

Bs CK2. Lê T Đ nh -

GI I THI U

Dù đã áp d ng ph ng pháp sàng l c máu và ch ph m máu, vi c tăng c ng s d ng erythropoietin, cũng nh áp d ng các bi n pháp phòng ng a ph bi n và ki m soát nhi m trùng nghi m ng t, tuy nhiên nhi m vi rút viêm gan C (HCV) v n là m t v n đ s c kh e quan tr ng b nh nh n m c b nh th n giai đ o n cu i (ESRD). T l nh m HCV hàng năm nh ng b nh nh n này dao đ ng t 0,2% đ n 6,2%, cao h n kho ng 100–1000 l n so v i dân s chung. Sau khi ti p xúc v i HCV, th i gian b nh 8 tu n tr c khi xu t hi n các tri u ch ng. Dù m t s b nh nh n có th có bi u hi n m t m i, chán ăn ho c c m giác đ y b ng khi nh m HCV c p tính, nh ng h u h t đ u không có tri u ch ng, v i n ng đ alanin aminotransferase (ALT) trong huy t thanh tăng nh đ n trung bình. Giá tr ALT n m trong kho ng t 2 đ n 20 l n gi i h n trên c a m c bình th ng (ULN). Vi c ch n đoán nhi m HCV c p tính b nh nh n ESRD đ c xác nh n b ng cách phát hi n HCV-RNA trong huy t thanh và chuy n đ i v huy t thanh kháng HCV.



N u không có các bi n pháp can thi p y t hi u qu , 65–92% b nh nh n ESRD b viêm gan C c p tính tr thành nhi m b nh m n tính. Do đó, t l nh m HCV c p tính cao và t l m n tính sau nhi m trùng c p tính góp ph n làm tăng t l nh m HCV b nh nh n ESRD. T l nh m HCV m n tính đ c báo cáo b nh nh n ESRD dao đ ng t 3,4% đ n 80% v i s khác bi t l n v đ a đ . T l m c và t l nh m HCV cao h n trong s b nh nh n ESRD g i ý các con đ ng lây truy n b nh vi n có th x y ra, ch ng h n nh nhi m t tay c a nhân viên y t, dùng chung v t d ng gi a b nh nh n, tái s d ng máy l c máu và nhi m t máy l c máu. B nh nh n ESRD nh m HCV m n tính th ng có bi u hi n bi u hi n lâm sàng không rõ ràng, xét nghi m n ng đ ALT huy t thanh tăng nh .

TÌNH SƠ NHIỆM HCV TRONG BỆNH NHÂN BỆNH THẬN GIAI ĐOẠN CUỐI

Tình sơ nhiễm HCV mạn tính ở bệnh nhân ESRD vẫn chưa rõ ràng trong những năm đầu nhiễm HCV. Điều này là do thiếu mức bệnh và thiếu thông tin về bệnh nhân ESRD nói chung cao hơn so với dân số nói chung, làm cho hiểu quả lâu dài của việc nhiễm HCV khó được làm rõ. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chứng tỏ rằng bệnh nhân ESRD nhiễm HCV đang chịu thêm nhân tố có nguy cơ thiếu thông tin liên quan đến gan cao hơn. Ngoài ra, nhiễm HCV làm giảm chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe của những bệnh nhân này. Dù bệnh nhân ESRD bị viêm gan C mạn tính được ghép thận (RT) thông thường có thiếu thông tin sốt cao hơn so với những người được lọc máu duy trì, một số nghiên cứu lại cho thấy những bệnh nhân này có thiếu thông tin sốt sau ghép thận kém hơn. Tuy nhiên, bệnh nhân nhiễm HCV đã làm tăng nhanh quá trình xơ hóa gan và tình trạng viêm hoại tử gan trở nên tồi tệ hơn sau RT, cho thấy rằng việc dùng thuốc ức chế miễn dịch sau RT có thể làm trầm trọng thêm diễn biến của bệnh gan.

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐÁNH GIÁ NHIỄM HCV TRONG BỆNH NHÂN ESRD

Xét nghiệm huyết thanh học

Có hai loại xét nghiệm kháng HCV sử dụng protein HCV có cấu trúc và không cấu trúc (NS) để phát hiện kháng thể HCV: xét nghiệm miễn dịch enzym (EIA) và xét nghiệm hấp thụ miễn dịch tái tạo hấp (RIBA). EIA được sử dụng phổ biến hơn do tính đơn giản và giảm chi phí. EIA-1 (EIA thể rắn thể lỏng) chứa một kháng nguyên tái tạo hấp duy nhất trong vùng HCV NS4, và không hoàn toàn loại bỏ được âm tính giả và dương tính giả cao. Hai thể rắn kết tiếp sau của EIA (EIA-2 và EIA-3), chứa các kháng nguyên bổ sung trong vùng lõi, NS3, NS4 và NS5, làm tăng thêm độ nhạy và độ đặc hiệu. Các xét nghiệm thông thường mà hiện tại vẫn đang được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Mặc dù RIBA được coi là có thể tái tạo và xác nhận chẩn đoán nhiễm HCV đối với các mẫu EIA dương tính, nhưng nó hiếm khi được sử dụng sau khi giới thiệu các xét nghiệm phân tử nhạy cảm để phát hiện (hoặc định lượng) HCV-RNA lưu hành.

Những bệnh nhân ESRD được lọc máu chu kỳ, các nghiên cứu trước đây cho thấy tỷ lệ âm tính giả của EIA-2 lần lượt là 2,6% và 7% để chẩn đoán nhiễm HCV, lấy HCV-RNA làm tiêu chuẩn tham chiếu. EIA-3 cung cấp độ chính xác tuyệt vời, với tỷ lệ âm tính giả 0–0,23%. Vì vậy, EIA-3 là một công cụ sàng lọc hiệu quả cho nhiễm HCV ở bệnh nhân ESRD.

Xét nghi m virus h c

HCV-RNA là d u hi u tr c ti p c a s nh n lên c a HCV. Nó có th đ c s d ng đ c tính m c đ sao chép c a vi rút trong gan và theo dõi hi u qu c a đ p ng đi u tr v i li u pháp kháng vi rút. HCV-RNA có th đ c xác đ nh đ nh tính ho c đ nh l ng trên c s các k thu t sinh h c phân t khác nhau. Ngoài ra, ki u gen HCV là đ c đ m n i t i c a các ch ng HCV b nh m, và v n n đ nh trong su t quá trình nhi m HCV m n tính. Vi c đánh giá HCV-RNA và ki u gen có th giúp bác sĩ lâm sàng xác đ nh th i gian và li u l ng t i u c a li u pháp đi u tr đ a trên interferon (IFN).

M t s nghiên c u đã phát hi n ra r ng m c HCV-RNA gi m thoát qua trong quá trình ch y th n nh n t o, nh ng d n d n tr i m c ban đ u trong vòng 48 gi . Các c ch khác nhau, bao g m s h p ph HCV vào màng l c máu, phá h y các h t HCV, thoát ra ngoài. HCV vào đ ch l c, ho c n ng đ IFN- α trong huy t t ng tăng trong quá trình l c máu, có th liên quan đ n hi n t ng c th này. M c dù s phân b c a các ki u gen HCV r t khác nhau gi a các vùng đ a đ khác nhau, nh ng ki u gen HCV 1 và 2 chi m u th b nh nh n ESRD b viêm gan C m n tính, b t k khu v c đ a đ .

Các xét nghi m hóa sinh

Dù m c ALT huy t thanh đ c s d ng đ sàng l c các b nh gan trong dân s nói chung, ng i ta bi t r ng b n thân ESRD làm gi m m c ALT. Do đó, m c ALT gi i h n t i u đ phát hi n virut HCV là kho ng 0,4–0,45 l n ULN c a m c thông th ng (th ng là 40 IU / L).

Các xét nghi m xâm l n và không xâm l n đ đánh giá mô h c gan

So v i b nh nh n HCV không tăng urê huy t, b nh nh n ESRD b viêm gan C m n tính có viêm ho i t gan và x hóa nh h n. Th i gian nhi m b nh lâu h n, tu i cao khi nhi m b nh, tăng aspartate aminotransferase (AST) trong huy t thanh và viêm ho i t gan n ng trên sinh thi t gan có liên quan đ n x hóa gan đáng k .

V m t lâm sàng, sinh thi t gan qua da là tiêu chu n vàng đ đánh giá mô h c gan ở b nh

nh n ESRD b viêm gan C m n tính, qua đó bác sĩ có th đánh giá đ đi u ki n cho RT, tiên l ng lâu dài và s c n thi t c a đi u tr đ a trên IFN. Tuy nhiên, sinh thi t gan b h n ch b i s ch p nh n c a b nh nh n ng, các bi n c ch y máu nghiêm tr ng có th x y ra, và các sai sót trong l y m u. Nh ng v n đ này đã kích thích vi c tìm ki m các ph ng ti n không xâm l n khác đ tiên l ng m c đ nghiêm tr ng c a mô h c gan.

Hai nghiên c u ch ra r ng ch s AST: Ch s t l ti u c u (APRI), đ a trên các xét nghi m máu đ n gi n, r t h u ích trong vi c đ đoán m c đ nghiêm tr ng c a x hóa gan b nh nh n ESRD b viêm gan C m n tính. Tuy nhiên, đ m m nh chính c a APRI là đ lo i tr b nh nh n b x hóa gan đáng k ($\geq F2$) khi ng ng gi i h n đ c đ t là $<0,40$. Đi u này giúp ti t ki m t i đa 50% b nh nh n kh i đ c ch n đoán chính xác mà không c n sinh thi t gan. Ph ng pháp siêu âm đàn h i thoáng qua đ c gi i thi u g n đây (Fibroscan; Echosense, Paris, Pháp) cho th y đ chính xác ch n đoán cao h n APRI, v i 69% và 82% b nh nh n ESRD b x gan nh ($\geq F1$) và đáng k ($\geq F2$) đ c ch n đoán chính xác mà không c n sinh thi t gan.

Đ nh nghĩa v đáp ng huy t thanh h c virus HCV sau li u pháp IFN

M c tiêu c a đi u tr HCV là gi m t l m c và t vong liên quan đ n gan. B i vì quá trình ti n tri n thành b nh gan giai đ n cu i b nh nh n ESRD nhi m HCV m n tính th ng m t vài th p k , nên r t khó cho th y tác đ ng h u ích c a vi c đi u tr trong vi c ngăn ng a các bi n ch ng liên quan đ n gan. Do đó, s c ch v rút b n v ng, thay vì k t qu lâm sàng lâu dài, đ c đ nh nghĩa là đ m cu i thay th c a li u pháp IFN. Đi u quan tr ng nh t là đáp ng virus h c b n v ng (SVR), đ c đ nh nghĩa là HCV-RNA không phát hi n đ c, 24 tu n sau khi k t thúc đi u tr b ng xét nghi m HCV-RNA nh y c m. Đi m cu i này th ng đ c cho là 'ph ng pháp ch a tr b ng virus', m c dù m t s b nh nh n v n có th phát tri n các bi n ch ng liên quan đ n gan (đ c bi t là ung th bi u mô t bào gan) nhi u năm sau khi đ t đ c đáp ng virus kéo dài, đ c bi t là nh ng ng i b x hóa gan ti n tri n và các y u t nguy c khác c a b nh gan (r u, b nh đái đ ng, nhi m siêu virus viêm gan B). Đáp ng virus h c nhanh (RVR), đ c đ nh nghĩa là HCV-RNA không phát hi n đ c 4 tu n th 4 c a đi u tr và đáp ng virus h c s m (EVR), đ c đ nh nghĩa là ph n ng chu i khu ch đ i chu i polymerase không th phát hi n (PCR; EVR hoàn ch nh [cEVR]) ho c gi m ≥ 2 log c a HCV-RNA 4 tu n th 12 c a đi u tr đ n m c virus ban đ u (nh ng PCR v n đ ng tính; EVR m t ph n). RVR và cEVR là nh ng y u t đ báo đáp ng virus kéo dài đ ng tính m nh b nh nh n viêm gan C m n tính có ch c năng th n bình th ng.

ĐI U TR B NH NH N ESRD NHI M HCV C P TÍNH

IFN đơn trị liệu

Điều trị liệu IFN- α đã được sử dụng thành công để điều trị bệnh nhân viêm gan C cấp tính không tăng urê. Điều trị bằng IFN thông thường với liều 3–6 triệu đơn vị (MIU) ba lần mỗi tuần trong 4–24 tuần có thể làm đáp ứng virus kéo dài trung bình là 32–98%. Ở bệnh nhân ESRD viêm gan C cấp tính, thể đáp ứng virus kéo dài trung bình của bệnh nhân dùng IFN thông thường với liều 3–10 MIU ba lần mỗi tuần trong 12–48 tuần là 26–86%, cao hơn so với những người không điều trị IFN (5,6–12,5%). Tỷ lệ ngừng điều trị là 0–22%, tùy thuộc vào liều lượng và thời gian điều trị khác nhau.

Đáp ứng virus và thể ngừng thuốc liên quan đến điều trị của điều trị pegylated IFN (pegylated IFN- α -2a liều 180 μg / tuần; pegylated - α -2b với liều 0,5–1,5 μg / kg / tuần) trong 48 tuần là 18–39% và 3–7% ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính không tăng urê. Hai nghiên cứu được thực hiện cho thấy rằng hiệu quả của bệnh nhân ESRD được điều trị bằng pegylated IFN- α -2a hoặc IFN- α -2b là liều 135–180 μg / tuần hoặc 1 μg / kg / tuần tương đương với liều ở bệnh nhân không tăng urê huyết được điều trị bằng pegylated INF - α -2a hoặc pegylated INF- α -2b với liều 180 μg / tuần hoặc 1,5 μg / kg / tuần. Với điều trị bệnh nhân ESRD bị viêm gan C mạn tính bằng điều trị pegylated IFN với liều 135–180 μg / tuần hoặc 0,5–1,1 μg / kg / tuần trong 24–48 tuần, tỷ lệ đáp ứng virus là 0–79%, và thể cai thuốc liên quan đến điều trị là 0–56%. Ba nghiên cứu phân tích trung bình cho thấy đáp ứng virus bệnh virus và thể cai thuốc liên quan đến điều trị ở bệnh nhân dùng pegylated là 31–37%. và 23–28%, là có thể so sánh với IFN thông thường. Dù bệnh nhân được điều trị bằng IFN thông thường hoặc pegylated INF có hiệu quả và độ an toàn tương đương nhau trên các nghiên cứu phân tích trung bình, một thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh cho thấy rằng hiệu quả và độ an toàn trung bình của những bệnh nhân được điều trị với pegylated INF cao hơn so với những người được điều trị bằng IFN thông thường.

Tổng thể những bệnh nhân ESRD nhận IFN đơn trị liệu thông thường, mức HCV-RNA ban đầu thấp và RVR là những yếu tố dự báo đáng kể tính cho SVR ở những người nhận điều trị liệu pegylated INF.

Liều pháp IFN và Ribavirin

Với sử dụng ribavirin kết hợp với IFN thông thường giúp cải thiện đáng kể thể đáp ứng virus bệnh virus (SVR) đến 31–43% ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính không tăng urê. Ribavirin được coi là chất bổ sung cần thiết để điều trị bệnh nhân ESRD bị viêm gan C mạn tính vì nguy cơ thiếu

máu huy t tán đ a tính m ng. Tuy nhiên, m t s nghiên c u cho th y r ng s d ng ribavirin li u th p (200 mg ba l n m i tu n đ n 400 mg m i ngày) đ gi n ng đ m c tiêu 10–15 μmol / L k t h p v i IFN thông th ng và erythropoietin li u cao (20 000–30 000 IU / tu n) là kh thi đ đi u tr b nh nh n ESRD b viêm gan C. SVR m n tính và t l ng ng thu c liên quan đ n đi u tr sau 24-48 tu n đi u tr k t h p dao đ ng trong kho ng 17% đ n 63%, và 0% và 33%, t ng ng. M c dù các nghiên c u th nghi m này cho th y có th an toàn khi s d ng ribavirin li u th p đ i s giám sát ch t ch c a hemoglobin và cung c p erythropoietin li u cao, nh ng ribavirin th ng không đ c khuy n cáo s d ng lâm sàng thông th ng, tr khi các th nghi m quy mô l n h n n a xác nh n an toàn ở b nh nh n ESRD.

Li u pháp Pegylated IFN và Ribavirin

Li u pháp k t h p pegylated IFN và ribavirin đã c i thi n t l SVR và là tiêu chu n chăm sóc hi n t i đ đi u tr b nh nh n viêm gan C m n tính không tăng urê. Tuy nhiên, ch có m t s nghiên c u đánh giá hi u qu và đ an toàn c a pegylated IFN c ng v i ribavirin li u th p đ đi u tr b nh nh n ESRD b viêm gan C m n tính. SVR và t l ng ng thu c liên quan đ n đi u tr sau 24 ho c 48 tu n đi u tr k t h p dao đ ng t 7% đ n 97%, 0% và 71%. , t ng ng. Nh ng b nh nh n này c n nh n erythropoietin li u cao (10 000–40 000 IU / tu n) đ duy trì đ li u l ng ribavirin trong quá trình đi u tr nh m đ t đ c hi u qu ở c ch virus khi đi u tr. H n n a, b nh nh n nhi m HCV ki u gen 2 ho c 3 có t l SVR cao h n so v i nh ng ng i nhi m ki u gen 1 ho c 4.

Tái đi u tr cho nh ng ng i tr c đó dùng li u pháp IFN đ n tr

Dù tính an toàn và hi u qu c a IFN thông th ng ho c pegylated INF c ng v i ribavirin đ tái đi u tr b nh nh n viêm gan C m n tính không tăng urê huy t, nh ng ng i không đáp ng v i li u pháp đ n tr li u đ a trên IFN tr c đó đã đ c thi t l p rõ ràng, ch có hai nghiên c u gi i quy t v n đ này ở b nh nh n ESRD. Djordjević et al, 4 b nh nh n tái phát sau 12 tu n đi u tr IFN đ n tr li u thông th ng v i li u 3 MU ba l n m i tu n theo cùng m t phác đ trong 24 tu n n a. M c dù t t c các b nh nh n đ u có kh năng ở c ch virus t t, bình th ng hóa ALT và dung n p trong th i gian đi u tr , nh ng không có b nh nh n nào có SRV.

Trong năm 2009, chúng tôi đã đi u tr cho 35 b nh nh n tái phát sau 24 tu n đi u tr b ng IFN đ n tr li u thông th ng ho c pegylated INF v i 135 mg / tu n IFN pegylated và 200 mg ribavirin hàng ngày trong 48 (HCV ki u gen 1) ho c 24 (ki u gen HCV 2) tu n. T l SVR t ng th là 60%, và t l SVR ở b nh nh n HCV ki u gen 2 cao h n ở b nh nh n HCV ki u gen 1

(80% so v i 52%). T l ng ng thu c liên quan đ n đi u tr là 17%. 26 (74%) b nh nh n ph i nh n erythropoietin v i li u trung bình là 15 000 IU / tu n đ ki m soát tình tr ng thi u máu trong khi đi u tr ph i h p. HCV-RNA và RVR c b n th p là nh ng y u t đ báo đ c l p cho SVR.

Đi u tr b nh nh n ESRD b nh nh m HCV sau ghép th n (RT)

Li u pháp kháng vi-rút đ i v i nh m HCV sau RT hi n đang b h n ch b i tính an toàn và hi u qu không đ t yêu c u. K t qu c a m t phân tích t ng h p, bao g m 102 ng i nh n RT b viêm gan C m n tính đ c đi u tr IFN thông th ng ho c IFN thông th ng c ng v i li u pháp ribavirin, cho th y r ng SVR t ng th và t l ng ng thu c liên quan đ n đi u tr l n l t là 18% và 35%. Tuy nhiên, nh u nghiên c u đ c đ a vào phân tích t ng h p không cung c p đ m cu i v hi u qu rõ ràng, đ n đ n t l SVR không rõ ràng. Ngoài ra, vi c gián đ o n đi u tr th ng liên quan đ n đào th i đ ghép c p tính, đ n đ n r i lo n ch c năng m nh ghép ho c m t m nh ghép. Dù k t qu v i đ n tr li u ribavirin ho c amantadine, và li u pháp k t h p ribavirin v i amantadine cho th y s c i thi n m c ALT huy t thanh mà không có tác đ ng b t l i v ch c năng ghép th n, các phác đ này không có b t k tác đ ng h u ích nào đ i v i vi c c ch virus ho c mô h c gan. K t h p các b ng ch ng này v i nhau, li u pháp đ a trên IFN ch n nên đ c b t đ u u nh ng ng i nh n RT trong các đi u ki n lâm sàng c th , ch ng h n nh viêm gan m t do x đ ng m t, khi nguy c nh m HCV không đi u tr đ c cao h n nguy c m t m nh ghép.

K t c c lâu dài sau Li u pháp IFN

B nh nh n ESRD nh m HCV đ t đ c SVR đ c ch ng minh là có nh ng c i thi n l n h n v mô h c gan và ch t l ng cu c s ng so v i nh ng ng i không đ t đ c SVR sau khi đi u tr đ a trên IFN. H n n a, b nh nh n có SVR đã gi m ti n tri n mô h c gan ở giai đ o n h u RT. M t s nghiên c u ch ra r ng nh ng b nh nh n có SVR có th duy trì lâu dài, không phát hi n đ c HCV-RNA huy t thanh và n ng đ ALT bình th ng, c khi l c máu chu k ho c sau RT.

K T LU N

Nh m HCV v n còn là m t v n đ s c kh e l n có th gây ra b nh t t và t vong đáng k liên quan đ n gan ở b nh nh n ESRD. C n tuân th nghiêm ng t các bi n pháp phòng ng a ph

bi n đ i v i các b nh nhi m trùng qua đ ng máu, theo dõi ALT và kháng HCV đ nh k đ phòng và phát hi n nhi m HCV c p tính. Đ n tr li u IFN thông th ng và pegylated INF đ u hi u qu và an toàn đ đi u tr b nh nh n ESRD b viêm gan c p tính C. Theo dõi c n th n n ng đ HCV-RNA huy t thanh trong 16 tu n đ u tiên c a viêm gan C c p tính là h u ích đ tránh đi u tr không c n thi t cho m t t l nh v i viêm gan C c p tính, t gi i h n.

Kho ng m t ph n ba b nh nh n ESRD b viêm gan C m n tính đ c đi u tr b ng đ n tr li u IFN thông th ng ho c pegylated INF đ t đ c đáp ng virus b n v ng. Vi c s đ ng k t h p ribavirin li u th p v i IFN thông th ng ho c pegylated INF có th làm tăng h n n a t l đáp ng virus b n v ng khi ch a đi u tr ho c tái phát (sau khi đ n tr li u IFN thông th ng ho c pegylated INF) b nh nh n ESRD b viêm gan C m n tính b ng cách c i thi n kh năng c ch và gi m vi rút đang đi u tr kh i đi u tr tái phát. Tuy nhiên, c n theo dõi ch t ch n ng đ hemoglobin và dùng erythropoietin li u cao đ ng ng a tình tr ng thi u máu tr m tr ng trong th i gian đi u tr . N n xác đ nh n ng đ HCV-RNA huy t thanh tr c đi u tr , ki u gen HCV và giai đ o n x gan, cũng nh theo dõi đ ng h c HCV-RNA huy t thanh đang đi u tr đ h ng đ n li u pháp t i u.

Li u pháp đ a trên IFN thông th ng không đ c khuy n cáo đ đi u tr nhi m HCV sau ghép th n vì có th gây r i lo n ch c năng. Các tác đ ng có l i đ i v i vi c c ch b n v ng virus, thuy n gi m sinh hóa, c i thi n mô h c và ch t l ng cu c s ng có th đ c duy trì nh ng b nh nh n có đáp ng virus b n v ng trong quá trình l c máu ho c sau ghép th n. H u h t các nghiên c u đi u tr đ a trên IFN cho b nh nh n ESRD nhi m HCV là quá nh đ gi i quy t đ y đ các v n đ v an toàn và hi u qu , và k t qu lâu dài c a b nh nh n ESRD b nhi m HCV sau khi đi u tr đ a trên IFN v n ch a rõ ràng. Các nghiên c u quy mô l n, đ c ti n hành t t là c n thi t đ gi i đáp nh ng v n đ quan tr ng và thú v này.

(D ch t “Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Patients with End-stage Renal Disease”, *J Gastroenterol Hepatol*, 2019; 26(2):228-239)