

Dịch tễ học, bệnh sử tự nhiên và quản lý bệnh nhân viêm gan B (CHB) mạn mắc đồng thời bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (MASLD)

Phỏng dịch theo Ni, Wenjing, Shi, Junping, Li, Jie- Clinical Liver Disease - January-June 2024

Viêm gan B mạn tính (CHB) từ lâu đã là nguyên nhân chính góp phần gây ra xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Trong khi đó, tỷ lệ mắc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) trên toàn cầu, hiện được gọi là bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến rối loạn chức năng chuyển hóa (MASLD), đang gia tăng nhanh chóng. Ở châu Á, khu vực lưu hành virus viêm gan B (HBV), tỷ lệ mắc bệnh NAFLD đã lên tới 29,62%,(1). Gánh nặng sức khỏe nặng nề hơn là sự tồn tại chung của CHB và MASLD ngày càng trở nên phổ biến và mối quan hệ giữa 2 bệnh này rất phức tạp. Đáng chú ý, các thuật ngữ khác nhau đã được sử dụng để mô tả gan nhiễm mỡ trong các nghiên cứu trước đây, bao gồm bệnh gan mỡ HS), NAFLD hoặc MASLD. Những khác biệt này phát sinh từ những thay đổi về danh pháp và các biến thể trong phương pháp chẩn đoán trong các nghiên cứu dựa trên dân số. Ở đây, chúng tôi bàn luận các vấn đề liên quan đến dịch tễ học, lịch sử tự nhiên và các chiến lược tiềm năng để quản lý bệnh nhân CHB mắc MASLD và các khái niệm trước đó vẫn được giữ lại.

1. Các khái niệm khác nhau về gan nhiễm mỡ

Khái niệm Mô tả/định nghĩa

- Gan nhiễm mỡ/gan nhiễm mỡ tích tụ mỡ trong gan
- NAFLD Sự hiện diện của gan nhiễm mỡ được phát hiện bằng hình ảnh hoặc mô học mà không có nguyên nhân thứ phát do tích tụ mỡ ở gan.
- NASH Sự hiện diện của gan nhiễm mỡ $\geq 5\%$ và viêm với tổn thương tế bào gan, có hoặc không có xơ hóa.
- MASLD Sự hiện diện của gan nhiễm mỡ đồng thời với ít nhất 1 yếu tố nguy cơ bệnh chuyển hóa tim và không có nguyên nhân rõ ràng nào khác.

**Chữ viết tắt: MASLD, bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến rối loạn chức năng chuyển hóa; NAFLD, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu; NASH, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu*

2.Sự lưu hành và yếu tố nguy cơ của bệnh nhân viêm gan B mạn mắc MASLD

Sự chồng chéo đáng kể giữa CHB và HS đã được ghi chép rõ ràng. Một phân tích tổng hợp báo cáo rằng 32,83% bệnh nhân mắc CHB trên toàn thế giới bị ảnh hưởng bởi HS, với tỷ lệ lưu hành là 30,98% từ năm 1997 đến năm 2007, tăng lên 35,92% từ năm 2008 đến năm 2016.2 Một nghiên cứu gần đây tập

trung vào dân số CHB ở Châu Á cho thấy tỷ lệ HS là 36,5%, trong đó Malaysia có tỷ lệ cao nhất là 47,9% và thấp nhất là ở 32,4% ở Thổ Nhĩ Kỳ.(3)

Trong quần thể CHB, các đặc điểm nhân khẩu học, trao đổi chất và virus khác nhau gây ra những nguy cơ khác nhau về HS. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng giới tính nam, chỉ số khối cơ thể, chu vi vòng eo, bệnh tiểu đường, hội chứng chuyển hóa và rối loạn chuyển hóa lipid có liên quan đáng kể đến HS ở những bệnh nhân mắc CHB.(2,3) Một mối quan hệ tiêu cực cũng được quan sát thấy giữa trạng thái dương tính của HS và HBeAg như nồng độ HBV DNA.2,3 Những phát hiện này cho thấy các yếu tố trao đổi chất, chứ không phải các yếu tố virus, đóng vai trò nổi bật hơn trong sự phát triển MASLD ở quần thể CHB.

3.Diễn tiến tự nhiên ở bệnh nhân viêm gan B mạn mắc MASLD chưa được hiểu rõ ràng

CHB và MASLD là những tác nhân quan trọng góp phần vào sự phát triển của xơ hóa, xơ gan và HCC. Tuy nhiên, có sự mâu thuẫn đáng kể trong mối liên quan giữa sự cùng tồn tại của CHB và MASLD và sự phát triển của các kết quả bất lợi liên quan đến gan .

Một số yếu tố có khả năng góp phần vào kết quả mâu thuẫn. Đầu tiên, tình trạng điều trị kháng virus cho bệnh nhân CHB là yếu tố quyết định. Ở những bệnh nhân CHB chưa từng điều trị, sự tồn tại đồng thời của HS được công nhận là yếu tố quan trọng liên quan đến tiên tri xơ hóa gan, với thông số suy giảm được kiểm soát ≥ 280 dB/m được xác định là chỉ số độc lập duy nhất liên quan đến tiên tri xơ hóa.(4) Tuy nhiên, một nghiên cứu hồi cứu khác, nghiên cứu đoàn hệ cho thấy ở những bệnh nhân mắc CHB được điều trị bằng thuốc kháng vi-rút, sự hiện diện của gan nhiễm mỡ là một biến số độc lập và mạnh mẽ liên quan đến việc giảm nguy cơ xơ gan và HCC sau khi so sánh điểm xu hướng, trong khi phát hiện này không được quan sát thấy ở những bệnh nhân mắc CHB không được điều trị.(5) Người ta cho rằng hoạt động của virus kém hoạt động hơn và tải lượng virus HBV thấp hơn ở những bệnh nhân mắc CHB được điều trị bằng thuốc kháng vi-rút. Ở nhóm đối tượng này, yếu tố virus có thể không phải là yếu tố chính dẫn đến các kết quả liên quan đến gan.

Thứ hai, tác động không đồng nhất của MASLD lên tổn thương gan có thể là do mức độ nghiêm trọng khác nhau của bệnh gan nhiễm mỡ. Một nghiên cứu cắt ngang từ Trung Quốc, thu nhận 1081 bệnh nhân mắc CHB chưa từng điều trị, cho thấy những bệnh nhân đồng thời mắc bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) có 74,2% bị xơ hóa đáng kể hoặc xơ hóa nặng, cao hơn đáng kể so với tỷ lệ 38,8% ở bệnh nhân mắc CHB và gan nhiễm mỡ không do rượu.(6) Trong một nghiên cứu đoàn hệ ở Bắc Mỹ gồm 420 bệnh nhân có HBsAg dương tính, viêm gan nhiễm mỡ có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh xơ hóa Ishak và xơ hóa tiên tri gấp 1,50 lần và 2,89 lần so với những bệnh nhân chỉ mắc bệnh HS.(7). Các nghiên cứu này chỉ ra rằng viêm gan nhiễm mỡ chứ không phải HS là yếu tố nguy cơ quan trọng hơn cho sự phát triển của bệnh xơ hóa .

Hơn nữa, hàm lượng HS ảnh hưởng đến nguy cơ xảy ra các kết quả bất lợi liên quan đến gan. Một nghiên cứu đoàn hệ từ Hồng Kông cho thấy rằng thông số suy giảm có kiểm soát giảm là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với tỷ lệ mắc HCC, với thông số suy giảm được kiểm soát thấp hơn 10 dB/m sẽ làm tăng nguy cơ mắc HCC lên 6%.(9) Tương tự, một phân tích tổng hợp về từng người tham gia được thực hiện bởi Lee SW và cộng sự (11) đã chứng minh rằng những bệnh nhân mắc NASH trong nhóm hàm lượng mỡ gan thấp có tỷ lệ mắc bệnh mất bù và HCC cao nhất so với những bệnh nhân mắc NASH trong nhóm hàm lượng mỡ gan cao hơn. Hàm lượng mỡ trong gan thấp đã được chứng minh là có liên quan đến dấu hiệu cao nhất về kết quả tổng hợp là mất bù, HCC và tử vong do mọi nguyên nhân.(11) Việc chuyển từ HS đơn giản sang NASH bị đốt cháy đường như làm tăng khả năng xảy ra các biến cố liên quan đến gan. Một lời giải thích hợp lý là những bệnh nhân có hàm lượng chất béo thấp hơn sẽ bị suy giảm cấu trúc gan nghiêm trọng hơn, có khả năng dẫn đến kết quả kém hơn. Điều không thể bỏ qua là các phương pháp chẩn đoán gan nhiễm mỡ khác nhau có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của chẩn đoán và đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh. Nhiều nghiên cứu đã sử dụng các kỹ thuật hình ảnh như siêu âm để đánh giá HS. Không thể tránh khỏi sự thiên vị giữa người quan sát bên ngoài và người quan sát nội bộ bên trong . Hơn nữa, sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán, nhưng tính chất xâm lấn của nó đã hạn chế ứng dụng của nó trong nghiên cứu. Do đó, mức độ nghiêm trọng của bệnh có sự khác nhau ở những bệnh nhân được sinh thiết gan và những người không làm sinh thiết. Một phân tích tổng hợp từng bệnh nhân gần đây đã chứng minh rằng tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan tổng thể ở bệnh nhân mắc CHB và bệnh nhân béo phì gan là 5,2 trên 1000 người-năm, thấp hơn đáng kể so với tỷ lệ mắc 7,7 trên 1.000 người-năm ở nhóm mắc CHB và không có gan nhiễm mỡ.(12) Trong khi ở phân nhóm có gan nhiễm mỡ được chứng minh bằng sinh thiết gan, tỷ lệ mắc HCC gộp lại là cao hơn đáng kể ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ CHB so với bệnh nhân mắc CHB và không có gan nhiễm mỡ.(12) Người ta cho rằng những bệnh nhân được chọn để sinh thiết gan thường được coi là có nguy cơ cao hơn về kết quả bất lợi. Các kết quả thu được từ đoàn hệ sinh thiết gan đòi hỏi phải giải thích cẩn thận. Bất chấp tác động không chắc chắn của MASLD đối với tình trạng xơ hóa, xơ gan và HCC, bằng chứng đã chỉ ra rằng MASLD thúc đẩy quá trình thanh thải HBsAg. Huang SC và cộng sự (10) đã tuyển chọn liên tiếp 4084 bệnh nhân mắc CHB, trong đó 21,7% kết hợp với MASLD. Các tác giả đã chỉ ra rằng tỷ lệ thanh thải HBsAg trong huyết thanh tích lũy trong 1, 3 và 5 năm tương ứng là 2,3%, 8,1% và 12,0% ở nhóm CHB-MASLD, cao hơn tỷ lệ tương ứng là 1,2. %, 3,7% và 6,9% ở nhóm mắc CHB và không có MASLD. Hơn nữa, so với bệnh nhân CHB có MASLD và có 1-2 tiêu chí chuyển hóa, bệnh nhân CHB có MASLD và ≥ 3 tiêu chí chuyển hóa có tỷ lệ thanh thải huyết thanh HBsAg cao nhất. (10). Theo tiêu chí đề xuất của MASLD, HS được xác định là một trong những yếu tố quan trọng nhất trong mất HBsAg.(10). Sự thanh thải HBsAg trong huyết thanh là một dấu hiệu quan trọng cho việc điều

trị chức năng nhiễm HBV. Một số giả thuyết đã được đề xuất để làm sáng tỏ mối liên hệ giữa gan nhiễm mỡ và sự thanh lọc huyết thanh HBsAg. Các yếu tố chuyển hóa ở gan nhiễm mỡ, chẳng hạn như sự thay đổi quá trình tạo glucose, có thể tăng cường phản ứng chống vi-rút thông qua việc kích hoạt khả năng miễn dịch bẩm sinh. Ngoài ra, gan nhiễm mỡ có khả năng làm tăng quá trình apoptosis trong các tế bào bị nhiễm HBV, do đó tạo điều kiện thuận lợi cho việc thanh thải HBsAg. Tuy nhiên, cơ chế phức tạp bên dưới 2 điều kiện vẫn cần được khám phá.

4.Quản lý bệnh nhân có MASLD

Tác động của MASLD đến khả năng đáp ứng với liệu pháp kháng vi-rút ở những người mắc CHB và MASLD vẫn chưa chắc chắn. Một nghiên cứu hồi cứu trước đây trên 555 bệnh nhân mắc CHB được điều trị bằng thuốc kháng vi-rút đường uống cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ ức chế virus hoàn toàn và đáp ứng sinh hóa giữa nhóm CHB-NAFLD và nhóm CHB không NAFLD trong thời gian theo dõi 60 tháng.(13) NAFLD không được công nhận là yếu tố độc lập ảnh hưởng đến việc ức chế hoàn toàn virus và/hoặc kết quả đáp ứng sinh hóa.13 Tuy nhiên, một phân tích tổng hợp bao gồm 98 nghiên cứu với 48.472 bệnh nhân cho thấy bệnh nhân mắc CHB có HS có tỷ lệ đáp ứng virus và bình thường hóa alanine aminotransferase thấp hơn so với những bệnh nhân nhiễm HBV đơn giản sau 48 tuần điều trị bằng thuốc kháng vi-rút.(14) Hiện nay, việc thiếu các lựa chọn điều trị đặt ra những thách thức trong việc quản lý hiệu quả bệnh nhân mắc CHB đồng thời với MASLD. Trong khi tác động của MASLD lên các kết cục liên quan đến gan vẫn chưa có kết luận rõ ràng. Sự hiện diện của các thành phần trao đổi chất trong tiêu chí MASLD, chẳng hạn như đái tháo đường, chắc chắn làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân. Vì vậy, điều quan trọng là phải thực hiện các biện pháp can thiệp thích hợp cho bệnh nhân CHB mắc MASLD. Giảm cân là nền tảng của MASLD. Việc áp dụng một lối sống sửa đổi bao gồm chế độ ăn uống cân bằng và tập thể dục thường xuyên đã cho thấy những tác động tích cực trong việc giảm bớt MASLD. Lợi ích cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân mắc CHB đã thay đổi lối sống của họ.(15)

5.Kết luận :Những lợi ích chính xác của lối sống được cải thiện ở bệnh nhân CHB mắc MASLD vẫn chưa chắc chắn. Một số loại thuốc, chẳng hạn như chất chủ vận peptide 1 giống glucagon và chất tương tự của FGF-19, đã chứng minh kết quả đầy hứa hẹn trong việc giải quyết NASH trong các thử nghiệm lâm sàng. Cần có những nghiên cứu sâu hơn để xác định hiệu quả của chúng trên quần thể CHB-MASLD. Trong bối cảnh CHB và MASLD, một nhóm đa ngành là cần thiết để kiểm soát tải lượng virus và quản lý các yếu tố nguy cơ chuyển hóa. Cách tiếp cận này không chỉ nhằm mục đích ngăn ngừa sự phát triển của các tác dụng phụ liên quan đến gan mà còn làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019;4:389–398.
2. Zheng Q, Zou B, Wu Y, Yeo Y, Wu H, Stave CD, et al. Systematic review with meta-analysis: Prevalence of hepatic steatosis, fibrosis and associated factors in chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2021;54:1100–1109.
3. Zhou R, Yang L, Zhang B, Gu Y, Kong T, Zhang W, et al. Clinical impact of hepatic steatosis on chronic hepatitis B patients in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2023;30:793–802.
4. Mak LY, Hui RWH, Fung J, Liu F, Wong DKH, Cheung KS, et al. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2020;73:800–806.
5. Li J, Yang HI, Yeh ML, Le MH, Le AK, Yeo YH, et al. Association between fatty liver and cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B. *J Infect Dis*. 2021;224:294–302.
6. Huang Y, Gan Q, Lai R, Wang W, Guo S, Sheng Z, et al. Application of fatty liver inhibition of progression algorithm and steatosis, activity, and fibrosis score to assess the impact of non-
7. Khalili M, Kleiner DE, King WC, Sterling RK, Ghany MG, Chung RT, et al. Hepatic steatosis and steatohepatitis in a large North American cohort of adults with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1686–1697.
8. Kim MN, Han K, Yoo J, Hwang SG, Ahn SH. Increased risk of hepatocellular carcinoma and mortality in chronic viral hepatitis with concurrent fatty liver. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;55:97–107.
9. Mak LY, Hui RWH, Fung J, Liu F, Wong DKH, Li B, et al. Reduced hepatic steatosis is associated with higher risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B infection. *Hepatol Int*. 2021;15:901–911.
10. Huang SC, Su TH, Tseng TC, Chen CL, Hsu SJ, Liu CH, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease facilitates hepatitis B surface antigen seroclearance and seroconversion. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:581–590.e6.
11. Lee SW, Huang DQ, Bettencourt R, Ajmera V, Tincopa M, Nouredin N, et al. Low liver fat in non-alcoholic steatohepatitis-related significant fibrosis and cirrhosis is associated with hepatocellular carcinoma, decompensation and mortality. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59:80–88.
12. Wong YJ, Nguyen VH, Yang HI, Li J, Le MH, Wu WJ, et al. Impact of fatty liver on long-term outcomes in chronic hepatitis B: A systematic review and matched analysis of individual patient data meta-analysis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023;29:705–720.
13. Li J, Le AK, Chaung KT, Henry L, Hoang JK, Cheung R, et al. Fatty liver is not independently associated with the rates of complete response to oral antiviral therapy in chronic hepatitis B patients. *Liver International*. 2020;40:1052–1061.
14. Jiang D, Chen C, Liu X, Huang C, Yan D, Zhang X, et al. Concurrence and impact of hepatic steatosis on chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9:1718.
15. Park Y, Kang D, Sinn DH, Kim H, Hong YS, Cho J, et al. Effect of lifestyle modification on hepatocellular carcinoma incidence and mortality among patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2023;29:3843–3854.