưng ở bệnh nhân xơ gan có nguy cơ suy gan nặng.

- Ghép gan: chỉ định cho suy gan nặng, nhưng cũng không tránh được tình trạng viêm gan tái phát trên gan ghép (80%). Điều trị interferon trước khi ghép làm chậm tiến trình viêm này.

2. Điều trị viêm gan mạn D

Chỉ có Interferon mới có hiệu quả trong điều trị VGM D, nhưng thường khó đánh giá hơn vì ở bệnh nhân này thường phối hợp với nhiễm HIV và VGM.C. Với interferon alpha đáp ứng ức chế sự nhân lên của virus là 50%, đồng thời thường kèm theo sự giảm men transaminase, và giảm hoạt động mô học, nhưng hiếm khi đạt được một sự ngưng hoàn toàn nhân lên của virus, vì khi ngưng điều trị sẽ có sự tái xuất hiện của kháng nguyên và của RNA virus, cũng như sự gia tăng trở lại của men transaminase. Liều interferon cao hơn 10triệu đ.v (3 lần/ tuần và kéo dài 6 - 12 tháng.

Ghép gan cũng được thực hiện khi suy gan nặng và cũng có nguy cơ viêm gan trên gan ghép.

3. Điều trị viêm gan mạn C: Corticoides không có kết quả.

* Interferon alpha là thuốc điều trị hiệu quả nhất hiện nay. Nó làm biến mất sự tăng men transaminase sau 1-2 tháng điều trị. Nhiều nghiên cứu cho thấy interferon làm men transaminase trở lại bình thường trong 50% trường hợp, cũng như làm giảm hoạt tính mô học. Liều 3 triệu đơn vị tuần 3 lần tiêm dưới da trong vòng 6 tháng. Cần thận trọng xử dụng interferon khi có suy gan nặng, vì khi ngưng điều trị sẽ có phản ứng dội, về mặt hoạt tính viêm gan mạn sẽ làm cho gan bị suy thêm.

Hiệu quả lâu dài của việc điều trị interferon vẫn chưa được biết hết. Vì sau khi ngừng điều trị 3 - 6 tháng thì gần 1 nửa có hiện tượng tái phát. Hiện nay có interferon tác dụng kéo dài: Peginterferon 2a (Pegasys), mỗi tuần chỉ tiêm 1 lần, liều 90-180mcg, tác dụng tốt hơn và ít tác dụng phụ hơn nhưng giá còn cao.

* Ribavirin: là một chất đồng vận nucleotide có phổ virus rộng, có thể dùng làm đơn trị liệu chống virus C, nó giúp cải thiện về mô học và men gan từ 30 đến 50% bệnh nhân. Tuy nhiên nó làm giảm lượng virus không đáng kể và đáp ứng sinh học không duy trì được sau khi ngừng thuốc. Liều dùng là 1000-1200mg/ng, dùng trong 6 tháng.

Điều trị ghép gan cũng tương tự như VGM B.

2.4. Điều trị viêm gan tự miễn

Chủ yếu là dùng corticoides và thuốc ức chế miễn dịch.

* Corticoides: Dùng đơn độc thì cho liều 30-60mg/ng cho người lớn trong vòng 2-3 tuần sau đó giảm liều dần, để duy trì men transaminase ở mức bình thường, với liều thông thường là 10-20mg/ng.

Nếu corticoide không hiệu quả thì phối hợp với Azathioprine liều 50mg/ng. Liều trình này hiệu quả trong 80% trường hợp. dù đơn độc hay phối hợp với Azathioprine cũng cần kéo dài ít nhất là 2 năm. Nếu sau thời gian này thấy men bình thường và không còn hoại tử tế bào gan thì ngưng điều trị và theo dõi. Nếu tái phát thì phải điều trị lại như từ đầu. Thường tỉ lệ tái phát là khoảng 60-90% trường hợp, do đó nhiều khi phải điều trị suốt đời.

* Ciclosporine: là thuốc có nhiều triển vọng hiện nay đang dùng để điều trị trong trường hợp đề kháng với điều trị corticoides. Liều 5-6mg/kg, dùng kéo dài 1-2 năm.