

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm gan virus C (VGVRC) đã được xác định trong hơn 3 thập kỷ qua, nhưng cho đến nay VGVRC vẫn đang là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây viêm gan mạn tính, xơ gan và ung thư tế bào gan [1],[2]. Theo thông báo của Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG), trên toàn cầu có khoảng 130 - 170 triệu người nhiễm virus viêm gan C (HCV) và theo ước tính khoảng 80% các trường hợp nhiễm HCV sẽ tiến triển thành viêm gan mạn tính [3]. Trong quá trình tiến triển của bệnh viêm gan virus C mạn tính (VGVRCMT) có sự tích tụ quá mức các chất cơ bản giàu protein và collagen ở khoảng gian bào, gây rối loạn cấu trúc nhu mô gan, xơ gan, bệnh gan mất bù [4],[5]. Vì vậy, các y văn đều nhận định việc xác định tình trạng xơ hóa gan là một trong những yếu tố quan trọng để tiên lượng sự tiến triển của bệnh. Cho đến nay sinh thiết gan vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tình trạng xơ hóa gan [6],[7]. Tuy nhiên, đây là một thủ thuật xâm lấn nên có một số hạn chế như gây đau, có một số tai biến như chảy máu,... ngoài ra còn được ghi nhận là có thể có sai số [8]. Để khắc phục các hạn chế của kỹ thuật sinh thiết gan, một số phương pháp không xâm nhập đã được khuyến cáo nghiên cứu áp dụng vào thực hành điều trị bệnh. Năm 2014, TCYTTG đã khuyến cáo sử dụng các phương pháp không xâm nhập như Fibroscan và APRI để theo dõi tiến triển của xơ hóa gan trên bệnh nhân VGVRCMT thay thế cho các giải pháp xâm nhập [9].

Về điều trị, hiện tại các Hiệp hội gan mật quốc tế và TCYTTG đang khuyến cáo nghiên cứu các giải pháp điều trị VGVRCMT bằng thuốc kháng virus phù hợp với sự phân bố của các kiểu gen HCV ở mỗi khu vực [9],[10],[11]. Mục tiêu được đề ra cho điều trị là đạt được tiêu chuẩn đáp ứng

virus bền vững (ĐUVRBV) [9],[12]. Tiêu chuẩn này được xem là tiêu chuẩn khỏi bệnh, giúp giữ vững hoặc cải thiện mức độ xơ hóa tổ chức nhu mô gan, cải thiện tiên lượng bệnh [13],[14]. Tại Việt Nam từ năm 2015 trở về trước, phác đồ peginterferon alfa-2b phối hợp ribavirin (pegIFN alfa-2b + RBV) vẫn đang là phác đồ cơ bản cho hiệu quả điều trị cao. Hiện đã có một số nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ trên dựa trên các chỉ số sinh hóa, virus học [15],[16].

Tuy nhiên, cho đến thời điểm hiện tại các nghiên cứu vẫn chưa có bằng chứng về hiệu quả của phác đồ pegIFN alfa-2b + RBV cũng như giá trị của kỹ thuật Fibroscan dựa trên bằng chứng về thay đổi mô bệnh học ở bệnh nhân VGVRCMT tại Việt Nam.

Cho đến nay nhiều phác đồ mới điều trị cho bệnh nhân VGVRCMT đang được nghiên cứu tuy nhiên việc đánh giá kết quả điều trị của từng phác đồ bằng các phương pháp nghiên cứu chặt chẽ, các minh chứng khoa học cũng như áp dụng các kỹ thuật mới trong thực hành chẩn đoán và điều trị sẽ có ý nghĩa to lớn trong thực hành lâm sàng cũng như có giá trị khoa học.

Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: ***“Đánh giá kết quả điều trị của peginterferon alpha-2b kết hợp ribavirin ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính và giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan”*** với các mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá kết quả điều trị bệnh viêm gan virus C mạn tính bao gồm cả xơ gan còn bù bằng phác đồ peginterferon alpha-2b kết hợp ribavirin***
- 2. Đánh giá giá trị của Fibroscan so sánh với bằng chứng mô bệnh học trong xác định mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính.***

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Lịch sử bệnh viêm gan virus C mạn tính

Từ những năm 1970, Alter H.J và cộng sự đã ghi nhận nhiều trường hợp viêm gan sau truyền máu và gọi các trường hợp này là viêm gan virus không A không B [17]. Năm 1987, Houghton M và Choo Q.L đã phân lập được virus viêm gan C nhờ phương pháp nhân dòng đơn tính và khẳng định là căn nguyên của các trường hợp viêm gan virus không A không B [18]. Sự phát hiện HCV đã mở ra một bước tiến mới trong chẩn đoán và điều trị cho các trường hợp VGVRC.

Năm 1991, Cơ quan quản lý thuốc và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cho phép sử dụng interferon alfa (IFN) để điều trị cho các bệnh nhân VGVRCMT [19],[20]. Từ đó đến nay đã có một số tiến bộ trong điều trị cho các bệnh nhân VGVRCMT. Năm 2001 phác đồ pegIFN + RBV được đề xuất sử dụng đã góp phần nâng cao hiệu quả điều trị cho các bệnh nhân VGVRCMT [21]. Tuy nhiên phác đồ này cũng có nhiều hạn chế như tỷ lệ thành công chỉ đạt 50-60% và có nhiều tác dụng không mong muốn [12],[22]. Hiện nay, các phác đồ thuốc kháng virus tác động trực tiếp (DAA) có hiệu quả cao đang được tiếp tục nghiên cứu đưa vào sử dụng [23],[24],[25].

1.2. Tình hình dịch tễ học viêm gan virus C

Theo báo cáo mới nhất của TCYTTG, trên phạm vi toàn cầu hiện có khoảng 130 – 170 triệu người, tức khoảng 3% dân số thế giới nhiễm HCV [3],[26],[27]. Tỷ lệ mắc VGVRCMT dao động từ 0,5% ở các nước châu Âu lên đến gần 20% ở khu vực đồng bằng sông Nile thuộc Ai Cập [28],[29]. Tại Pháp, nhiều nghiên cứu khác nhau cho thấy tỷ lệ mắc ở nhóm dân cư độ tuổi từ 18 đến 80 là 0,84% [30]. Có nhiều nghiên cứu trên các nhóm dân cư khác

nhau, cho thấy tỷ lệ nhiễm HCV ở người sử dụng ma túy lên tới gần 60%, tỷ lệ này ở nhóm người cho máu là 0,23% [31]. Tại Mỹ, theo Trung tâm dự phòng và kiểm soát bệnh tật (CDC), VGVC là bệnh mạn tính lây truyền qua đường máu phổ biến nhất. Ước tính có khoảng 3,2 triệu người mắc VGVCMT. Nhóm đối tượng hay gặp bao gồm nhóm người 40 – 59 tuổi, nam giới, không có nguồn gốc Tây Ban Nha, có trình độ học vấn và thu nhập thấp [32].

Tuy nhiên, tỷ suất mắc và mô hình lây nhiễm HCV thường không đầy đủ do sự thiếu hụt nghiên cứu ở các nhóm có nguy cơ mắc cao như tù nhân, người sử dụng ma túy, nghiện rượu, người nhập cư bất hợp pháp và người vô gia cư [33],[34].

Tại Việt Nam, theo ước tính, tỷ lệ nhiễm HCV ở người trưởng thành dao động khoảng 2,0 – 2,9%. Theo một nghiên cứu do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương thực hiện, tỷ lệ nhiễm HCV ở nhóm nguy cơ thấp (người cho máu, phụ nữ có thai, tân binh) là 0,5%, trong khi tỷ lệ này ở người sử dụng ma túy là 55,6%, ở bệnh nhân lọc thận chu kỳ là 26,6%, ở nhóm đối tượng hành nghề mại dâm là 8,7% và ở bệnh nhân được truyền máu là 6,0% [35]. Tuy vậy, dịch tễ học VGVCMT tại Việt Nam vẫn chưa đầy đủ do chưa có một hệ thống giám sát chung trên phạm vi toàn quốc [36],[37].

1.3. Đường lây truyền

Cho đến nay, HCV đã được xác định có đường lây truyền chính là qua đường máu. Thông qua con đường này sẽ có 3 phương thức để virus xâm nhập từ người này sang người khác là lây trực tiếp, qua quan hệ tình dục và từ mẹ sang con. Trong đó lây truyền trực tiếp (qua tiêm chích ma túy, truyền máu) là hình thức lây truyền phổ biến nhất [26],[27]. Lây nhiễm qua quan hệ tình dục ít gặp hơn nhưng có thể tăng lên nếu mắc các bệnh lây truyền qua quan hệ tình dục, có nhiều bạn tình, quan hệ tình dục không an toàn, quan hệ tình dục thô bạo [38],[39]. Tỷ lệ lây nhiễm HCV từ mẹ sang con ở các bà mẹ có RNA-HCV

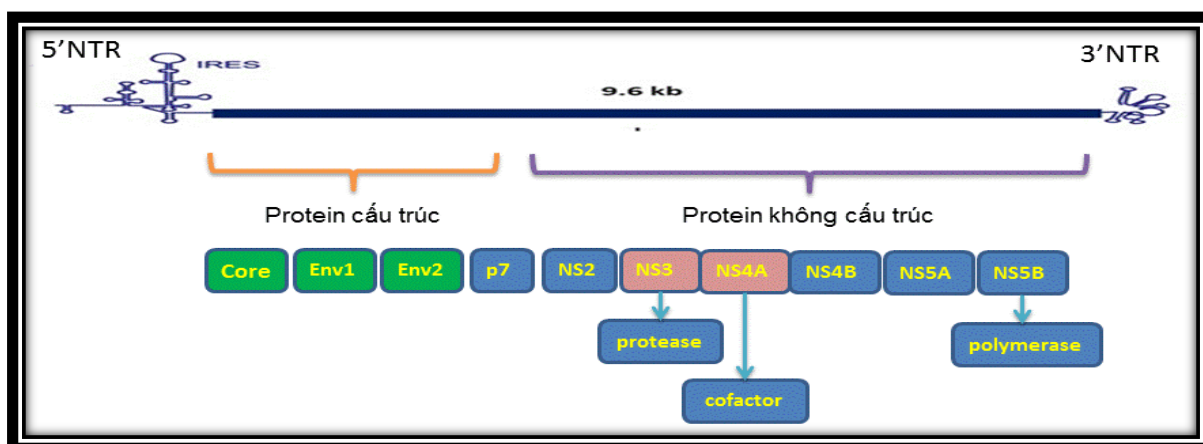
đương tính khoảng 4,3%. Tỷ lệ này tăng lên tới 22,1% ở các bà mẹ có đồng nhiễm HIV- HCV [40],[41].

1.4. Đặc điểm virus học

1.4.1. Cấu trúc virus viêm gan C

HCV thuộc họ Flaviviridae, có đường kính 55 – 65 nm và trọng lượng phân tử khoảng 4106 daltons. Bộ gen (genome) của HCV là một chuỗi RNA đơn có cực tính dương, nằm bên trong phần nucleocapsid hình đa diện. Vỏ lipid chứa các protein E1 và E2.

1.4.2. Cấu trúc bộ gen của virus viêm gan C



Hình 1.1: Sơ đồ cấu trúc bộ gen của HCV [42]

Ghi chú: 5'NTR: cực 5' không mã hoá. 3'NTR: cực 3' không mã hoá. Envelope: vỏ. S: cấu trúc. NS: không cấu trúc. C: lõi. E1, E2: glycoprotein của lớp vỏ. IRES: vị trí gắn kết Ribosome.

Bộ gen của HCV là một chuỗi đơn RNA cực tính dương có khoảng 9.400 nucleotide, được chia làm 3 vùng [42],[43],[44]:

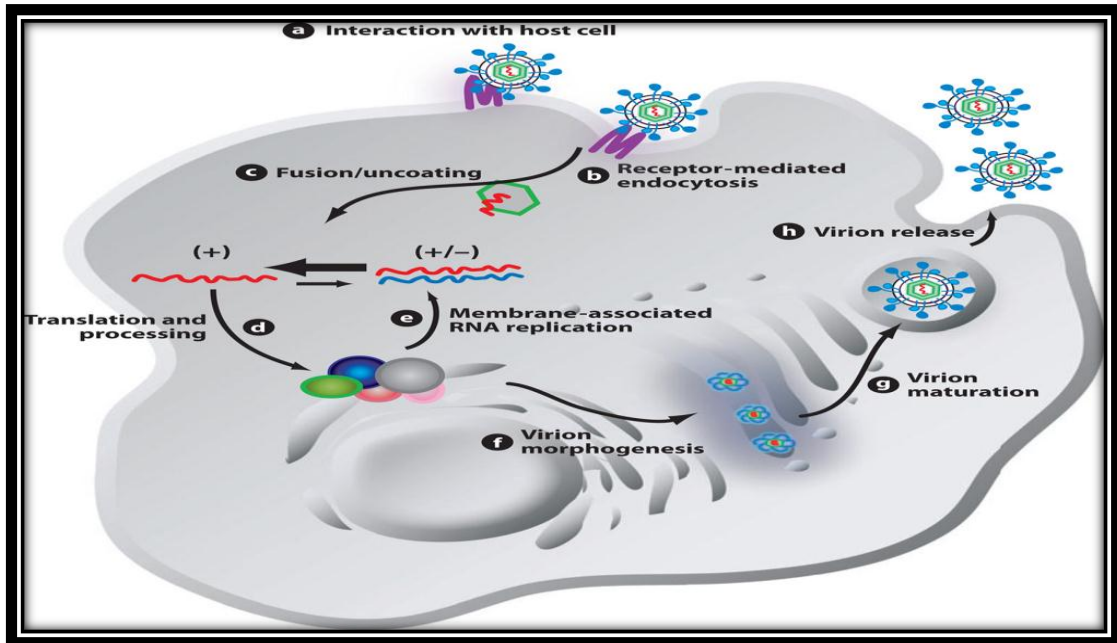
- Vùng 5' không mã hoá (5' NTR) gồm 341 – 344 nucleotide. Đây là vùng có ít khác biệt nhất giữa các phân nhóm HCV khác nhau. Chức năng của vùng này là tham gia vào việc điều hoà quá trình nhân lên của HCV. Vùng này còn có vị trí gắn kết với ribosome, được gọi là IRES (internal ribosome entry site) để khởi động quá trình giải mã sinh tổng hợp chuỗi polyprotein tiền virion.

- Vùng mã hoá nằm giữa 2 đầu 5' và 3'. Vùng này chỉ có một khung đọc mở duy nhất (open reading frame) gồm 9.379 – 9.481 nucleotide, được giải mã để tổng hợp một polyprotein tiền chất (precursor) của virus gồm 3.010 – 3.033 a xit amin. Chuỗi polyprotein do vùng mã hóa này sẽ được các protease của HCV và các peptidase của tế bào chủ phân cắt thành các protein cấu trúc và protein không cấu trúc như:
 - + Các protein cấu trúc được tạo ra từ các gen C, E1, E2. Đây là các protein thành phần tham gia cấu trúc phần tử virus.
 - + Các protein không cấu trúc bao gồm:
 - NS2 là phân tử có phần thực hiện hai chức năng khác nhau. Phần đầu tận cùng là N kỵ nước có tác dụng gắn với mặt trong màng tế bào tham gia vào sự hình thành của virus. NS2 carboxy (C) là một phần của protease NS2/3.
 - Protease NS2/3 xúc tác cho quá trình phân cắt tại vị trí NS2/3. Protease có vai trò thiết yếu trong sự nhân đôi của RNA và sự lây truyền HCV.
 - NS4B là một protein kỵ nước mạnh có thể gây ra biến đổi màng, đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành phức hợp sao chép của virus.
 - NS5A phosphoryl hóa tham gia chủ yếu vào sự sao chép RNA, tuy nhiên vai trò chính xác của nó vẫn chưa được xác định rõ ràng. NS5A gắn kết với RNA điều hoà quá trình từ sao chép RNA đến sự tạo thành virus. Sự xuất hiện NS5A có liên quan đến sự kháng interferon - alfa.
 - NS5B là một RNA phụ thuộc RNA polymerase (RNA-dependent RNA polymerase: RdRp), là enzyme lõi của bộ máy khuếch đại RNA của virus.

- Vùng 3' không mã hoá (3'NTR) bao gồm 3 đoạn: Đoạn đầu tiên có chiều dài thay đổi từ 28-42 nucleotide. Tiếp theo là đoạn poly (U) hoặc poly (A) để báo hiệu kết thúc quá trình giải mã. Tận cùng là một đoạn X gồm 98 nucleotide, ít bị biến đổi, có vai trò quan trọng trong quá trình nhân lên của HCV vì đây là nơi khởi đầu của quá trình tổng hợp chuỗi RNA cực tính âm. Ngoài ra vùng này còn có chức năng điều hoà quá trình giải mã, tạo sự ổn định cho RNA và quá trình bao bọc bộ gen bằng phần capsid.

1.4.3. Sự nhân lên của virus viêm gan C

HCV gắn kết với các tế bào gan thông qua các receptors SRB1, CD81, LDL... sau đó xâm nhập vào trong tế bào gan nhờ cơ chế nhập bào (endocytosis) và cởi bỏ phần nucleocapsid bên ngoài. Vật liệu di truyền của HCV sau khi được bơm vào tế bào sẽ sao chép ra phân tử RNA bổ xung (cRNA) có cực tính âm. Tiếp theo chuỗi RNA cực tính âm này sẽ làm khuôn mẫu để tổng hợp chuỗi RNA cực tính dương. Cả 2 giai đoạn này được thực hiện dưới tác dụng của RNA polymerase của virus. Quá trình này không qua trung gian ADN nên không có sự hoà nhập của bộ gen của HCV vào chất liệu di truyền của tế bào vật chủ. Đầu 5'NTR và 3'NTR đóng một vai trò quan trọng đối với quá trình nhân lên và giải mã của virus. Đặc biệt là vùng 5' NTR có vị trí gắn kết của ribosome (IRES) để giải mã. Đầu 3' không mã hoá là nơi khởi đầu của quá trình tổng hợp chuỗi RNA(-) dưới tác dụng của enzym RNA polymerase. Chuỗi polypeptide sau khi được tổng hợp dưới tác dụng của các peptidases của tế bào chủ và của virus sẽ được phân cắt thành các protein cấu trúc và không cấu trúc. Sau đó chuỗi RNA cực tính dương cùng các protein cấu trúc và không cấu trúc sẽ tái tổ hợp thành tiền virion, hòa với màng tế bào chủ, mọc chồi và giải phóng ra bên ngoài tế bào [42],[44].



Hình 1.2: Vòng đời HCV (Hepatitis C lifecycle) [45]

Ghi chú: a) Interaction with host cell: Tương tác với tế bào chủ; b) Receptor –mediated endocytosis: Xâm nhập tế bào qua các receptor; c) Fusion/uncoating: Hòa màng và tháo vỏ; d) Translation and processing: Giải mã và tổng hợp protein; e) Membrane – associated RNA replication: Tổng hợp RNA tại màng ty lạp thể; f) Virion morphogenesis: Hình thành virion; g) Virion maturation: Hoàn thiện virion; h) Virion release: Giải phóng virion.

1.4.4. Các kiểu gen của virus viêm gan C

So sánh bộ gen của HCV cho thấy có sự khác biệt rất lớn giữa các chủng HCV phân lập được. Dựa vào sự khác biệt đó, người ta phân loại HCV thành các kiểu gen hoặc các dưới nhóm (subtype) khác nhau. Khi bộ gen của HCV khác nhau 30% – 35% trình tự nucleotide thì chúng thuộc kiểu gen khác nhau. Các kiểu gen được đặt tên bằng các chữ số. Trong cùng một kiểu gen, nếu có sự khác biệt 20% – 30% trình tự nucleotide thì được xếp thành phân dưới nhóm khác nhau. Các dưới nhóm được ký hiệu bằng các chữ cái từ “a” đến “g” theo thứ tự phát hiện [46],[47].

Hiện nay, người ta xác định có ít nhất 6 kiểu gen và hơn 50 dưới nhóm khác nhau. Kiểu gen 1b thường gặp ở Châu Âu, Thổ Nhĩ Kỳ, Nhật Bản và Thái Lan, kiểu gen 2 cũng thường gặp nhưng ít hơn kiểu gen 1 (10% - 40%). Kiểu gen 3 thường gặp ở Ấn Độ, Pakistan, Úc và Scotlen. Kiểu gen 4 thường

gặp ở Trung Đông và Châu Phi. Kiểu gen 5 thường gặp ở Nam Phi trong khi đó kiểu gen 6 thường gặp ở Hồng Kông, Ma Cao, Việt Nam [48],[49],[50].

Việc xác định các kiểu gen khác nhau của HCV không chỉ có ý nghĩa về dịch tễ học, độc lực, khả năng gây bệnh mà còn giúp xác định các phác đồ điều trị phù hợp do đáp ứng với điều trị bằng pegIFN của các kiểu gen là khác nhau [46],[48].

1.5. Sinh bệnh học viêm gan virus C

1.5.1. Cơ chế gây tổn thương tế bào gan

Hiện vẫn chưa xác định chính xác cơ chế HCV gây phá hủy tế bào gan. Virus nhân lên ở mức độ cao không phải là nguyên nhân trực tiếp gây tổn thương tế bào gan. Nồng độ virus cao trong máu cũng được ghi nhận ở người có tổn thương gan ở mức độ tối thiểu hoặc không có tổn thương gan. Nhiều nghiên cứu cho thấy, tình trạng tổn thương tế bào gan liên quan đến HCV có thể là hậu quả của quá trình đáp ứng miễn dịch của cơ thể vật chủ. Đặc trưng của VGVRC là sự xâm nhập ồ ạt các tế bào lympho vào nhu mô gan. Thực tế, trong giai đoạn cấp tính, sự xâm nhập này có vai trò ức chế và loại bỏ virus. Tuy nhiên, sự hiện diện lâu dài của các tế bào lympho trong nhu mô gan có thể dẫn đến tình trạng tổn thương nhu mô gan kéo dài. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên hệ mật thiết giữa tình trạng tăng aminotransferases và sự hiện diện của các tế bào lympho TCD8+ trong nhu mô gan [51],[52].

Hơn nữa, một số giả thiết cho rằng sự gia tăng nồng độ các trung gian hóa học gây kích thích viêm như cytokine mRNA cũng làm gia tăng tình trạng hoại tử tế bào gan và thúc đẩy tiến triển xơ hóa gan. Thực tế, ở bệnh nhân có tổn thương gan liên quan với HCV cho thấy có sự thâm nhiễm các tế bào lympho TCD8+ là chủ yếu (các tế bào đóng vai trò chủ đạo trong quá trình ngăn chặn virus). Cơ chế tổn thương nhu mô gan trong VGVRC còn có sự tham gia của một số tế bào khác như CD4, NK và lympho T điều hòa (Treg). Tuy vậy cơ chế thực gây tổn thương gan trong VGVRC vẫn chưa được xác định một cách chính xác [53],[54].

1.5.2. Sự hình thành xơ hóa gan

Xơ hóa gan là hiện tượng hình thành các dải xơ do tích tụ quá mức chất căn bản ở khoảng gian bào trong gan tạo ra. Xơ hóa gan là hậu quả của quá trình hoại tử và viêm mạn tính, xơ hóa lan tỏa làm đảo lộn cấu trúc gan do nhiều nguyên nhân khác nhau như viêm gan virus B, VGVRC, bệnh gan tự miễn, tắc mật bẩm sinh, rối loạn chuyển hóa (bệnh Wilson's), bệnh gan nhiễm mỡ, lạm dụng rượu, bệnh gan nhiễm độc [55]. Nếu không được điều trị, mô xơ sẽ tiến triển tới xơ gan, giai đoạn cuối của bệnh gan mạn tính, ung thư nguyên phát tế bào gan và tử vong [55],[56].

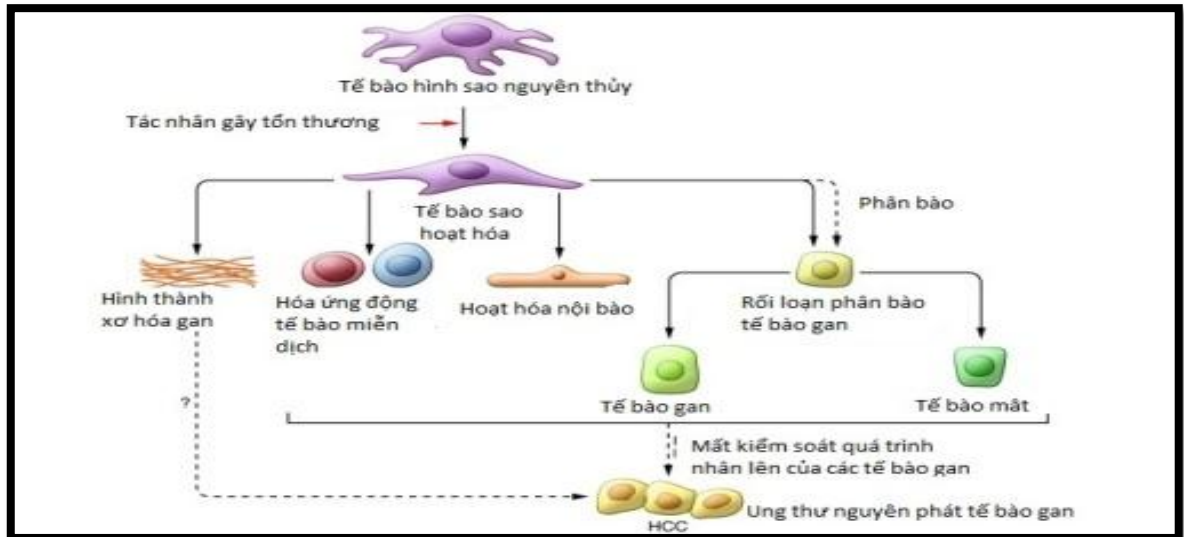
Cơ chế hình thành xơ hóa gan ở mức độ tế bào mới được xác định chính xác trong thời gian gần đây. Các tế bào viêm xâm nhiễm vào nhu mô gan sản xuất các cytokines và chemokines có khả năng hoạt hóa các tế bào hình sao (HSCs) sản xuất collagen. Hiện tượng hoạt hóa các HSCs là bước đầu tiên quan trọng khởi động quá trình hình thành xơ hóa gan. Sau khi gan bị HCV gây tổn thương, HSCs sẽ chuyển từ trạng thái im lặng sang trạng thái hoạt động, tăng sinh, kích thích viêm, có khả năng tạo xơ và hình thành các nguyên bào xơ cơ có khả năng co thắt [57],[58],[59]. Khi các tế bào hình sao được hoạt hóa, chúng sẽ sản xuất ra các sợi tơ collagen và các protein. Các chất trên được sản xuất một cách quá mức sẽ lắng đọng tại khoảng Disse từ đó gây rối loạn vi môi trường tại khoảng Disse. Hiện tượng rối loạn vi môi trường tại khoảng Disse kích thích sự hình thành xơ hóa gan theo một số cơ chế sau. Thứ nhất, các sợi tơ collagen có thể gắn kết với các receptors trên bề mặt tế bào và hình thành xơ hóa theo con đường nội bào. Thứ hai, một số yếu tố tăng trưởng có trong chất căn bản như PDGF, TGF β , FGF và MMPs là các chất kích thích viêm các tế bào xung quanh bao gồm cả quá trình hoạt hóa các tế bào hình sao. Thứ ba, các tế bào hình sao có thể tiết ra rất nhiều yếu tố nội sinh, các protein có vai trò hoạt hóa quá trình hình thành xơ hóa gan theo con đường ngoại sinh [55],[56],[59].

Các tế bào hình sao còn đóng vai trò kích thích quá trình viêm gan. Các tế bào hình sao sau khi được hoạt hóa dưới tác động của các tế bào đơn nhân sẽ xâm nhập và lan rộng trong nhu mô gan. Sự xâm nhập và lan rộng của các tế bào hình sao đã hoạt hóa làm trầm trọng thêm tình trạng viêm do các tế bào này sản xuất ra một số yếu tố trung gian hóa học gây viêm. Mặt khác, các tế bào hình sao còn hoạt hóa một số con đường gây viêm nội bào thông qua việc kích hoạt các receptor cảm thụ viêm. Vai trò gây xơ hóa gan của các tế bào hình sao còn được thể hiện ở khả năng kích thích thực bào của các tế bào lympho [55],[60].

Đặc điểm sự tăng sinh tổ chức xơ trong xơ hóa gan là lan toả toàn bộ gan, chúng xuất phát từ tổ chức liên kết ở khoảng cửa và ngay bên trong tiểu thùy gan nơi mà các tế bào gan bị hoại tử. Tại khoảng cửa, các tế bào sợi cơ và sợi tạo keo tăng sinh vây quanh các ống mật và các mạch máu, còn ở nhu mô gan khi các tế bào gan bị hoại tử các sợi liên võng ở khoảng Disse của các bè gan bị xếp xuống dần dần biệt hoá thành sợi tạo keo, đồng thời tế bào Kuffer và các mô bào biến thành tế bào sợi tạo ra những dải xơ chia cắt các tiểu thùy gan, hình thành các tiểu thùy giả. Ở tổ chức liên kết nối liền giữa khoảng cửa và vùng trung tâm tiểu thùy, có sự hình thành những mạch máu mới nối liền tĩnh mạch cửa và động mạch gan với tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy từ một số mao mạch nan hoa cũ, đưa máu từ động mạch gan và tĩnh mạch cửa đổ thẳng về tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy mà không qua các xoang mạch làm cho tuần hoàn trong gan bị đảo lộn, chức năng của gan bị suy giảm. Tế bào gan đặc biệt là các tế bào trong tiểu thùy giả bị thiếu oxy, thiếu dinh dưỡng dần dần lại bị thoái hoá và hoại tử [55],[61].

Tóm lại, xơ hóa gan là hậu quả của một vòng xoáy bệnh lý, khởi đầu là tình trạng tổn thương nhu mô gan đã hoạt hóa tế bào hình sao có trong nhu mô gan. Các tế bào hình sao sau khi được hoạt hóa sẽ tăng cường sản xuất protein và các sợi tơ collagen. Các chất căn bản trên được sản xuất quá mức và lắng đọng tại khoảng Disse dẫn đến sự hình thành xơ hóa gan. Đồng thời,

các tế bào hình sao đã được hoạt hóa xâm nhập, lan rộng, tăng cường sản xuất các trung gian hóa học gây viêm làm trầm trọng thêm tình trạng viêm từ đó làm cho xơ hóa gan càng lan rộng.



Hình 1.3: Vai trò của tế bào hình sao trong quá trình hình thành xơ hóa gan và các hậu quả của bệnh gan mạn tính [57]

Tiến triển xơ hóa gan thường kéo dài trong nhiều năm. Theo ước tính, thời gian trung bình kể từ khi nhiễm HCV cho tới khi xuất hiện xơ hóa gan là 30 năm. Tuy nhiên, có sự khác biệt rất lớn về mức độ tiến triển xơ hóa gan ở các nhóm bệnh nhân khác nhau, tiến triển xơ hóa ở nam giới nhanh hơn ở nữ giới, ở người lớn tuổi nhanh hơn người trẻ tuổi và người lạm dụng rượu cao hơn người không lạm dụng rượu [56].

1.6. Chẩn đoán viêm gan virus C

1.6.1. Lâm sàng

1.6.1.1. Viêm gan virus C cấp

Viêm gan virus C cấp là tình trạng hoại tử viêm nhu mô gan một cách cấp tính do HCV gây ra và biểu hiện bằng tình trạng tăng nồng độ alanine aminotransferase (ALT) máu gấp trên 10 lần giá trị bình thường. Triệu chứng của VGVC cấp thường không điển hình và khó phân biệt với viêm gan virus khác, hoặc với đợt cấp của VGVCMT [62],[63].

Vài ngày sau khi phơi nhiễm với HCV, có thể tìm thấy virus ở trong máu. Thời gian ủ bệnh khoảng 6 – 7 tuần, có thể dao động từ 2 tuần đến 26 tuần kể từ khi bị phơi nhiễm với HCV. Một số ít bệnh nhân có biểu hiện giống hội chứng cúm như sốt, đau đầu, đau toàn thân, đau các khớp. Tuy nhiên đại đa số bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng. Trong trường hợp điển hình, các triệu chứng lâm sàng của VGVRG cấp bao gồm mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau hạ sườn phải, vàng da, củng mạc mắt vàng, tiểu sẫm màu [62],[63].

Viêm gan virus C tối cấp thường ít gặp. Trong một nghiên cứu trên 1053 trường hợp VGVRG cấp, tỷ lệ tử vong do viêm gan tối cấp là 5/1000 ca [64]. Các trường hợp tối cấp thường hay gặp ở bệnh nhân viêm gan virus B bội nhiễm HCV [65]. Một nghiên cứu quy mô lớn được thực hiện ở Đông Á cho thấy, 45% các trường hợp bội nhiễm HCV ở người nhiễm virus viêm gan B có biểu hiện lâm sàng rất nặng, số trường hợp tiến triển tới VGVRGCMT là 67% [65],[66].

Trong đại đa số các trường hợp, bệnh có biểu hiện lâm sàng thầm lặng nhưng có thể tiến triển từ viêm gan cấp tới VGVRGCMT ở 50 đến 84% các trường hợp, đặc biệt hay gặp ở bệnh nhân có nồng độ ALT thấp [67]. Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến tiến triển lâm sàng bao gồm human leukocyte antigen (HLA), kiểu gen của HCV, đồng nhiễm HIV-HCV, giới tính, chủng tộc và tuổi [68]. Tuy nhiên vai trò thực sự của các yếu tố trên cũng chưa được đánh giá một cách rõ ràng. Gần đây, một vài nghiên cứu đã chứng minh rằng các đột biến gen ở đầu chuỗi gen interleukin-28B có ảnh hưởng đến diễn biến lâm sàng. Cụ thể hơn, đột biến rs12979860 genotype CC và rs8099917 genotype TT có liên quan chặt chẽ với tiến triển lâm sàng và khả năng khỏi bệnh [69],[70].

1.6.1.2. Viêm gan virus C mạn tính

Theo Hướng dẫn của TCYTTG, Hiệp hội gan mật châu Âu, châu Á, cũng như Hiệp hội gan mật Hoa Kỳ, viêm gan virus C mạn tính được định nghĩa là tình trạng RNA-HCV tồn tại trong máu kéo dài trên 6 tháng. Đại đa

số các trường hợp VGVRCMT không biểu hiện lâm sàng hoặc chỉ biểu hiện một số triệu chứng không đặc hiệu cho tới khi xuất hiện các triệu chứng của xơ gan [9],[12],[71],[72].

Biểu hiện hay gặp nhất là mệt mỏi. Các triệu chứng ít gặp khác bao gồm: nôn, đau cơ, đau khớp và gầy sút cân. Một số trường hợp nhiễm HCV có liên quan đến tình trạng sa sút trí tuệ. Các triệu chứng trên không đặc hiệu và không phản ánh tình trạng hoạt động hay mức độ nặng của bệnh [71],[73].

Một số biểu hiện ngoài gan của VGVRCMT thường liên quan đến tình trạng nặng của bệnh và có thể là nguyên nhân tử vong. Một nghiên cứu của Himoto T công bố năm 2012 cho thấy có tới 38% đến 76% các trường hợp VGVRCMT có ít nhất một biểu hiện ngoài gan [74]. Biểu hiện ngoài gan có thể là chỉ định điều trị bằng thuốc kháng virus trong các trường hợp có tổn thương gan ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Các biểu hiện ngoài gan của VGVRCMT bao gồm hội chứng tăng cryoglobulin máu, viêm mao mạch dưới da, vẩy nến, ngứa, lichen phẳng, viêm khớp, viêm tuyến giáp, đái tháo đường type 2, viêm cầu thận tăng sinh màng mạch [74],[75].

1.6.2. Cận lâm sàng

1.6.2.1. Xét nghiệm chẩn đoán

– Xét nghiệm huyết thanh

Các xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán nhiễm HCV đang được sử dụng rộng rãi là các kỹ thuật xét nghiệm enzyme miễn dịch thể hệ thứ ba (EIA). Kỹ thuật xét nghiệm EIA thể hệ thứ 3 có thể phát hiện được cả protein cấu trúc và không cấu trúc của HCV. Xét nghiệm này có thể phát hiện kháng thể vào tuần thứ 4 sau khi nhiễm HCV và có độ đặc hiệu lên tới trên 99%. Xét nghiệm huyết thanh xác định sự tồn tại của kháng thể kháng HCV tuy nhiên xét nghiệm này không phân biệt được tình trạng nhiễm cấp tính, mạn tính hay đã khỏi bệnh. Âm tính giả có thể xảy ra ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch và bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính [12],[76].

– **Xét nghiệm kháng nguyên**

+ **Xét nghiệm định tính RNA-HCV**

Xét nghiệm định tính RNA-HCV dùng để chẩn đoán VGVRC, đáp ứng điều trị bằng thuốc kháng virus và sàng lọc trong truyền máu hoặc ghép tạng.

Hệ thống Amplicor™ HCV 2.0 phát hiện RNA-HCV dựa trên nguyên lý RT-PCR, có thể phát hiện RNA-HCV ở nồng độ 50 UI/ml không phụ thuộc kiểu gen của virus [77]. Hệ thống Versant™ HCV RNA Qualitative Assay được FDA cho phép lưu hành trên thị trường có độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao. Hệ thống này có thể phát hiện RNA-HCV ở nồng độ từ 5 – 10 UI/ml với độ nhạy là 96 -100% và độ đặc hiệu trên 99,5% không phụ thuộc kiểu gen [78].

+ **Xét nghiệm định lượng RNA-HCV**

Xét nghiệm RNA-HCV định lượng, phát hiện và đo tải lượng RNA virus trong máu. Xét nghiệm tải lượng virus (TLVR) thường được sử dụng trước và trong khi điều trị để giúp xác định sự đáp ứng với điều trị bằng cách so sánh TLVR trước và trong thời gian điều trị.

Một số hệ thống xét nghiệm định lượng RNA-HCV đang được sử dụng trong lâm sàng như Cobas Amplicor™ HCV Monitor, Versant™ HCV RNA Assay, Cobas® TaqMan® assay và Abbott RealTime™ HCV test. Trong đó, hệ thống Cobas® TaqMan® HCV có ngưỡng phát hiện RNA-HCV thấp (15 UI/ml), khoảng phát hiện rộng từ 15 đến 10 000 000 UI/ml [79].

+ **Xét nghiệm xác định kiểu gen**

Kiểu gen của HCV cần được chỉ định trước khi tiến hành điều trị với mục đích tiên lượng khả năng thành công, lựa chọn phác đồ và thời gian điều trị bằng các thuốc kháng virus đặc hiệu. Có thể xác định kiểu gen của HCV bằng phương pháp giải trình tự gen trực tiếp hoặc khuếch đại mã ngược. Các kỹ thuật xét nghiệm hiện nay đã phân tích các đoạn gen vùng NS5B và đoạn

gen mã hóa protein thân (core protein) do hai đoạn gen này cho phân biệt chính xác các kiểu gen và dưới nhóm [80],[81].

Một số hệ thống xét nghiệm kiểu gen HCV đang được sử dụng rộng rãi như: hệ thống Versant® HCV Genotype 2.0, hệ thống TruGene® và hệ thống RealTime HCV Genotype II [82],[83].

1.6.2.2. Các phương pháp đánh giá mức độ xơ hóa gan

Hiện nay có nhiều phương pháp đánh giá mức độ xơ hóa gan được chia thành hai phương pháp chính: phương pháp xâm lấn như sinh thiết gan và các phương pháp không xâm lấn Fibroscan, APRI, FibroTest, Fib-4...

a) Phương pháp sinh thiết gan

- Chỉ định sinh thiết gan

Sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng để đánh giá mức độ xơ và hoạt động viêm hoại tử của gan. Đặc biệt, ở bệnh nhân mắc VGVRCMT, tình trạng tổn thương về mặt tổ chức học thường không đi đôi với triệu chứng lâm sàng và triệu chứng sinh hóa. Thực tế cho thấy, 20% số bệnh nhân bị tổn thương gan nặng vẫn có nồng độ men gan bình thường. Do đó, việc làm sinh thiết gan là rất quan trọng và cần thiết giúp [7],[84]:

- Chẩn đoán xác định viêm gan mạn.
- Phát hiện các tổn thương phối hợp và loại trừ các nguyên nhân gây bệnh không phải do virus.
- Đánh giá mức độ nặng tổn thương gan và hiệu quả điều trị.

Ngoài ra, sinh thiết gan còn có giá trị để chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan [7]. Tuy nhiên, do sinh thiết gan là một thủ thuật xâm lấn nên có một số hạn chế cũng như có nhiều chống chỉ định và biến chứng.

- Chống chỉ định của sinh thiết gan [7],[12],[85]:

- + Bệnh nhân không hợp tác (bệnh nhân không đồng ý sinh thiết gan).
- + Có tiền sử bệnh rối loạn đông máu.

- + Bệnh nhân có các nguy cơ gây rối loạn đông máu:
 - Tỷ lệ prothrombin < 50%.
 - Số lượng tiểu cầu < 50 G/L.
 - Thời gian máu chảy kéo dài (≥ 10 phút).
 - Sử dụng các thuốc kháng viêm non-steroid trong vòng 7-10 ngày trước khi tiến hành sinh thiết.
 - + Nghi ngờ có u máu hoặc u mạch khác.
 - + Không tiến hành sinh thiết gan tại cơ sở không có khả năng truyền máu.
 - + Cổ chướng, béo phì, tình trạng tắc mật ngoài gan.
 - + Viêm màng phổi phải hoặc viêm dưới cơ hoành phải.
 - + Nang gan do ký sinh trùng.
- **Tai biến và biến chứng của sinh thiết gan:**
- Đã có nhiều tài liệu đề cập đến các tai biến và biến chứng trong sinh thiết gan. Ngoài các chống chỉ định thì đây là những hạn chế lớn nhất của sinh thiết gan. Các tai biến và biến chứng hay gặp bao gồm:
- + Đau: Rất thường gặp, có thể đau tại điểm sinh thiết, đau hạ sườn phải hoặc vai phải [7],[12],[85].
 - + Chảy máu trong gan hoặc chảy máu dưới bao gan, chảy máu trong phúc mạc [7],[12],[85].
 - + Biến chứng nhiễm khuẩn: Viêm đường mật hoặc nhiễm khuẩn huyết [6],[85].
 - + Viêm phúc mạc thẩm mật: Thường là hậu quả của tình trạng giãn đường mật trong gan hoặc rò túi mật.
 - + Tràn khí màng phổi, chọc vào các nội tạng khác như ruột già, thận (hiếm gặp) [7],[86]..
 - + Các biến chứng hiếm gặp khác: Tràn máu màng phổi, sốc do dị ứng, lỗ rò đường mật, lỗ rò động tĩnh mạch, lỗ rò tĩnh mạch-mật, gãy kim... [7],[86].

- + Tử vong do sinh thiết gan chủ yếu liên quan đến biến chứng chảy máu. Tỷ lệ tử vong do sinh thiết gan rất thấp, dao động từ 0-3,3/10000 trường hợp [86].

b) Fibroscan

Từ năm 1998, nghiên cứu ứng dụng Fibroscan trong đánh giá mức độ xơ hóa gan được bắt đầu thực hiện tại Pháp. Đến năm 2001 công ty Echosens chính thức hoàn thiện sáng chế máy Fibroscan ứng dụng trong y học để đánh giá mức độ xơ hóa gan [87]. Trong những năm gần đây, kỹ thuật Fibroscan ngày càng được nghiên cứu và ứng dụng vào thực tế để theo dõi tiến triển của VGCMT [87],[88].

Fibroscan là một kỹ thuật không xâm lấn đánh giá mức độ xơ hóa gan thông qua đánh giá độ cứng của gan (Liver Stiffness Measurement: LSM) [87],[88]. Nguyên lý hoạt động của Fibroscan dựa trên sóng biến dạng được tạo ra bởi một xung cơ học bên ngoài nhờ một bộ rung có tần số 50 Hz và tốc độ sóng biến dạng được đo bởi một đầu dò siêu âm một chiều có tần số 3,5 Hz. Fibroscan đánh giá độ cứng của gan bằng cách đo tốc độ của các sóng biến dạng đàn hồi trong nhu mô gan được tạo thành bởi một lực nén cơ học. Tốc độ lan truyền của lực nén này liên quan trực tiếp đến độ cứng của môi trường mà nó đi qua. Tốc độ lan truyền của sóng biến dạng ở các mô cứng cao hơn ở các mô mềm. Độ đàn hồi của gan được đo trong khoảng độ sâu từ 25 đến 65 mm (4cm) với đường kính 1cm. Như vậy Fibroscan có thể đánh giá tình trạng xơ cứng của gan cao hơn gấp 100 lần so với sinh thiết gan [88],[89],[90].

Về kết quả, độ đàn hồi của gan được thể hiện bằng đơn vị kilopascals (kPa). Kết quả này chính là giá trị trung vị của 10 lần đo liên tiếp. FibroScan có khả năng đo được độ cứng của gan từ 2,5 kPa đến 75 kPa. Kết quả thu được có độ tương quan cao so với các giai đoạn xơ hóa theo hệ thống phân loại Metavir. Theo đó, nếu giá trị đàn hồi nhỏ hơn 7 kPa tương ứng với F0-F1

tức là không có xơ hóa; khi giá trị trên lớn hơn 10 kPa, bệnh nhân có tình trạng xơ hóa nặng nề (F2-F3); nếu độ đàn hồi gan lớn hơn 14 kPa có thể tồn tại tình trạng xơ gan [88],[89],[90],[91].

Kỹ thuật Fibroscan có thể áp dụng trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân mắc viêm gan virus C, B, viêm gan do rượu, ngộ độc thuốc, gan nhiễm mỡ, cũng như theo dõi diễn biến phục hồi của bệnh lý gan sau điều trị [88],[92],[93]. Ngoài ra, Fibroscan còn được chỉ định rộng rãi cho các trường hợp kiểm tra sức khỏe ở người uống nhiều rượu, điều trị thuốc lao lâu dài, bệnh gan bẩm sinh và sau ghép gan [88]. Đặc biệt kỹ thuật Fibroscan hoàn toàn không gây đau đớn cho người bệnh và tốn rất ít thời gian (vài phút) vì vậy có thể sử dụng nhiều lần. Hơn nữa, kỹ thuật này có nhiều ưu điểm như không đòi hỏi nhiều kinh nghiệm của người thực hiện và hầu như không có các biến chứng nguy hiểm tới tính mạng người bệnh [88],[94].

Tuy vậy, Fibroscan cũng có một số hạn chế như có đến 5% các trường hợp đầu dò M của Fibroscan không thể xác định kết quả xơ hóa gan. Nguyên nhân chủ yếu là do tình trạng béo phì ($BMI \geq 28$). Tình trạng béo phì kèm theo thành ngực dày với các ổ lắng đọng mỡ ngăn cản đường đi của sóng siêu âm làm cho phương pháp đánh giá này không thể thực hiện được. Để khắc phục hạn chế trên, đầu dò XL có bước sóng 2,5 Hz được sử dụng đã góp phần nâng cao khả năng ứng dụng của Fibroscan trên lâm sàng [95],[96]. Tuy nhiên, không thể áp dụng Fibroscan cho các trường hợp có khe liên sườn hẹp, cổ trướng, bệnh lý tim mạch không kiểm soát [95],[97],[98].

Nhờ những ưu điểm của Fibroscan và khắc phục được các nhược điểm của sinh thiết gan, từ năm 2014 Fibroscan là một trong các biện pháp được TCYTTC khuyến cáo sử dụng để đánh giá tình trạng xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRMT [9].

c) Các test huyết thanh

Các test huyết thanh dùng để xác định mức độ xơ hóa gan được chia thành hai nhóm: các dấu ấn trực tiếp và gián tiếp.

Bảng 1.1. Một số chỉ số đánh giá mức độ xơ hóa gan [94],[99]

Chỉ số	Công thức tính
Fibrotest	Tính toán dựa trên sự kết hợp các chỉ số α -2-macroglobulin, γ GT, apolipoprotein A1, haptoglobin, bilirubin toàn phần, tuổi và giới tính
Forn index =	$7,811 - 3,131 \times \ln(\text{tiểu cầu}) + 0,781 \ln(\text{GGT}) + 3,467 \ln(\text{tuổi}) - 0,014 \times (\text{cholesterol})$
APRI =	$\text{AST} (\text{/ULN}) / \text{tiểu cầu} (10^9/\text{L}) \times 100$
FibroSpectII	Tính toán dựa trên sự kết hợp các chỉ số α -2-macroglobulin, hyaluronate, and TIMP-1
MP3 =	$0,5903 \times \log \text{PIIINP} (\text{ng/mL}) - 0,1749 \times \log \text{MMP-1} (\text{ng/mL})$
Enhanced liver fibrosis score (ELF)	Được tính toán dựa trên sự kết hợp các chỉ số tuổi, hyaluronate, MMP-3, và TIMP-1
Hepascore	Được tính toán dựa trên sự kết hợp các chỉ số bilirubin, γ GT, hyaluronate, α -2-macroglobulin, tuổi và giới
Fibrometers	Được tính toán dựa trên sự kết hợp các chỉ số tiểu cầu, prothrombin, AST, α -2-macroglobulin, hyaluronate, urea, và tuổi
Lok index =	$-5,56 - 0,0089 \times (\text{tiểu cầu} [10^3/\text{mm}^3]) + 1,26 \times \text{AST/ALT} + 5,27 \times \text{INR}$
GUCI =	$\text{AST} \times \text{prothrombin} - \text{INR} \times 100 / \text{tiểu cầu}$
Virahep-C model	$5,17 + 0,20 (\text{chủng tộc}) + 0,07 \times \text{tuổi} (\text{năm}) + 1,19 \ln(\text{AST}) - 1,76 \ln(\text{tiểu cầu} [10^3/\text{mL}]) + 1,38 \ln (\text{phosphatase kiềm})$
Fibroindex =	$1,738 - 0,064 \times (\text{tiểu cầu} [10^4/\text{mm}^3]) = 0,005 \times (\text{AST}) + 0,463 \times (\gamma\text{-globulin} [\text{g/dL}])$
FIB-4 =	$\text{tuổi} (\text{năm}) \times \text{AST} [\text{U/L}] / \text{Tiểu cầu} [10^9/\text{L}] \times (\text{ALT} [\text{U/L}])^{1/2}$

Các dấu ấn trực tiếp là sản phẩm của quá trình chuyển hóa chất căn bản và sợi xơ có nguồn gốc từ các tế bào hình sao trong gan như hyaluronan, laminin, procollagen III, type IV collagen và YKL-40. Ngược lại, các dấu ấn

gián tiếp lưu hành trong máu ngoại vi và gián tiếp phản ánh tình trạng tổn thương gan cũng như có tương quan chặt chẽ với mức độ xơ hóa gan. Các dấu ấn gián tiếp là các phân tử do gan tổng hợp, điều hòa hay bài tiết ra như các yếu tố đông máu, bilirubin, transaminases và albumin [94],[100],[99].

Dựa trên các chỉ số xét nghiệm thường quy, Wai C.T đã sử dụng chỉ số AST – tiểu cầu (APRI) để đánh giá gián tiếp mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCTM [69]. Nghiên cứu trên 579 bệnh nhân VGVRCTM, Wai C.T đã sử dụng ngưỡng 0,5 (ngưỡng thấp) để chẩn đoán xơ hóa gan rõ ($\geq F2$) và ngưỡng từ 1 - 2 để chẩn đoán xơ gan. Theo tác giả, diện tích dưới đường cong của APRI cho mức độ xơ hóa rõ là 0,80 và cho xơ gan là 0,89. Nhiều nghiên cứu khác cũng chứng minh chỉ số APRI có thể chẩn đoán xơ hóa gan và xơ gan [101],[102]. Do dễ áp dụng và giá thành rẻ, từ năm 2014 TCYTTG đã khuyến cáo sử dụng APRI như là một trong các biện pháp đánh giá mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCTM tại các nước đang phát triển [9].

Nhằm nâng cao hiệu quả chẩn đoán xơ hóa gan của các dấu ấn trên, việc kết hợp các dấu ấn huyết thanh và một số yếu tố khác có thể tạo ra nhiều phương pháp xác định mức độ xơ hóa gan khác nhau (bảng 1.1). Ưu điểm của các chỉ số này là có độ chính xác đối với chẩn đoán xơ hóa gan rõ là 80%, đối với chẩn đoán xơ gan đều trên 80% [94],[99],[103]. Ngoài ra, các chỉ số này còn một số ưu điểm khác như dễ áp dụng, có thể lặp lại nhiều lần, giá thành thấp và có thể áp dụng rộng rãi. Mặc dù vậy, các chỉ số này cũng có một số hạn chế như không đặc hiệu cho gan, không có khả năng phân biệt giữa các giai đoạn xơ hóa gan, một số xét nghiệm có giá thành cao và đòi hỏi kỹ thuật phức tạp. Ngoài ra, không thể áp dụng các xét nghiệm này trong trường hợp tan máu, hội chứng Gilbert, viêm nhiễm...[94],[99],[103].

1.7. Điều trị VGVRCMT

1.7.1. Mục tiêu điều trị

Mục đích điều trị cho bệnh nhân VGVRCMT là khỏi bệnh về mặt virus học. Loại bỏ hoàn toàn HCV-RNA được coi là ĐUVRBV. Vì vậy đạt được ĐUVRBV được coi là khỏi bệnh. Kết quả nhiều nghiên cứu theo dõi dài hạn cho thấy sau khi ngừng điều trị 20 tháng, chỉ gặp tái phát ở <1% các trường hợp đạt ĐUVRBV [104]. Một vấn đề khác cũng cần được quan tâm đó là khả năng hồi phục của nhu mô gan sau khi điều trị bằng các thuốc kháng virus. Thực tế cho thấy, ĐUVRBV làm giảm rõ rệt tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân có liên quan đến HCV, suy gan, biến chứng của bệnh gan, ung thư gan và nhu cầu ghép gan. Ở bệnh nhân không có tình trạng xơ hóa gan nặng nề, ĐUVRBV được coi là khỏi bệnh. Ở bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan nặng và xơ gan, ĐUVRBV giúp cải thiện tiên lượng bệnh nhưng không làm mất hoàn toàn nguy cơ tiến triển tới ung thư gan [105].

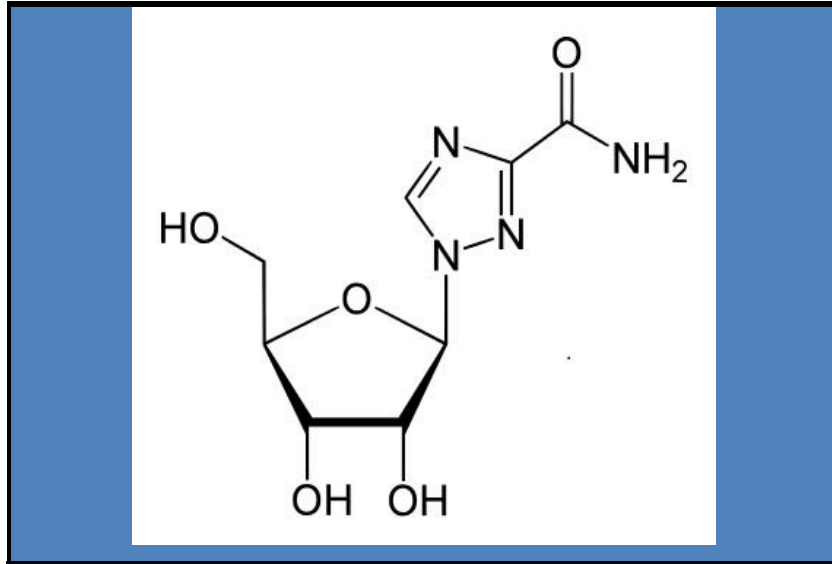
1.7.2. Chỉ định điều trị

Theo khuyến cáo của TCYTTG, tất cả các bệnh nhân nhiễm HCV cần được điều trị thuốc kháng virus đặc hiệu trừ các trường hợp có các bệnh kèm theo có tiên lượng tử vong trong thời gian ngắn.

Tại các nước có nguồn lực hạn chế, cần điều trị ngay lập tức cho các trường hợp có xơ hóa gan tiến triển (F3) và xơ gan còn bù (F4), chuẩn bị ghép gan và có các biểu hiện ngoài gan nặng nề. Ưu tiên điều trị sớm cho các trường hợp có nguy cơ xuất hiện các biến chứng của bệnh như xơ hóa gan mức độ trung bình (F2), đồng nhiễm HBV và/hoặc HIV, đái tháo đường, có bệnh lý gan khác kèm theo, mật mồi. Ưu tiên điều trị cho các đối tượng nhiễm HCV có nguy cơ lây truyền cho người khác như nam có quan hệ tình dục đồng giới, sử dụng ma túy tĩnh mạch, phạm nhân, phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ nhiễm HCV mong muốn có con [10],[11].

1.7.3. Các thuốc điều trị VGVRCMT

1.7.3.1. Ribavirin



Hình 1.4: Cấu trúc phân tử ribavirin [106]

- Cơ chế tác động

Ribavirin (RBV) là một chất đồng dạng nucleosidique của guanosine. RBV ức chế hoạt động của enzyme polymerase, hoặc ức chế khởi động quá trình tổng hợp và kéo dài các đoạn RNA từ đó dẫn đến ức chế quá trình tổng hợp protein của virus [106].

- Đặc điểm dược động học

- + Hấp thu: RBV được hấp thu tại ruột non, sau khi uống 1 - 2 giờ đạt nồng độ tối đa trong máu, khoảng 10% liều được bài tiết theo phân. Thời gian bán hủy của RBV từ 140 đến 160 giờ. Tuy nhiên, sinh khả dụng của thuốc chỉ khoảng 45 - 65%, nguyên nhân có thể là do chuyển hóa ban đầu. Độ thanh thải trung bình của RBV khoảng từ 22 đến 29 lít/giờ. Thể tích phân bố khoảng 4.500 lít sau khi dùng. RBV không gắn kết với protein huyết tương do vậy nồng độ protein huyết tương không ảnh hưởng đến nồng độ của RBV trong máu [106],[107].
- + Chuyển hóa và đào thải: RBV được chuyển hóa tại gan thông qua con đường phosphoryl hóa có thể đảo ngược. Thoái hóa qua deribosyl hóa và

thủy phân amide. Sản phẩm giáng hóa của RBV là triazole carboxamide và triazole carboxylic acid được đào thải qua thận [106],[107].

- **Liều dùng:**

Liều dùng hàng ngày của RBV dựa theo kiểu gen HCV và cân nặng của bệnh nhân:

- + Nhiễm kiểu gen 2 và 3: 800 mg/ngày
- + Nhiễm kiểu gen 1, 4, 5 và 6:
 - Cân nặng bệnh nhân < 65 kg, liều dùng hàng ngày là 1000 mg/ngày
 - Trên 65 kg, liều dùng là 1200 mg/ngày

- **Tác dụng không mong muốn**

Tác dụng không mong muốn nặng nề của RBV hay gặp khi phối hợp với pegIFN trong điều trị VGVRCMT [12],[108]:

- + Thiếu máu tan máu
- + Hội chứng giả cúm: Sốt, đau đầu, mệt mỏi, chán ăn, đau khớp
- + Hội chứng tiêu hóa: Nôn, đau bụng, ỉa chảy, mất vị giác
- + Hội chứng tâm thần kinh: Mất ngủ, trầm cảm, kích thích, mất tập trung
- + Hội chứng hô hấp: Ho, khó thở, viêm phế quản, viêm phổi
- + Da liễu: Khô da, viêm nhiễm tại điểm tiêm, ngứa, phát ban.
- + Có thể gây dị dạng thai.

1.7.3.2. Interferon

Interferon có bản chất là các cytokine do các tế bào miễn dịch sản xuất ra. IFN có vai trò chống lại các tác nhân gây bệnh như vi khuẩn, virus và tế bào ung thư thông qua việc kích thích sản xuất ra các cytokines có chức năng miễn dịch. Ngoài ra, IFN còn tăng cường hoạt động của các tế bào miễn dịch có khả năng ức chế sự nhân lên của virus như tế bào diệt tự nhiên (NK) và các đại thực bào. Các chế phẩm IFN được sử dụng để điều trị các bệnh do nhiễm virus như viêm gan virus, HIV, papilloma virus điển hình nhất là các IFN alfa trong điều trị VGVRCMT [109].

Ở bệnh nhân VGVRCMT, sử dụng IFN đơn trị liệu cho hiệu quả điều trị thấp, tỉ lệ đạt ĐUVRBV dao động từ 15% đến 30%. Điều trị phối hợp IFN và RBV làm tăng tỷ lệ đạt ĐUVRBV lên đến gần 40% các trường hợp [110].

Peginterferon là một bước tiến quan trọng trong điều trị VGVRCMT. PegIFN được tạo ra do IFN được gắn polyethylene glycol, là những polymer trơ, tan trong nước, không gây độc. Nhờ vậy thuốc được cải thiện những đặc điểm về dược động học và dược lực học, làm tăng hiệu quả lâm sàng của các loại interferon thông thường [111],[112]. Ưu điểm của pegIFN bao gồm:

- Hấp thu được kéo dài hơn.
- Giảm tiêu hủy protein PEG bảo vệ các protein khỏi bị các enzym tấn công.
- Tính sinh miễn dịch giảm – PEG che chắn các vị trí kháng nguyên của IFN và ngăn cản hiện tượng nhận biết miễn dịch.
- Độ ổn định được gia tăng – PEG gia tăng độ bền cấu trúc và nhiệt độ của protein.
- Giảm thanh thải – thanh thải qua thận giảm khi kích thước của PEG tăng, các phân tử protein PEG - hóa lớn được thanh thải chủ yếu tại gan với tốc độ chậm hơn do đó làm tăng thời gian bán hủy [111].
- Hiện nay có hai loại pegIFN: pegIFN alfa-2a và pegIFN alfa-2b. Hai thuốc này có một số đặc điểm dược động học khác nhau, tuy nhiên hiệu quả điều trị VGVRCMT là tương tự nhau [21],[112]:
- PegIFN alfa-2b (12KD) gồm một chuỗi PEG thẳng 12KD nối với IFN alfa-2b qua cầu nối urethane thủy phân không ổn định. Thuốc được hấp thu nhanh chóng, với thời gian bán hủy vào khoảng 4,6 giờ, thời gian bán hủy tận vào khoảng 40 giờ. PegIFN alfa-2b (12KD) được phân phối rộng khắp các thể dịch và mô, như vậy thể tích phân phối phụ thuộc nhiều vào thể trọng của bệnh nhân. Vì vậy khi phân liều cần dựa vào cân nặng.

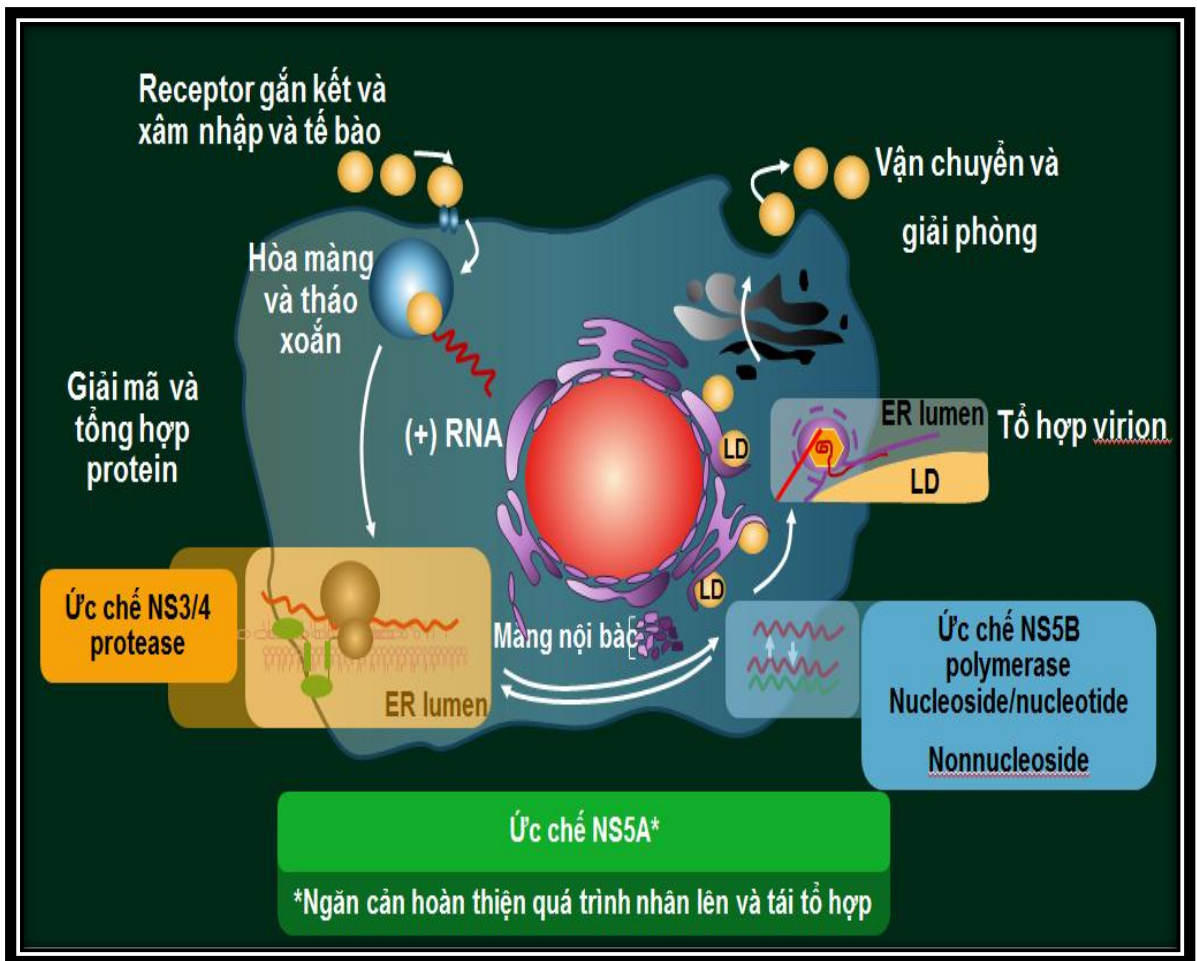
- Trong cấu tạo của pegIFN alfa-2a (40KD), phần PEG - hóa gồm 2 chuỗi PEG monomethoxy có nhánh 20KD giống nhau. Phân tử PEG lớn phân nhánh 40KD tạo ra được liên kết với IFN alfa-2a qua một cầu nối amide bền vững. Ở người khỏe mạnh, nồng độ cao đáng kể pegIFN alfa-2a (40KD) được phát hiện trong huyết thanh vào khoảng 3 - 8 giờ sau khi dùng một liều 180 µg. PegIFN alfa-2a (40KD) được phân phối vào hệ tuần hoàn một cách liên tục, thời gian tối đa để đạt được nồng độ tối đa (khoảng 14,2 µg/L) là khoảng 72 - 96 giờ. Bên cạnh đó, pegIFN alfa-2a (40KD) được hấp thu chậm, thời gian bán hủy rất dài vào khoảng 77 giờ, làm cho nồng độ trong huyết thanh được duy trì trên 168 giờ. PegIFN alfa-2a (40KD) có nồng độ cao trong máu và phân phối phần lớn vào gan, vị trí chủ yếu bị nhiễm HCV. Thể tích phân phối của pegIFN alfa-2a (40KD) thấp (khoảng 6 -14 L), và đặc tính dược động học thuận lợi cho phép dùng pegIFN alfa - 2a (40KD) 1 lần/tuần với liều cố định.

1.7.3.3. Các thuốc kháng virus tác động trực tiếp

Các thuốc kháng virus tác động trực tiếp (DAA) là các hoạt chất ức chế trực tiếp vào quá trình nhân lên của HCV thông qua việc tác động trực tiếp đến hoạt động của các enzyme tham gia vào quá trình nhân lên của virus.

- Ức chế enzyme NS3/4A protease

Enzyme NS3/4A có khả năng tự phân chia trong quá trình nhân lên của virus. Tác động lên enzyme này đưa đến khả năng khôi phục đáp ứng với IFN cũng như ức chế sự nhân lên của HCV. Telaprevir, boceprevir và simeprevir là các hoạt chất hoạt động theo cơ chế ức chế enzyme này [113],[114].



Hình 1.5: Vòng đời và các đích tác động của các DAA [25]

Ghi chú: NS3/4 protease inhibitors: ức chế enzyme protease NS3/4; NS5A inhibitors: ức chế NS5A; NS5B polymerase inhibitors: ức chế enzyme polymerase NS5B

- **Ức chế enzyme NS5B**

Ức chế enzyme polymerase là một nhóm DAA khác. Các hoạt chất này phân chia thành các chất ức chế polymerase cạnh tranh nucleoside/nucleotide và các chất ức chế polymerase cạnh tranh cấu trúc. Các chất ức chế polymerase cạnh tranh nucleoside/nucleotide có hàng rào kháng thuốc cao và có khả năng tác dụng đối với tất cả các kiểu gen. Các chất ức chế polymerase cạnh tranh cấu trúc có hàng rào kháng thuốc thấp và dường như chỉ có tác dụng đối với kiểu gen đặc hiệu. Trong khi các chất ức chế cạnh tranh nucleoside gắn kết vào vị trí hoạt động của polymerase thì các thuốc ức chế cạnh tranh vị trí gắn

kết vào cấu trúc của enzyme polymerase. Cả hai hình thức trên đều làm thay đổi về kiểu hình từ đó làm thay đổi hoạt động của polymerase. Vị trí gắn kết khác nhau được ví như các vị trí của một bàn tay trong đó các ngón tay và lòng bàn tay là những vị trí gắn kết tiềm năng của các ức chế polymerase cạnh tranh cấu trúc. Do có nhiều vị trí đích khác nhau, cơ chế hoạt động và hiệu lực khác nhau nên các thuốc ức chế cấu trúc có hàng rào kháng thuốc thấp hơn so với các thuốc ức chế polymerase tương tự nucleoside/nucleotide. Sofosbuvir là một ví dụ về thuốc ức chế polymerase dạng nucleotide [25],[113].

- Ức chế enzyme NS5A

Do NS5A có vai trò quan trọng trong quá trình nhân lên và tái tổ hợp của HCV nên enzyme này được coi là một đích tác động của thuốc kháng virus trực tiếp. Chất ức chế NS5A ở nồng độ picromol có liên quan chặt chẽ với hiện tượng giảm nồng độ RNA-HCV trong các tế bào nuôi cấy. Kết quả này cho thấy đây là các thuốc kháng virus có hiệu lực mạnh nhất được phát hiện. Các thuốc ức chế NS5A hoạt động theo cơ chế tác động trực tiếp lên hoạt động của gen. Các thuốc thuộc nhóm này có hiệu lực đối với tất cả các kiểu gen của HCV. Nhưng đối với các kiểu gen không phải là kiểu gen 1, hiệu lực của các thuốc là khác nhau. Daclatasvir và ledipasvir là các thuốc thuộc nhóm ức chế NS5A [23],[25],[113],[115].

1.7.4. Phác đồ điều trị

1.7.4.1. Phác đồ của TCYTTG

Năm 2014, TCYTTG đưa ra khuyến cáo sử dụng các phác đồ điều trị VGVRCMT như sau [9]:

- Phác đồ pegIFN phối hợp RBV được ưu tiên chỉ định cho các bệnh nhân VGVRCMT hơn là sử dụng phác đồ IFN chuẩn phối hợp với RBV.
- Phác đồ phối hợp pegIFN + RBV với telaprevir hoặc boceprevir được ưu tiên chỉ định cho các bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 hơn là phác đồ phối hợp pegIFN + RBV đơn độc.

- Sofosbuvir phối hợp với ribavirin có kèm thêm pegIFN hoặc không được chỉ định cho các bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1, 2, 3 và 4 hơn là sử dụng phác đồ phối hợp pegIFN + RBV đơn độc.

1.7.4.2. Phác đồ của Bộ Y tế Việt Nam

Theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2013, phác đồ hiện đang được sử dụng rộng rãi là phác đồ phối hợp pegIFN + RBV [116]:

- Có 2 chế phẩm pegIFN alfa đang được sử dụng song song
 - + PegIFN - α 2a liều dùng 180 μ g/1 lần/ tuần
 - + PegIFN - α 2b liều dùng 1,5 μ g/kg/1 lần/tuần.
- Liều dùng của RBV như sau:
 - + 800 mg/ngày chỉ định cho bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 2, 3
 - + Các kiểu gen khác
 - o 1200 mg/ngày nếu cân nặng của bệnh nhân trên 65 kg,
 - o 1000 mg/ngày nếu dưới 65 kg.
- Thời gian điều trị cho các kiểu gen 2, 3 là 24 tuần, và 48 tuần cho các kiểu gen khác.
- Sử dụng phối hợp boceprevir hoặc telaprevir với pegIFN + RBV cho các trường hợp có nhiễm HCV kiểu gen 1 có tiền sử thất bại điều trị bằng phác đồ pegIFN + RBV.

1.7.5. Đánh giá hiệu quả điều trị

Từ kết quả nghiên cứu, các Hiệp hội gan mật quốc tế đã đưa ra một số khái niệm đánh giá kết quả điều trị VGVRCMT như sau [9],[12],[108]:

Bảng 1.2: Phân loại đáp ứng virus

Phân loại đáp ứng virus học	Định nghĩa
Đáp ứng virus bền vững (ĐUVRBV)	TLVR dưới ngưỡng phát hiện ở tuần thứ 24 sau khi kết thúc điều trị
Đáp ứng virus nhanh (ĐUVRN)	TLVR dưới ngưỡng phát hiện ở tuần thứ 4
Đáp ứng virus sớm (ĐUVRS)	TLVR trên ngưỡng phát hiện ở tuần thứ 4 nhưng dưới ngưỡng phát hiện ở tuần thứ 12
Đáp ứng virus muộn (ĐUVRM)	TLVR giảm $> 2 \log_{10}$ nhưng trên ngưỡng phát hiện ở tuần 12, dưới ngưỡng phát hiện ở tuần 24, tiếp tục điều trị đủ thời gian
Không đáp ứng	TLVR ở tuần 12 giảm $< 2 \log_{10}$ IU/mL so với trước điều trị
Đáp ứng một phần	TLVR ở tuần 12 giảm $> 2 \log_{10}$ IU/mL so với trước điều trị nhưng trên ngưỡng phát hiện ở tuần 24
Bùng phát	TLVR trên ngưỡng phát hiện ở bất kỳ thời điểm nào sau khi đã dưới ngưỡng phát hiện, hoặc tăng hơn $1 \log_{10}$ IU/mL so với trước điều trị
Tái phát (TP)	TLVR dưới ngưỡng phát hiện khi kết thúc điều trị nhưng trên ngưỡng phát hiện trở lại trong thời gian theo dõi (không đạt được ĐUVRBV)

Tải lượng virus trước điều trị là một yếu tố tiên lượng quan trọng vì vậy cần phải đo TLVR cho tất cả bệnh nhân trước khi điều trị. Bệnh nhân cần được đo TLVR vào các tuần thứ 4, 12, 24, kết thúc điều trị và 24 tuần sau khi kết thúc điều trị. Ngừng điều trị thuốc kháng virus nếu TLVR ở tuần 12 không giảm hơn 2 log hoặc nếu TLVR trên ngưỡng phát hiện vào tuần thứ 24.

1.7.6. Các tác dụng không mong muốn

Phác đồ pegIFN + RBV có rất nhiều tác dụng không mong muốn. Thông thường các tác dụng không mong muốn chỉ ở mức độ trung bình hoặc nhẹ và có thể xử trí dễ dàng, không cần phải ngừng điều trị thuốc kháng virus. Tuy nhiên một số trường hợp có các tác dụng không mong muốn nặng nề đòi hỏi phải giảm liều hoặc ngừng điều trị [9],[12],[21].

Bảng 1.3: Các tác dụng không mong muốn của peginterferon + ribavirin

Cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Toàn thân	Hội chứng giả cúm bao gồm mệt mỏi, sốt, đau cơ, đau đầu
Da liễu	Rụng tóc, ngứa, khô da, phản ứng tại điểm tiêm, phát ban, vảy nến, tăng nhạy cảm ánh sáng, viêm da, hội chứng Stevens-Johnson
Tâm thần kinh	Kích thích, trầm cảm, rối loạn chức năng tâm thần mạn tính
Nhãn khoa	Viêm võng mạc, giảm thị lực, thay đổi thị trường, mù
Tuyến giáp	Cường giáp hoặc suy giáp
Tim mạch	Nhồi máu cơ tim do stress, hiếm gặp bệnh cơ tim
Hô hấp	Ho, khó thở, viêm phế quản phổi, hiếm gặp viêm phổi kẽ
Tiêu hóa	Hay gặp sụt cân, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón; hiếm gặp viêm tụy, viêm đại tràng chảy máu
Huyết học	Hay gặp thiếu máu do huyết tán hoặc do ức chế tủy xương Hiếm gặp: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu
Nhiễm trùng	Nhiễm khuẩn nặng có thể gặp ở 3 – 5% các trường hợp nhưng không liên quan với tình trạng giảm bạch cầu

1.8. Tình hình nghiên cứu về VGVRCMT trên Thế giới và Việt Nam

1.8.1. Một số nghiên cứu về điều trị VGVRCMT trên Thế giới

Từ những năm 1990 của thế kỷ trước, IFN đã được nghiên cứu sử dụng điều trị cho bệnh nhân VGVRCMT. Tuy nhiên hiệu quả của phác đồ này là rất thấp, tỷ lệ đạt ĐUVRBV chỉ đạt ở 12 – 20% [117],[118]. Nhằm nâng cao hiệu quả của điều trị, RBV được sử dụng phối hợp với IFN. So sánh hiệu quả điều trị của phác đồ điều trị VGVRCMT bằng RBV đơn độc với phác đồ RBV phối hợp IFN cho thấy bệnh nhân được điều trị bằng RBV đơn độc không đạt được ĐUVRBV, trong khi đó tỷ lệ đạt ĐUVRBV khi điều trị bằng phác đồ phối hợp RBV với IFN là 26% [119]. Theo Brok J, điều trị VGVRCMT bằng RBV phối hợp IFN cải thiện đáng kể tỷ lệ đạt ĐUVRBV, phục hồi nhu mô gan, giảm tỷ lệ tử vong do các bệnh có liên quan với VGVRCMT, tuy nhiên phác đồ này cũng làm gia tăng tỷ lệ xuất hiện các tác dụng không mong muốn nặng nề [120].

Việc gắn phân tử polyethylene vào phân tử IFN chuẩn đã cải thiện dược động học của IFN từ đó cải thiện hiệu quả điều trị cho các bệnh nhân VGVRCMT. Kết quả nhiều nghiên cứu khác nhau đều cho thấy, tỷ lệ đạt ĐUVRBV khi điều trị bằng phác đồ pegIFN + RBV dao động khoảng 40 – 60% cho các bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1, 4, 6, lên đến khoảng 60% - 70% đối với kiểu gen 2, 3 [21],[121],[122],[123]. Tuy nhiên điều trị bằng phác đồ phối hợp pegIFN + RBV vẫn có nhiều hạn chế như tỷ lệ đạt ĐUVRBV còn thấp, nhiều tác dụng không mong muốn, sử dụng thuốc phức tạp [123],[124]. Vì vậy cần nghiên cứu phát triển các phác đồ có hiệu quả điều trị cao hơn, sử dụng đơn giản hơn và ít tác dụng không mong muốn hơn.

Sự xuất hiện các DAA là một bước đột phá trong điều trị VGVRCMT do các thuốc này nâng tỷ lệ đạt ĐUVRBV lên tới trên 90%. Theo Lawitz.E, phác đồ phối hợp pegIFN + RBV và sofosbuvir cho tỷ lệ đạt ĐUVRBV lên

tới 80 – 96% [125]. Điều trị bằng phác đồ sofosbuvir + pegIFN + RBV trong 12 tuần cho kiểu gen 2 hoặc 3 cho tỷ lệ đạt ĐUVRBV là 93 - 94% [126].

Simeprevir là một thuốc ức chế enzyme protease thế hệ thứ nhất. Một thử nghiệm pha III, đa trung tâm, các tác giả sử dụng phác đồ simeprevir-pegIFN + RBV điều trị cho 394 bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 không có tiền sử điều trị trước đó. Thời gian điều trị bằng phác đồ trên là 12 tuần. Kết quả cho thấy, tỷ lệ đạt ĐUVRBV ở nhóm simeprevir là 80% [127]. Một thử nghiệm khác cũng cho thấy tỷ lệ đạt ĐUVRBV khi điều trị bằng phác đồ có simeprevir dao động khoảng 75 - 85% [128]. Từ kết quả trên, các tác giả rút ra kết luận là phác đồ phối hợp simeprevir + pegIFN + RBV có thể nâng cao hiệu quả, đồng thời rút ngắn thời gian điều trị [127],[128].

Sự xuất hiện và đưa vào lưu hành của sofosbuvir và simeprevir tạo ra tiền đề sử dụng phối hợp hai thuốc này mà không cần sử dụng IFN. Lawitz E [129] đã điều trị cho các bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen có tiền sử không đáp ứng với phác đồ pegIFN + RBV bằng phác đồ phối hợp sofosbuvir (400 mg/ngày) và simeprevir (150 mg/ngày) có hoặc không phối hợp thêm RBV, thời gian điều trị là 12 hoặc 24 tuần. Trên nhóm bệnh nhân có mức độ xơ hóa từ F0 đến F2, sau 12 tuần điều trị, tỷ lệ đạt ĐUVRBV là 96% nếu bổ sung thêm RBV và là 93% nếu điều trị bằng 2 thuốc. Tỷ lệ trên tương ứng là 79% và 93% nếu bệnh nhân được điều trị 24 tuần. Ở các bệnh nhân có mức độ xơ hóa F3, F4, nếu điều trị 12 tuần, tỷ lệ đạt ĐUVRBV là 93% và không có sự khác biệt giữa phác đồ có hoặc không có RBV. Nếu điều trị 24 tuần, tỷ lệ đạt ĐUVRBV của phác đồ có RBV là 93% và không có RBV là 100%. Nếu tính gộp tất cả các bệnh nhân của hai thử nghiệm trên, sau 12 tuần điều trị tỷ lệ đạt ĐUVRBV ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen 1a chứa đột biến Q80K là 88% và 89% tương ứng với phác đồ có RBV hoặc không. Tỷ lệ này là 83% và 100% nếu điều trị 24 tuần. Phác đồ phối hợp các thuốc trên có mức độ dung nạp tốt và an toàn [129].

1.8.2. Tình hình nghiên cứu về điều trị VGVRCMT tại Việt Nam

Do khả năng tiếp cận với các thuốc điều trị VGVRCMT còn nhiều khó khăn và hướng dẫn điều trị cho các bệnh nhân mắc VGVRC chỉ mới được ban hành tháng 11 năm 2013 nên tại Việt Nam hiện vẫn chưa có nhiều nghiên cứu về điều trị VGVRC.

Nghiên cứu của Đinh Dạ Lý Hương trên 88 bệnh nhân VGVRCMT điều trị bằng pegIFN alfa-2a + RBV, thời gian điều trị là 48 tuần cho thấy tỷ lệ đạt ĐUVRBV của tất cả các kiểu gen là 84,7%. Nghiên cứu trên cũng cho thấy, các enzyme gan trở về bình thường ở tuần 48 gặp ở 63,6% số bệnh nhân và tỷ lệ này là 86% tuần thứ 72 [130].

Phạm Thị Thu Thủy và cộng sự tiến hành điều trị cho 108 bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 bằng pegIFN alfa-2a + RBV, trong đó có 63 bệnh nhân được điều trị 48 tuần, 45 bệnh nhân điều trị 72 tuần. Kết quả cho thấy tỷ lệ đạt ĐUVRBV là 84,44% [131]. Một nghiên cứu khác điều trị trên bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 6 bằng phác đồ pegIFN alfa-2a + RBV cho thấy tỷ lệ đạt ĐUVRBV là 81% đối với nhóm bệnh nhân được điều trị 48 tuần và là 80% đối với nhóm bệnh nhân được điều trị 24 tuần. Kết quả này cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ đạt ĐUVRBV giữa hai nhóm bệnh nhân được điều trị 24 tuần hay 48 tuần. Tuy nhiên, trong nghiên cứu số lượng bệnh nhân không nhiều (92 bệnh nhân) và không tương đương nhau giữa hai nhóm (63 bệnh nhân nhóm 48 tuần và 29 bệnh nhân nhóm 24 tuần), vì vậy có thể dẫn đến sai lệch về tỷ lệ đạt ĐUVRBV giữa hai nhóm [16].

Từ các nghiên cứu trên, các tác giả đưa ra một số khuyến cáo như sau: Thứ nhất bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 có đáp ứng điều trị rất tốt khi được điều trị với pegIFN alfa-2a + RBV trong thời gian 72 tuần. Thứ hai, ĐUVRBV đạt được tối ưu khi bệnh nhân có đáp ứng nhanh. Thứ ba cần kéo dài thời gian điều trị cho các bệnh nhân có ĐUVRM. Cuối cùng cần kéo dài thời gian điều trị cho các bệnh nhân có xơ hóa gan nặng và tải lượng HCV trong máu cao. Mặt khác, cần có các nghiên cứu quy mô lớn hơn, đa trung tâm

để đánh giá chính xác hiệu quả của phác đồ pegIFN + RBV trên bệnh nhân VGVRCTM tại Việt Nam [131],[16].

1.8.3. Tình hình nghiên cứu về Fibroscan trên Thế giới và Việt Nam

1.8.3.1. Một số nghiên cứu về Fibroscan trên Thế giới

Nghiên cứu ứng dụng Fibroscan trong đánh giá mức độ xơ hóa gan được bắt đầu thực hiện tại Pháp từ năm 1998. Đến năm 2001, máy Fibroscan được chính thức hoàn thiện và đưa vào ứng dụng trong y học để đánh giá mức độ xơ hóa gan. Sau đó, Fibroscan được đưa vào thử nghiệm rộng rãi tại các Trung tâm Viện – Trường ở Pháp và được cấp phép sử dụng tại Châu Âu năm 2003. Từ năm 2005-2006, Fibroscan đã được đưa vào thử nghiệm tại các viện nghiên cứu đa trung tâm của Hoa Kỳ. Từ năm 2013 Fibroscan đã được Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê chuẩn để đưa vào sử dụng [132]. Hiện nay, Fibroscan được nghiên cứu và ứng dụng rộng rãi trên phạm vi toàn cầu.

Tại Australia, kết quả một nghiên cứu thực hiện trên 680 bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính cho thấy có thể sử dụng lưu động tại các phòng khám ngoại trú hoặc tại các bệnh viện cấp huyện [133]. Hơn nữa, Fibroscan còn được đề nghị sử dụng để theo dõi hiệu quả điều trị bằng thuốc kháng virus. Nghiên cứu của Yosry A trên 182 bệnh nhân VGVRCTM được điều trị bằng thuốc kháng virus cho thấy sau kết thúc điều trị 6 tháng có sự giảm đáng kể độ cứng của gan trên Fibroscan [134].

Để đánh giá giá trị của Fibroscan trong theo dõi hiệu quả điều trị bằng thuốc kháng virus, Hezode C đã nghiên cứu sự thay đổi mức độ xơ hóa gan bằng Fibroscan ở 91 bệnh nhân VGVRCTM điều trị bằng pegIFN + RBV. Kết quả cho thấy độ cứng của gan giảm, dao động trong khoảng -1,8 kPa ở nhóm bệnh nhân không đạt ĐƯVRBV và -3,4 kPa ở nhóm bệnh nhân đạt ĐƯVRBV. Tác giả đưa ra kết luận Fibroscan có giá trị để theo dõi quá trình điều trị bằng thuốc kháng virus [135]. Tại Trung Quốc, Wang J-H đã theo dõi mức độ xơ hóa gan bằng Fibroscan ở thời điểm trước và sau 38 tuần điều trị.

Tác giả nhận thấy độ cứng của gan trên Fibroscan giảm có ý nghĩa ($p < 0,001$) ở bệnh nhân đạt ĐUVRBV. Độ cứng của gan thuyên giảm ở cả bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan đáng kể ($\geq F2$) và bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan tối thiểu ($\leq F1$). Tác giả cũng nhận thấy có sự gia tăng độ cứng của gan ở nhóm không đáp ứng virus, mặc dù không có ý nghĩa ($p > 0,05$)[136]. Ngoài ra, Vergniol J đã tiến hành nghiên cứu giá trị của Fibroscan trên hai nhóm bệnh nhân được điều trị và không điều trị bằng thuốc kháng virus. Theo tác giả ở nhóm bệnh nhân đạt ĐUVRBV giá trị của Fibroscan giảm từ $10,65 \pm 9,55$ kPa trước điều trị xuống còn $7,30 \pm 8,4$ kPa sau điều trị ($p < 0,05$), trong khi không có sự thay đổi có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân không được điều trị [137].

Fibroscan không chỉ được sử dụng để xác định mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT, mà còn được áp dụng để đánh giá tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa và nguy cơ giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan [138],[139],[140]. Theo Castera L, Fibroscan có độ tương thích cao với tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa và nguy cơ giãn tĩnh mạch thực quản [141]. Kết quả nghiên cứu trên 200 bệnh nhân xơ gan của Hu Z cho thấy, giá trị trung bình của Fibroscan ở bệnh nhân có giãn tĩnh mạch thực quản cao hơn rõ rệt so với ở bệnh nhân không có giãn tĩnh mạch thực quản [139]. Theo tác giả, điểm cắt của Fibroscan để chẩn đoán giãn tĩnh mạch thực quản dao động từ 19,9 kPa đến 38,2 kPa [138],[140].

Hơn nữa, Fibroscan còn được sử dụng như một yếu tố tiên lượng nguy cơ xuất hiện HCC. Độ cứng của gan trên Fibroscan càng cao, nguy cơ xuất hiện ung thư biểu mô tế bào gan càng tăng. Masuzaki R đã so sánh nguy cơ xuất hiện HCC trên các nhóm bệnh nhân VGVRCMT có độ cứng trên Fibroscan ở các mức độ khác nhau. Kết quả cho thấy, so với các bệnh nhân có độ cứng của gan ≤ 10 kPa, nguy cơ xuất hiện HCC cao hơn gấp 17 lần ở bệnh nhân có độ cứng từ 10,1 – 15,0 kPa, cao hơn 21 lần ở bệnh nhân có độ cứng của gan từ 15,1 – 20,0 kPa. Nguy cơ này lên đến 46 lần nếu độ cứng của gan > 25 kPa [142]. Kết quả một nghiên cứu khác thực hiện trên 432

bệnh nhân cũng cho thấy nhóm bệnh nhân có độ cứng của gan > 40 kPa có nguy cơ mắc HCC cao hơn gấp 4,8 lần so với nhóm bệnh nhân có độ cứng của gan dao động trong khoảng 20 – 25 kPa (OR 4,8; CI95%: 1,1 – 8,3; p: 0,003) [143].

Tóm lại, hiện nay Fibroscan đang được ứng dụng rộng rãi trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRMT, viêm gan virus B, bệnh gan do rượu, theo dõi hiệu quả điều trị và phát hiện nguy cơ giãn tĩnh mạch thực quản và HCC.

1.8.3.2. Một số nghiên cứu về Fibroscan tại Việt Nam

Trong những năm gần đây tại Việt Nam, Fibroscan đang được quan tâm nghiên cứu đưa vào ứng dụng trên lâm sàng. Nghiên cứu trên 38 bệnh nhân viêm gan mạn cho thấy độ cứng trung bình là $14,81 \pm 10,45$ kPa và chỉ số Fibroscan có tương quan nghịch với tỷ lệ prothrombin ($r = - 0,415$), có mối tương quan thuận với bilirubin toàn phần ($r = 0,475$) [144]. Kết quả nghiên cứu của Trần Ngọc Ánh thực hiện trên 205 bệnh nhân xơ gan tại Hà Nội cho thấy, giá trị Fibroscan trung bình là 35,35 kPa, ngưỡng chẩn đoán xơ gan là 18,5 kPa với AUROC 0,917, độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu 47,2%.. Trong nghiên cứu trên, tác giả cũng đã đưa ra các ngưỡng của Fibroscan dùng để chẩn đoán giãn tĩnh mạch thực quản độ 2 - 3, xơ gan Child C, cổ chướng và xuất huyết tiêu hóa [145].

Nhằm đánh giá giá trị của Fibroscan và một số chỉ số huyết thanh trong tiên lượng xơ gan, tác giả Đào Nguyên Khải đã chỉ ra rằng Fibroscan có tương quan chặt chẽ với các mức độ xơ hóa gan ($r = 0,608$). Tác giả cũng khẳng định Fibroscan có giá trị chẩn đoán cao hơn so với các xét nghiệm không xâm nhập khác [146].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thùy Dung thực hiện trên 30 bệnh nhân VGVRMT tại BVBNĐTƯ cho thấy độ cứng của gan có tương quan chặt chẽ với giai đoạn xơ hóa gan. Trong nghiên cứu trên, tác giả cũng ghi nhận độ nhạy và độ đặc hiệu của Fibroscan là tương đối cao, với độ nhạy đạt từ 51,7%

ở F2 lên đến 92,1% ở F4 và độ đặc hiệu dao động trong khoảng 83,1 đến 90,8% [147].

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị bằng pegIFN + RBV, tác giả Phạm Thị Thu Thủy khẳng định độ cứng của gan càng tăng, tỷ lệ đạt ĐUVRBV càng giảm. Sự khác nhau và mức độ xơ hóa gan trên Fibroscan có ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của phác đồ pegIFN α -2a hoặc pegIFN α -2b. Tuy nhiên không có sự khác biệt về tỷ lệ đạt ĐUVRBV ở các giai đoạn xơ hóa gan khác nhau trên Fibroscan [15].

Nhằm so sánh giá trị của Fibroscan và phương pháp đo độ đàn hồi gan thoáng qua (ARFI), Liem L.T đã tiến hành đánh giá mức độ xơ hóa gan ở 586 bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính. Kết quả cho thấy giá trị của hai phương pháp trên là tương đương nhau và đều có thể áp dụng dễ dàng trên lâm sàng [148]. Fibroscan còn được sử dụng như một yếu tố đánh giá hiệu quả điều trị xơ gan do rượu. Cụ thể, trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Hồng trên các bệnh nhân xơ gan do rượu được điều trị bằng phương pháp y học cổ truyền, sau một tháng điều trị độ cứng của gan cải thiện có ý nghĩa từ 15,87 kPa giảm còn 9,25 kPa ($p < 0,05$).

Tại Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân đồng nhiễm HIV–HCV là tương đối cao nhưng điều trị cho các bệnh nhân này còn nhiều hạn chế [35],[37]. Nhằm đánh giá nhu cầu điều trị bằng thuốc kháng virus ở các bệnh nhân đồng nhiễm HIV-HCV, Nguyen Truong Tam đã sử dụng Fibroscan để đánh giá mức độ xơ hóa gan. Kết quả cho thấy trong số 104 bệnh nhân đồng nhiễm HIV-HCV, 41,3% bệnh nhân có mức độ xơ hóa từ F2 trở lên. Các tác giả cũng khẳng định Fibroscan là phương tiện hữu ích dùng để xác định mức độ xơ hóa gan ở nhóm bệnh nhân đồng nhiễm HIV–HCV [149].

Mặc dù Fibroscan đang được nghiên cứu trên các đối tượng khác nhau và áp dụng với nhiều mục đích khác nhau nhưng các nghiên cứu trên đều khẳng định có thể áp dụng Fibroscan để xác định mức độ xơ hóa gan ở người Việt Nam.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 90 bệnh nhân được chẩn đoán xác định VGVR/CMT và đủ các tiêu chuẩn điều trị thuốc kháng virus bằng phác đồ pegIFN alfa-2b + RBV và sinh thiết gan.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân có đầy đủ các tiêu chuẩn sau sẽ được chọn vào nghiên cứu này:

- Tuổi từ 18 trở lên
- Có bằng chứng của VGVR/CMT: Anti-HCV dương tính và RNA-HCV dương tính kéo dài trên 6 tháng
- Đủ tiêu chuẩn để điều trị kháng virus bằng phác đồ pegIFN + RBV
- Chưa từng được điều trị bằng các thuốc kháng virus trước đó
- Đồng ý sinh thiết gan để đánh giá kết quả điều trị
- Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu và ký bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn trên, nhưng có một trong các đặc điểm sau được loại trừ ra khỏi đối tượng nghiên cứu của đề tài này:

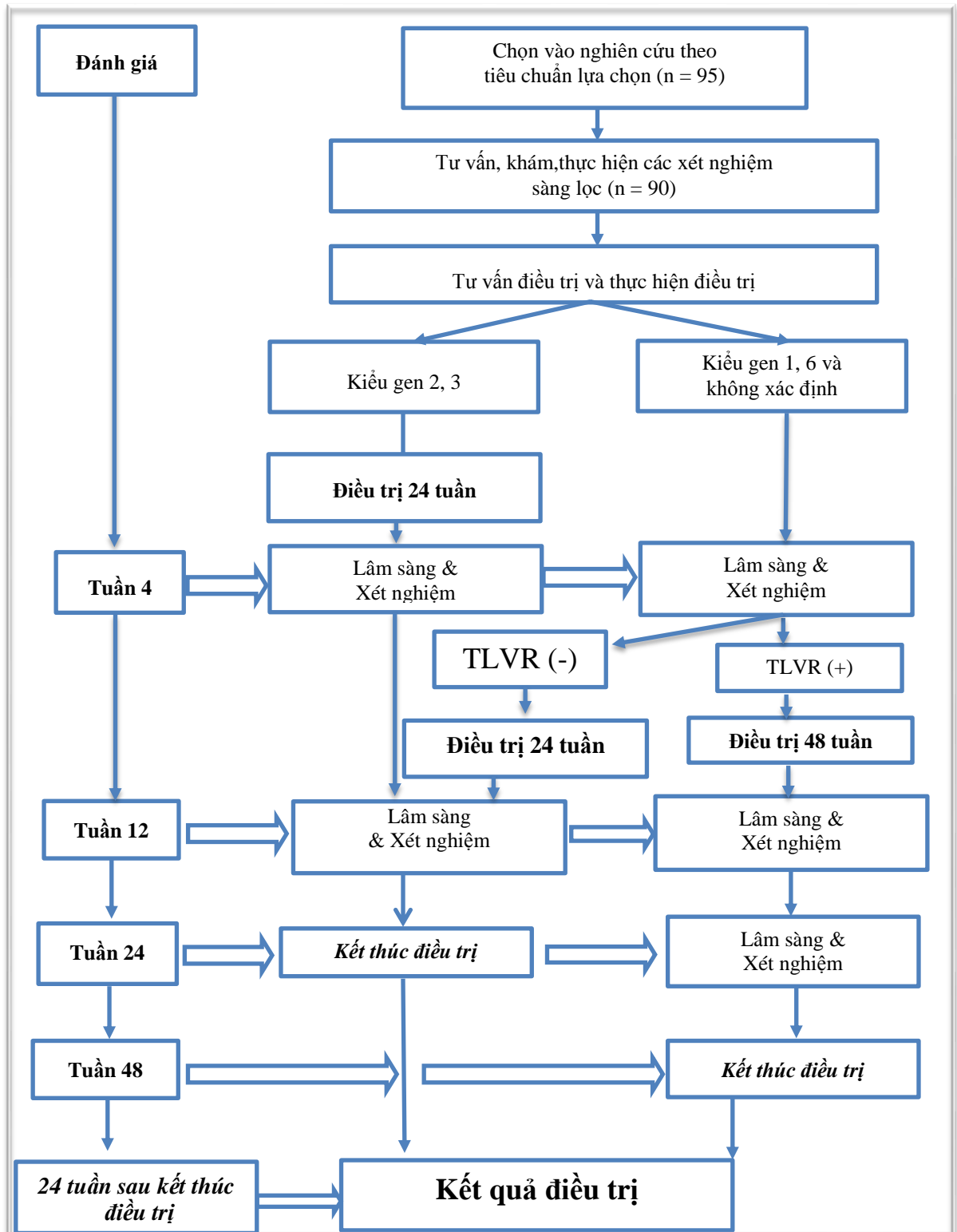
- Có một trong các biểu hiện của bệnh gan mất bù như cổ chướng rõ, chảy máu do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản, có bệnh não-gan trong tiền sử hoặc hiện tại
- Đồng nhiễm viêm gan virus B, hoặc đồng nhiễm HIV

- Có một trong các chống chỉ định phác đồ pegIFN + RBV bao gồm:
 - + Phụ nữ có thai hoặc dự định có thai hoặc không thể áp dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ, hiệu quả
 - + Bệnh trầm cảm nặng, không kiểm soát
 - + Viêm gan tự miễn
 - + Mắc các bệnh đồng thời nguy hiểm khác như tăng huyết áp nghiêm trọng, suy tim, dấu hiệu bệnh mạch vành, đái tháo đường kiểm soát kém, tắc nghẽn đường thở, bệnh mạch máu não
 - + Bệnh gan giai đoạn mất bù, ghép tạng (không phải gan)
 - + Thiếu máu nặng (hemoglobin < 100 g/L), thiếu bạch cầu trung tính (số bạch cầu trung tính < 0,75 G/L), thiếu tiểu cầu (tiểu cầu < 75 G/L), bệnh lý hồng cầu
 - + Suy thận tiến triển (độ thanh thải creatinine < 50 mL/phút).
- Có thêm một trong các chống chỉ định của sinh thiết gan:
 - + Bệnh nhân không đồng ý sinh thiết gan, nghi ngờ u mạch máu
 - + SLTC < 60 G/L
 - + Tỷ lệ prothrombin < 50%
- Bệnh nhân được chẩn đoán xơ gan mất bù (Child B, C) hoặc ung thư biểu mô tế bào gan.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại: Khoa Viêm gan, BVBNĐTU
- Thời gian tiến hành nghiên cứu từ 01/11/2011 đến 31/12/2015. Mỗi bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được theo dõi điều trị trong 48 – 72 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị, tùy theo chỉ định của phác đồ.

2.3. Phương pháp nghiên cứu



Hình 2.1: Sơ đồ nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

- Đối với mục tiêu 1: Nghiên cứu tiên cứu có can thiệp
- Đối với mục tiêu 2: Áp dụng các thuật toán để xác định mức độ xơ hóa gan dựa trên bằng chứng mô bệnh học.

Sơ đồ nghiên cứu (xem hình 2.1)

2.3.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

- Trong nghiên cứu này chúng tôi không tính cỡ mẫu. Tất cả bệnh nhân nhập viện trong giai đoạn tiến hành nghiên cứu này đều được chọn vào theo tiêu chuẩn chọn và loại trừ.
- Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu theo phương pháp thuận tiện có chủ đích.

2.3.3. Phương pháp tiến hành

2.3.3.1. Sàng lọc bệnh nhân

Trong thời gian nghiên cứu, 110 bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn xác định VGVRCT (được chẩn đoán VGVRCT và theo dõi ngoại trú ít nhất 6 tháng tại khoa Viêm gan – BVBNĐTU), có độ tuổi từ 18 trở lên và được tiến hành sàng lọc như sau (xem sơ đồ nghiên cứu):

a) Tiến hành tư vấn về các vấn đề sau:

- Bệnh VGVRCT và tiến triển của bệnh .
- Các biện pháp điều trị hiện hành trên thế giới và tại Việt Nam.
- Tư vấn về nghiên cứu, các bước tiến hành nghiên cứu và mời tham gia nghiên cứu.

b) Những bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu (95 bệnh nhân) sẽ được mời ký thỏa thuận tham gia sàng lọc vào nghiên cứu, gồm các bước sau:

- Thăm khám, đánh giá triệu chứng lâm sàng liên quan với bệnh VGVRCT.
- Khai thác một số chỉ số nhân khẩu học, tiền sử bệnh tật, các yếu tố có nguy cơ lây nhiễm HCV, nghiện rượu.

- Thực hiện các xét nghiệm sàng lọc:
 - + Công thức máu (Hb, SLBC, SLBCTT, SLTC), tỷ lệ prothrombin, chức năng tuyến giáp (FT3, FT4, TSH), anti-HCV, HBsAg và HIV
 - + Sàng lọc ung thư gan bằng xét nghiệm siêu âm, AFP
 - + Thử thai nước tiểu nếu là phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ.
- c) Sau khi có kết quả thăm khám lâm sàng và xét nghiệm sàng lọc, chúng tôi loại ra khỏi nghiên cứu những trường hợp có chống chỉ định điều trị bằng phác đồ pegIFN + RBV và sinh thiết gan. Tuy nhiên, không có bệnh nhân nào có biểu hiện ung thư nguyên phát tế bào gan và không có trường hợp phụ nữ có xét nghiệm thử thai nước tiểu (+).

2.3.3.2. Các bước tiến hành nghiên cứu điều trị:

Kết thúc giai đoạn sàng lọc chúng tôi chọn được 90 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu. Chúng tôi tiến hành các bước tiếp theo như sau:

a) Các bước tiến hành trước điều trị

- Mời bệnh nhân ký bản thỏa thuận tham gia điều trị
- Xét nghiệm TLVR, kiểu gen HCV (để lựa chọn phác đồ điều trị)
- Tư vấn thêm về:
 - + Phác đồ điều trị, các thời điểm đánh giá kết quả, cách dùng thuốc, tác dụng không mong muốn, cách xử trí.
 - + Các thời điểm cần đến khám, làm xét nghiệm và cấp thuốc. Các xét nghiệm cần làm mỗi lần tái khám (gồm cả sinh thiết gan và Fibroscan).

b) Kế hoạch điều trị

Chúng tôi tiến hành điều trị theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Viêm gan virus C” của Hiệp hội gan mật Hoa Kỳ [12]:

- Trong nghiên cứu này chúng tôi điều trị bằng phác đồ:

pegIFN alfa - 2b + RBV

– Thuốc điều trị:

- + PegIFN alfa-2b: Do Công ty Schering - Plough (Brinny) Co, Ireland sản xuất, đóng gói tại Schering-Plough Labo N.V., Bỉ; Giấy phép lưu hành tại Việt Nam số QLSP-0759-13 và QLSP-0760-13.

Liều dùng 1,5 µg/kg/tuần.

Cách dùng: Tiêm dưới da 1 lần/tuần

- + Ribavirin: Do Công ty Getz pharma Co, Pakistan sản xuất. Giấy phép lưu hành tại Việt Nam số VN-15055-12 và VN-14679-12.

Liều dùng:

1200 mg/ngày nếu cân nặng bệnh nhân > 65 kg

1000 mg/ngày nếu cân nặng bệnh nhân < 65 kg

800 mg/ngày nếu nhiễm kiểu gen 2, 3

Cách dùng: Uống hàng ngày, chia thành 2 lần

- **Thời gian điều trị:** Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ định điều trị cho các bệnh nhân như sau:

- + Thời gian điều trị 24 tuần nếu:

- + Nhiễm HCV mang kiểu gen 2 và 3

- + Nhiễm HCV mang kiểu gen 1, 4 hoặc 6 có TLVR trước điều trị < 4×10^5 UI/ml và đạt ĐƯVRN sau 4 tuần điều trị.

- + Thời gian điều trị 48 tuần nếu:

- + Bệnh nhân nhiễm HCV mang kiểu gen 1, hoặc 4 hoặc 6, hoặc kiểu gen không xác định có TLVR trước điều trị trên 4×10^5 UI/ml và có TLVR trên ngưỡng phát hiện sau 4 tuần điều trị.

2.3.3.3. Các chỉ số nghiên cứu

a) Chỉ số đánh giá kết quả điều trị

Lâm sàng: Đánh giá các biểu hiện lâm sàng liên quan với bệnh VGVR/CMT [71]

- Các biểu hiện toàn thân: Mệt mỏi, chán ăn, phù hai chi dưới.
- Các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh gan mạn tính: Đau hạ sườn phải; vàng da, vàng mắt, tiểu vàng; xuất huyết dưới da, tiêu hóa, chảy máu cam, chân răng; gan to, lách to trên lâm sàng; cổ trướng, tuần hoàn bàng hệ; ngứa da, mày đay; viêm mao mạch ngoại vi do HCV, đau khớp.

Xét nghiệm: Đánh giá kết quả điều trị được dựa trên các chỉ số xét nghiệm sau [12],[150]

- Xét nghiệm chức năng gan: ALT, AST, bilirubin, đông máu cơ bản (tỷ lệ prothrombin, INR), protein và albumin huyết thanh của 90 bệnh nhân nghiên cứu
- Xét nghiệm TLVR tại các thời điểm đánh giá (tuần 4, 12, 24, 48 và 24 tuần sau khi kết thúc điều trị) của 90 bệnh nhân điều trị thuốc kháng virus
- Đánh giá kết quả điều trị dựa trên xét nghiệm sinh thiết gan và Fibroscan gan: chúng tôi đánh giá trên 50 bệnh nhân (trong tổng số 90 bệnh nhân) được làm xét nghiệm sinh thiết gan và Fibroscan trước và sau điều trị.

b) Đánh giá tác dụng không mong muốn của các thuốc điều trị

Lâm sàng: Theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị gồm [12]:

- Sốt, hội chứng giả cúm
- Đau đầu, chóng mặt, rối loạn tâm thần kinh, mất ngủ
- Gầy sút cân, suy nhược
- Ngứa, viêm nhiễm tại điểm tiêm, rụng tóc, khô da
- Đau bụng, buồn nôn, nôn, khô miệng, rối loạn đại tiện

- Đau cơ, khớp
- Ho, khó thở, nhiễm khuẩn
- Rối loạn thị lực
- Giảm ham muốn tình dục

Xét nghiệm theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị [12]:

- Công thức máu gồm Hb, SLBC, SLBCTT, SLTC,
- Ure, creatinine, glucose huyết thanh
- FT3, FT4, TSH, tổng phân tích nước tiểu

c) Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Để đánh giá thêm các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị, chúng tôi tiến hành phân tích và đối chiếu các chỉ số sau:

- Một số yếu tố nhân khẩu học, tiền sử bệnh tật, các yếu tố có nguy cơ lây nhiễm HCV, nghiện rượu
- Kiểu gen, TLVR, tình trạng ĐUVR
- Các xét nghiệm chức năng gan và huyết học

d) Đánh giá giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan

Chúng tôi áp dụng các phương pháp sau:

- Đánh giá kết quả mô bệnh học của 90 bệnh nhân tham gia nghiên cứu đã được sinh thiết gan trước điều trị.
- Đánh giá kết quả Fibroscan của 90 bệnh nhân tham gia nghiên cứu đã được làm xét nghiệm Fibroscan trước điều trị.
- Chúng tôi tiến hành đối chiếu kết quả: Kết quả mô bệnh học với kết quả Fibroscan dựa theo các thuật toán Spearman rho test, Kruskal Wallis test.

2.3.3.4. Kế hoạch theo dõi.

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được theo dõi, thăm khám lâm sàng và xét nghiệm theo quy trình thống nhất (xem bảng 2.1).

Bảng 2.1: Thời điểm, các chỉ số đánh giá kết quả nghiên cứu và tác dụng không mong muốn của thuốc

Chỉ số đánh giá	Bắt đầu điều trị	Tuần 4	Tuần 12	Tuần 24	Tuần 48 ^a	Sau khi kết thúc điều trị 24 tuần
Dịch tể	x					
Triệu chứng lâm sàng	x	x	x	x	x	x
Tác dụng không mong muốn	--	x	x	x	x	x
Xét nghiệm đánh giá kết quả điều trị						
ALT, AST, Bilirubin, Protein, Albumin, Prothrombin	x	x	x	x	x	x
TLVR	x	x	x	x	x	x
Sinh thiết	x ^b				x ^c	
Fibroscan	x ^b				x ^c	
Xét nghiệm theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị						
Hb, SLBC, SLBCTT, SLTC	x	x	x	x	x	x
Ure, creatinin, glucose, FT3, FT4, TSH	x	x	x	x	x	x
Phân tích nước tiểu	x	x	x	x	x	x

a/ Bệnh nhân được chỉ định điều trị phác đồ 24 tuần thì kết quả đánh giá ở tuần 48 sẽ được tính vào thời điểm sau kết thúc điều trị 24 tuần.

b/ Tất cả 90 bệnh nhân đều đồng ý tham gia xét nghiệm sinh thiết gan và Fibroscan trước điều trị.

c/ Chỉ có 50 bệnh nhân đồng ý tham gia xét nghiệm sinh thiết gan và Fibroscan sau điều trị

2.4. Các kỹ thuật cận lâm sàng được áp dụng trong nghiên cứu

2.4.1. Xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu, virus

Các xét nghiệm huyết học, chức năng gan, thận, tuyến giáp và virus học được thực hiện tại các phòng xét nghiệm, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương.



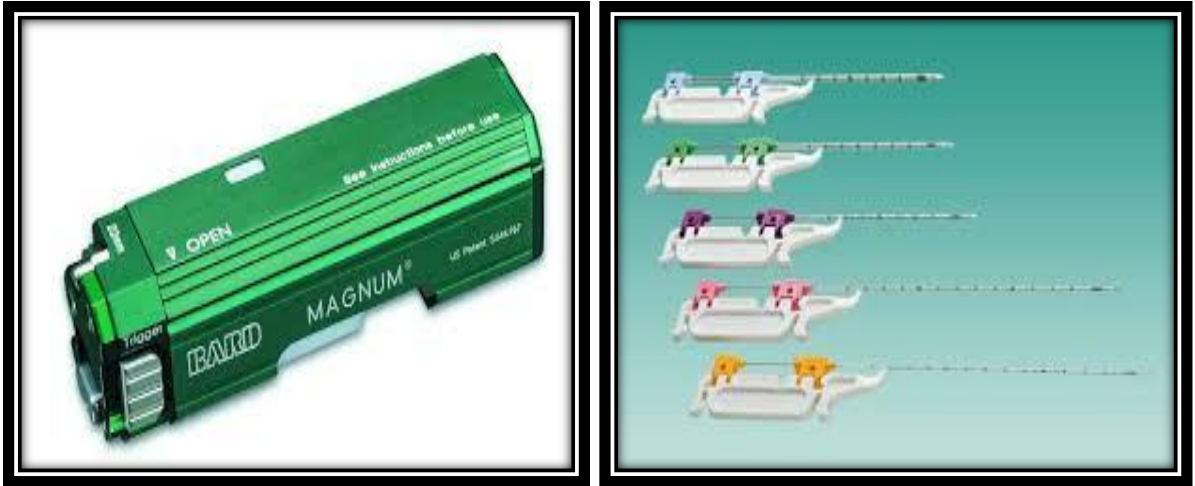
Hình 2.2: Máy đo tải lượng virus và giải trình tự gen

- Xét nghiệm công thức máu được tiến hành bằng máy Siemen 2120I
- Xét nghiệm sinh hóa máu được thực hiện trên hệ thống máy Olympus AU400
- Tải lượng virus được thực hiện bằng kỹ thuật HCV-RNA Real Time PCR, COBAS®TaqMan HCV Test trên hệ thống COBAS AmpliPrep/ COBAS TaqMan48-Roche, ngưỡng phát hiện ≥ 15 UI/mL (37,5 copies/mL).
- Xét nghiệm kiểu gen HCV thực hiện bằng kỹ thuật giải trình tự gen trên hệ thống AB 3130XL.

Các xét nghiệm trên được thực hiện và quản lý theo tiêu chuẩn ISO 15189, do Đơn vị Nghiên cứu lâm sàng đại học Oxford Vương quốc Anh hỗ trợ xây dựng và giám sát.

2.4.2. Sinh thiết gan

2.4.2.1. Địa điểm, dụng cụ, phương tiện



Hình 2.3: Súng và kim sinh thiết Bard® Magnum®

- Sinh thiết gan được thực hiện tại khoa Viêm gan, BVBNĐTU
- Phương pháp tiến hành: Sinh thiết qua lồng ngực dưới hướng dẫn siêu âm
- Sử dụng máy siêu âm Prosound 3500SX Aloka Nhật Bản
- Sử dụng súng và kim sinh thiết Bard® Magnum®
- Bộ dụng cụ tiểu phẫu, bông gạc vô khuẩn, cồn I-ốt, cồn 70°
- Ống nghiệm, dung dịch formol 10% dùng để cố định mảnh sinh thiết.

2.4.2.2. Chuẩn bị bệnh nhân

- Bệnh nhân được nhập viện và điều trị nội trú
- Thăm khám lâm sàng, và thực hiện các xét nghiệm liên quan với chỉ định sinh thiết gan, gồm công thức máu, tỷ lệ prothrombin, ALT, AST
- Giải thích cho bệnh nhân về thủ thuật sinh thiết gan để bệnh nhân yên tâm và chuẩn bị cho thủ thuật sinh thiết gan

- Yêu cầu bệnh nhân không ăn trong vòng 6 giờ trước khi sinh thiết gan
- Trước khi làm thủ thuật, cho bệnh nhân uống thuốc giảm đau
- Nếu bệnh nhân đang sử dụng các thuốc kháng vitamin K: ngừng dùng trong 3-5 ngày trước khi làm thủ thuật và sử dụng lại sau 72 giờ.

2.4.2.3. Tiến hành sinh thiết gan

Được tiến hành theo quy trình của BVBNĐTU:

- Giải thích lại cho bệnh nhân các bước tiến hành thủ thuật
- Tư thế bệnh nhân: Bệnh nhân nằm ngửa, cánh tay phải dạng tối đa
- Xác định vị trí sinh thiết là giao điểm của đường nách giữa và khoang liên sườn IX – X. Được kiểm tra lại qua hình ảnh siêu âm.
- Sát khuẩn vị trí sinh thiết, gây tê tại chỗ bằng lidocain.
- Tiến hành sinh thiết gan: Đưa kim sinh thiết qua khoảng liên sườn IX – X, đi sát mặt trên của xương sườn dưới. Sau đó yêu cầu bệnh nhân nín thở ở thì thở ra, đồng thời đưa nhanh kim sinh thiết vào nhu mô gan để lấy mảnh sinh thiết.
- Yêu cầu mảnh sinh thiết gan: Có độ dài tối thiểu 1cm, có đường kính 1 – 2 mm, chứa ≥ 5 khoảng cửa.
- Cho mảnh sinh thiết vào lọ có chứa formol 10% và gửi tới Trung tâm Giải Phẫu bệnh, Bệnh viện Bạch Mai.



Hình 2.4: Sinh thiết gan tại khoa Viêm gan, BVBNĐTU'

- Khi thủ thuật sinh thiết hoàn tất để bệnh nhân nằm nghỉ ở tư thế nằm nghiêng phải tối thiểu 1 giờ, sau đó nằm ngửa trong 3 - 5 giờ.
- Theo dõi sau sinh thiết:
 - + Mạch và huyết áp 1 giờ/lần trong 2 giờ đầu, sau đó 2 giờ/lần trong 4 giờ tiếp theo
 - + Theo dõi, phát hiện sớm biến chứng khác. Nếu có đau: dùng thuốc giảm đau paracetamol, hoặc morphin.

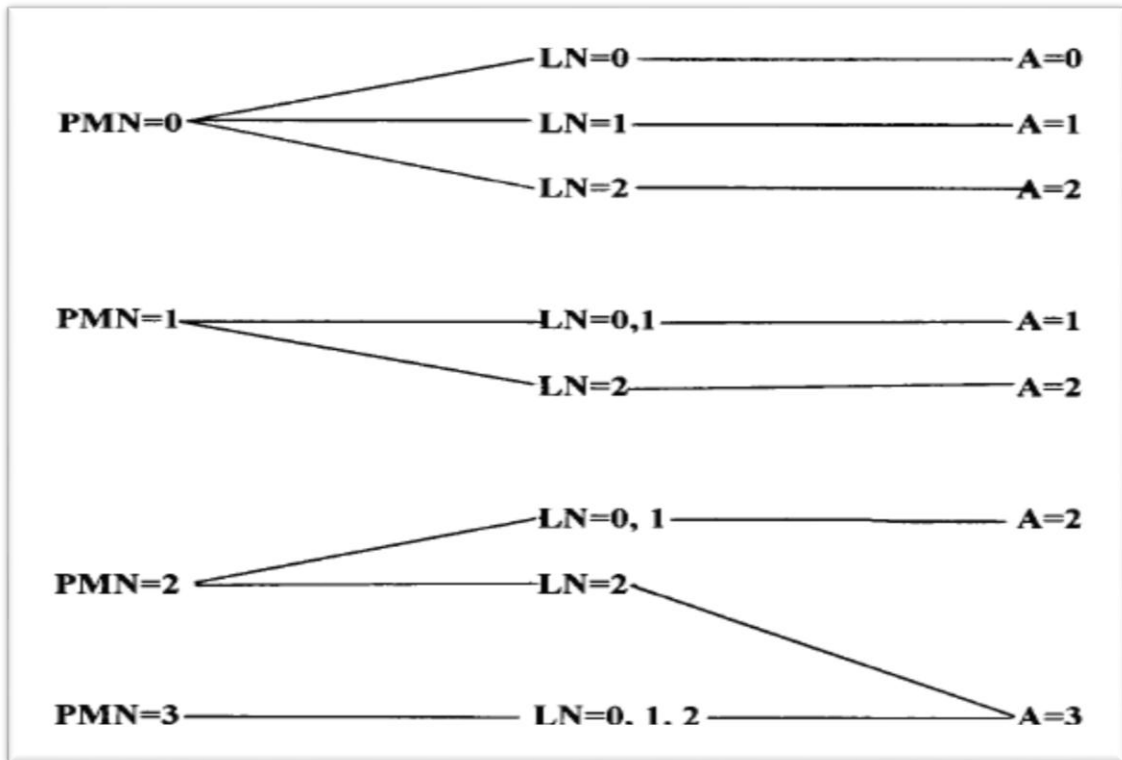
2.4.2.4. Xử lý và đọc kết quả mô bệnh học

- Các mảnh sinh thiết được gửi đến Trung tâm Giải Phẫu bệnh, Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội.
- Xử lý tiêu bản: Mảnh tiêu bản sẽ được cắt với độ dày 3 – 4mm và được nhuộm bằng Haematoxylin và Eosin hoặc nhuộm bạc. Bệnh phẩm sinh thiết gan sẽ do hai chuyên gia Giải phẫu bệnh xác định giai đoạn và mức

độ xơ hóa một cách độc lập. Chẩn đoán mô bệnh học theo bảng phân loại Metavir bao gồm tình trạng hoạt động viêm hoại tử và mức độ xơ hóa gan. Tình trạng hoạt động viêm hoại tử (A) được chia thành 4 mức độ từ A0 đến A3 bao gồm các dạng tổn thương sau:

Bảng 2.2: Các dạng tổn thương mô bệnh học [151]

Dạng tổn thương mô bệnh học	
Hoại tử mối gặm	Không có
	Nhẹ: Thành ổ ở một vài khoảng cửa
	Vừa: Lan tỏa ở một vài khoảng cửa hoặc thành ổ
	Nặng: Lan tỏa ở tất cả khoảng cửa
Hoại tử tiêu thùy	Không có: Dưới một ổ viêm hoại tử/tiểu thùy
	Vừa: Ít nhất một ổ viêm hoại tử
	Nặng: Vài ổ viêm hoại tử
Hoại tử cầu nói	Không
	Có
Viêm khoảng cửa	Không có
	Nhẹ: Tế bào đơn nhân xâm nhập ở vài khoảng cửa
	Vừa: Tế bào xâm nhập ở tất cả khoảng cửa
	Nặng: Nhiều và lan rộng tất cả các khoảng cửa
Xơ hóa	Không có (F0)
	Nhẹ (F1): Xơ lan tỏa khoảng cửa nhưng không tạo vách ngăn
	Vừa (F2): Lan rộng khoảng cửa và có một vài vách xơ
	Nặng (F3): Nhiều vách xơ mà không có xơ gan
	Xơ gan (F4)



Ghi chú: PMN = piecemeal necrosis: hoại tử mỗi gặm, 0 không có, 1 nhẹ, 2 trung bình, 3 nặng; LN = lobular necrosis: hoại tử thùy 0 không hoặc mức độ nhẹ, 1 trung bình, 2 nặng; A = grade of activity: độ hoạt động, 0 không có, 1 nhẹ, 2 trung bình, 3 nặng.

Hình 2.5: Lược đồ đánh giá độ hoạt động theo Metavir [151]

- Giai đoạn xơ hóa gan (fibrosis = F) được chia thành 5 giai đoạn khác nhau từ F0 đến F4.

Bảng 2.3: Phân loại giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir [151]

F0	Không xơ hóa
F1	Các tế bào hình sao lan rộng tại khoảng cửa nhưng không hình thành cầu nối
F2	Khoảng cửa giãn rộng, hình thành các cầu nối nhưng ít gặp
F3	Nhiều cầu nối nhưng chưa xơ gan
F4	Xơ gan

2.4.3. Xác định mức độ xơ hóa gan bằng Fibroscan



Hình 2.6: Đánh giá mức độ xơ hóa gan bằng Fibroscan tại BVBNĐTU.

Thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, BVBNĐTU.

- Sử dụng máy FIBROSCAN®502 Echosen, Paris, Cộng hòa Pháp
- Chuẩn bị bệnh nhân: Giải thích cho bệnh nhân về thủ thuật và yêu cầu nhịn ăn trước 2 giờ
- Tư thế bệnh nhân: Nằm ngửa, tay phải để dưới gáy. Đầu dò được đặt vuông góc với mặt da sau khi bôi một lớp kem trên bề mặt da. Vị trí thăm dò là đường nách giữa và các khoang liên sườn. Tiến hành 10 lần thăm dò trong vòng 3 phút. Kết quả thu được là trung bình của 10 lần thăm dò có tỷ lệ thành công > 60% và IQR < 30%. Độ cứng của gan được biểu diễn dưới dạng kPa, từ đó xác định mức độ xơ hóa gan theo phân loại Metavir.

2.5. Các tiêu chuẩn đánh giá

2.5.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán VGVRMT

Theo hướng dẫn của Hiệp hội gan mật Mỹ [12]:

- Anti-HCV dương tính và RNA-HCV dương tính kéo dài trên 6 tháng.

2.5.2. Tiêu chuẩn đánh giá xét nghiệm huyết học và sinh hóa

Tiêu chuẩn đánh giá một số chỉ số xét nghiệm được dựa theo hằng số sinh học của người Việt Nam như sau [152].

Bảng 2.4: Tiêu chuẩn đánh giá chỉ số hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu

	Giá trị bình thường	Thiếu máu
Hemoglobine	Nam ≥ 13 g/L Nữ ≥ 11 g/L	Nam < 13 g/L Nữ < 11 g/L
Bạch cầu	4,5 - 10,5 G/L	< 4,5 G/L
Tiểu cầu	150 - 400 G/L	< 100 G/L

Bảng 2.5. Tiêu chuẩn đánh giá tỷ lệ prothrombin và albumin

Tỷ lệ prothrombin	Bình thường	70 – 100%
	Giảm trung bình	50 – 70%
	Giảm nặng	< 50%
Albumin	Bình thường	35 – 50 g/L
	Giảm trung bình	28 – 34 g/L
	Giảm nặng	< 28 g/L

Bảng 2.5: Tiêu chuẩn đánh giá men ALT, AST, bilirubin

Chỉ số	Bình thường	Viêm gan cấp	Viêm gan mạn
ALT	37 U/L	≥ 4 lần giá trị bình thường	Gấp 1,5 - 4 lần giá trị bình thường
AST	40 U/L	≥ 4 lần giá trị bình thường	Gấp 1,5 - 4 lần giá trị bình thường
Bilirubin	<17 mmol/L	$\geq 1,5$ lần giá trị bình thường	$\geq 1,5$ lần giá trị bình thường

- Số gram rượu sử dụng hàng ngày được tính theo công thức:

Gram rượu = Thể tích (ml) x Nồng độ rượu (%) x Trọng lượng riêng
(Trong đó nồng độ rượu ước tính là 35%; Trọng lượng riêng của rượu là 0,8)

2.5.3. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng virus [12]

- Đáp ứng virus nhanh (ĐUVRN): TLVR dưới ngưỡng phát hiện sau 4 tuần điều trị.
- Đáp ứng virus sớm (ĐUVRVS): TLVR dưới ngưỡng phát hiện sau 12 tuần điều trị, hoặc giảm tối thiểu trên 2 log so với tải lượng virus trước điều trị
- Đáp ứng virus muộn (ĐUVRM): TLVR dưới ngưỡng phát hiện vào tuần 24 của điều trị
- Kết thúc điều trị (KTĐT): TLVR dưới ngưỡng phát hiện khi kết thúc điều trị
- Đáp ứng virus bền vững (ĐUVRVB): TLVR dưới ngưỡng phát hiện sau khi kết thúc điều trị 24 tuần
- Tái phát: Đạt được TLVR dưới ngưỡng phát hiện ở thời điểm kết thúc điều trị, nhưng xuất hiện trên ngưỡng phát hiện trong khoảng thời gian 24 tuần sau khi kết thúc điều trị.

2.5.4. Một số tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị khác

- Hoàn thành liệu trình điều trị: Bệnh nhân điều trị đủ thời gian theo phác đồ
- Không hoàn thành liệu trình điều trị: Bệnh nhân ngừng điều trị tại bất kỳ thời điểm nào của liệu trình điều trị
- Kết quả tốt: Sau kết thúc điều trị 24 tuần, bệnh nhân có xét nghiệm TLVR dưới ngưỡng phát hiện và xét nghiệm chức năng gan trong ngưỡng giá trị bình thường
- Thất bại điều trị: Bệnh nhân phải ngừng điều trị do không đáp ứng điều trị hoặc tái phát

- Thay đổi mô bệnh học đánh giá theo tiêu chuẩn Metavir do Poynard T đề xuất, được phân loại thành các mức độ như sau [153]
 - + Cải thiện: Mức độ xơ hóa gan giảm ít nhất một giai đoạn Metavir so với trước điều trị
 - + Không thay đổi: Mức độ xơ hóa gan sau điều trị không thay đổi so với trước điều trị
 - + Nặng thêm: Sau điều trị, mức độ xơ hóa gan tăng ít nhất một giai đoạn Metavir so với trước điều trị.
- Đánh giá sự thay đổi kết quả Fibroscan trước và sau điều trị: Chúng tôi tiến hành so sánh kết quả Fibroscan trước và sau điều trị bằng thuật toán so sánh cặp và so sánh trung bình (T – test) để xác định mức độ cải thiện của Fibroscan.
- Tác dụng không mong muốn là các phản ứng có hại của thuốc, không được định trước, xảy ra ở liều thường dùng cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hoặc điều trị bệnh.

2.6. Thu thập và xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất, được quản lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0. và Medcal 9.0 có sử dụng các thuật toán thống kê:

- Kiểm định t với mẫu độc lập (Independent - samples T Test) được sử dụng để đánh giá sự khác biệt giá trị trung bình của cùng 1 thông số giữa hai nhóm. Kiểm định T với mẫu cặp (Paired - samples T Test) được sử dụng để đánh giá sự thay đổi của các thông số sau điều trị so với trước điều trị
- Kiểm định Khi - bình phương (χ^2 test) được sử dụng để đánh giá sự khác biệt về tỉ lệ của 1 thông số giữa các phân nhóm
- Phân tích phương sai (Analysis of variance = ANOVA) được sử dụng để so sánh trung bình của các biến định lượng khi số mẫu lớn hơn 2
- Kết quả kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của Fibroscan

- Trong thiết kế nghiên cứu này, sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng để đánh giá giá trị và mức độ xơ hóa gan. Vì vậy sinh thiết gan được coi là phương pháp đối chứng để xác định độ chính xác (độ nhạy và độ đặc hiệu) của Fibroscan. Độ chính xác (accuracy) của xét nghiệm Fibroscan được đo lường bằng diện tích dưới đường cong ROC (AUROC). Nếu diện tích bằng 1 là test rất tốt và nếu bằng 0,5 thì test không có giá trị [154],[155]. Xác định đơn giản mức độ chính xác của test chẩn đoán được dựa vào hệ thống điểm:

AUROC: 0,80 - 0,90 → Tốt

AUROC: 0,60 - 0,70 → Tạm được

AUROC: 0,50 - 0,60 → Không giá trị

- Khi tìm điểm cắt (cut off): là phải tìm ngưỡng (threshold) có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất. Vì vậy để xác định điểm cắt, chúng tôi sử dụng chỉ số Youden (Youden index = J) để xác định giá trị Fibroscan có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất.

$$J = \max(Se + Sp - 1)$$

Với Se là độ nhạy và Sp là độ đặc hiệu và phải chọn Se và Sp thế nào cho J có trị số cao nhất.

- Sau khi xác định được điểm cắt, vẽ bảng 2 x 2 để xác định độ nhạy, độ đặc hiệu theo công thức được trình bày trong bảng 2.6

Bảng 2.6: Công thức tính độ nhạy, độ đặc hiệu

Giá trị	Công thức tính
Độ nhạy	Số dương tính / (Số dương tính + Số âm tính)
Độ đặc hiệu	Số âm tính / (Số âm tính + Số dương tính)
Giá trị dự báo dương tính	Số dương tính / (Số dương tính + Số âm tính thật)
Giá trị dự báo âm tính	Số âm tính / (Số dương tính thật + Số âm tính thật)

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức BVBNĐTU thông qua. Trước khi tham gia nghiên cứu, các bệnh nhân được giải thích đầy đủ về nội dung nghiên cứu. Bệnh nhân được giải thích về tính cần thiết của các xét nghiệm, của sinh thiết gan và Fibroscan. Được giải thích về hiệu quả và tác dụng không mong muốn của thuốc, được theo dõi chặt chẽ và xử trí kịp thời các tác dụng không mong muốn của thuốc. Chỉ những bệnh nhân đã hiểu rõ và tự nguyện tham gia, cam kết mới được đưa vào nghiên cứu. Trước khi điều trị, các bệnh nhân sẽ ký đồng ý tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền rút lui khỏi nghiên cứu bất cứ lý do gì. Các thông tin về bệnh nhân được lưu trữ, mã hóa và bảo mật.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, 90 bệnh nhân VGVRCMT đủ tiêu chuẩn điều trị bằng thuốc kháng virus và sinh thiết gan đã được chọn vào phân tích.

Kết quả nghiên cứu như sau:

3.1. Một số đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học

Bảng 3.1: Đặc điểm nhân khẩu học bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Giới tính	Nam	70	77,78
	Nữ	20	22,22
Bệnh nền	Đái tháo đường	4	4,44
	Tăng huyết áp	2	2,22
Sử dụng rượu (n = 70)	Có	52	74,32
	Trung bình (g/ngày)	115,77 ± 46,73	
Tuổi (năm)	$\bar{X} \pm SD$	48,1 ± 10,7	
	Thấp nhất – cao nhất	21 – 69	
Cân nặng (kg)	$\bar{X} \pm SD$	59,8 ± 8,6	
	Thấp nhất – cao nhất	47 – 87	
BMI (kg/m²)	$\bar{X} \pm SD$	22,03 ± 2,40	
	Thấp nhất – cao nhất	17,6 – 30,1	
Thời gian nhiễm HCV (năm)	$\bar{X} \pm SD$	16,2 ± 7,6	
	Thấp nhất – cao nhất	3 – 40	

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 48 năm, chỉ số BMI (trung bình) trong giới hạn bình thường, nam chiếm ưu thế (77,78%). Bệnh lý nền hay gặp là đái tháo đường, tăng huyết áp. Tỷ lệ bệnh nhân nam uống rượu là 74,32% với số lượng trung bình là 115,8 ± 46,7 g/ngày. Thời gian nhiễm HCV trung bình là 16,2 ± 7,6 năm.

Bảng 3.2: Đặc điểm nghề nghiệp, địa dư và nguy cơ lây nhiễm HCV

Đặc điểm	n	%
Nghề nghiệp		
Nghề nghiệp không ổn định	30	33,33
Cán bộ	18	20,00
Nghỉ hưu	17	18,89
Nông dân	16	17,78
Công nhân	8	8,89
Học sinh – sinh viên	1	1,11
Địa dư		
Thành thị	44	48,89
Nông thôn	31	34,44
Miền núi	15	16,67
Nguy cơ lây nhiễm		
Không rõ	32	35,56
Tiêm chích ma túy	19	21,11
Tiền sử chấn thương và phẫu thuật	17	18,89
Truyền máu	10	11,11
Quan hệ tình dục	6	6,67
Phối hợp nhiều nguy cơ	3	3,33
Phối nhiễm nghề nghiệp	3	3,33

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, bệnh nhân có nhiều nghề nghiệp khác nhau, hay gặp là không nghề nghiệp ổn định (lao động tự do, nội trợ, không nghề), tiếp theo là nông dân, công nhân, cán bộ và học sinh sinh viên. Phân bố địa dư rộng, gồm cả thành thị, nông thôn và miền núi. Các nguy cơ lây nhiễm HCV là tiền sử chấn thương, phẫu thuật, tiêm chích ma túy, truyền máu - các chế phẩm máu, quan hệ tình dục và 35,56% không xác định được đường lây.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân VGVRCMT trước điều trị

Bảng 3.3: Triệu chứng lâm sàng (n = 90)

Triệu chứng	n	%
Biểu hiện toàn thân		
Mệt mỏi	65	72,2
Chán ăn	64	71,1
Phù hai chi dưới	7	7,8
Các biểu hiện của bệnh gan mạn tính		
Vàng da – vàng mắt	25	27,8
Đau hạ sườn phải	24	26,7
Mày đay	14	15,6
Gan to	14	15,6
Lách to	7	7,8
Viêm mao mạch	7	7,8
Đau khớp	7	7,8
Xuất huyết dưới da	5	5,6

Nhận xét: Các biểu hiện toàn thân hay gặp là mệt mỏi, chán ăn. Các biểu hiện vàng da, vàng mắt, đau hạ sườn phải, gan to và lách to gặp với tần suất thấp.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân VGVRCMT trước điều trị

Bảng 3.4: Kết quả xét nghiệm huyết học

Chỉ số	Giá trị	n	%
SLHC (T/L)	$\bar{X} \pm SD$	4,78 ± 0,67	
	> 3,8	89	89
	< 3,8	1	1
Hb (g/L)	$\bar{X} \pm SD$	141,81 ± 16,24	
	≥ 120	82	91,11
	85 - 120	8	8,89
SLBC (G/L)	$\bar{X} \pm SD$	6,57 ± 2,14	
	≥ 10,5	16	17,78
	4,5 – 10,5	67	74,44
	< 4,5	7	7,78
SLBCTT (G/L)	$\bar{X} \pm SD$	3,3 ± 1,46	
	≥ 1	89	98,89
	0,5 - 1	1	1,11
SLTC (G/L)	$\bar{X} \pm SD$	182,36 ± 68,76	
	< 100	9	10
	100 - 150	23	25,56
	≥ 150	58	64,44
Prothrombin	$\bar{X} \pm SD$	95,73 ± 14,59	
	50 - 70	4	5,19
	> 70	73	94,81

Nhận xét: Trong nghiên cứu này

- Có 01 (1,11%) số bệnh nhân có SLHC < 3,8 T/L, 8,89% số bệnh nhân có Hb giảm trong khoảng 85 -120 g/L.
- Giá trị trung bình của chỉ số bạch cầu là 6,57 ± 2,14 G/L, trong đó có 7 (7,78%) bệnh nhân có bạch cầu đa nhân trung tính giảm dưới 4,5 G/L.
- Trong số 90 bệnh nhân nghiên cứu, chỉ có 9 (10,0%) bệnh nhân có tiểu cầu giảm dưới 100 G/L.
- Trong số bệnh nhân nghiên cứu, có 4 (5,19%) số bệnh nhân có tỷ lệ prothrombin giảm trong khoảng 50 – 70%.

Bảng 3.5: Kết quả xét nghiệm chức năng gan

Chỉ số	Giá trị	n	%
ALT (U/L)			
Bình thường		34	37,78
2 – 5 lần		46	51,11
> 5 lần		10	11,11
$\bar{X} \pm SD$	103,68 \pm 65,43		
AST (U/L)			
Bình thường		53	58,89
2 – 5 lần		33	36,67
> 5 lần		4	4,44
$\bar{X} \pm SD$	83,98 \pm 52,96		
Bilirubin TP (mmol/L)			
Bình thường		70	77,78
$\geq 1,5$ lần		20	22,22
$\bar{X} \pm SD$	20,25 \pm 18,47		
Albumin			
≥ 35 g/L		88	97,78
28 – 34 g/L		2	2,22
$\bar{X} \pm SD$	45,83 \pm 4,92		

Nhận xét: Trong nghiên cứu này,

- Số bệnh nhân có nồng độ ALT và AST ở giới hạn bình thường là 37,78% và 58,89%, tăng 2 – 5 lần là 51,11% và 36,67%, tăng trên 5 lần là 11,11% và 4,44%. Không có trường hợp nào tăng trên 10 lần giá trị bình thường.
- Số bệnh nhân có nồng độ bilirubin toàn phần tăng $> 1,5$ lần là 22,22%
- Số bệnh nhân có Albumin máu giảm trong khoảng từ 28 – 35 g/L là 2,22%

Bảng 3.6: Kết quả xét nghiệm chức năng thận, tuyến giáp và đường máu

Chỉ số \ Giá trị	$\bar{X} \pm SD$	Thấp nhất	Cao nhất
Ure (mmol/L)	4,47 ± 1,16	1,8	7,5
Creatinin (μmol/L)	81,94 ± 15,08	43	123
Glucose (mmol/L)	5,32 ± 1,57	1,8	12,8
FT3 (pmol/L)	4,75 ± 2,76	1,68	24,71
FT4 (pmol/L)	15,33 ± 4,14	4,06	44,72
TSH (μIU/ml)	1,64 ± 0,8	0,005	3,7

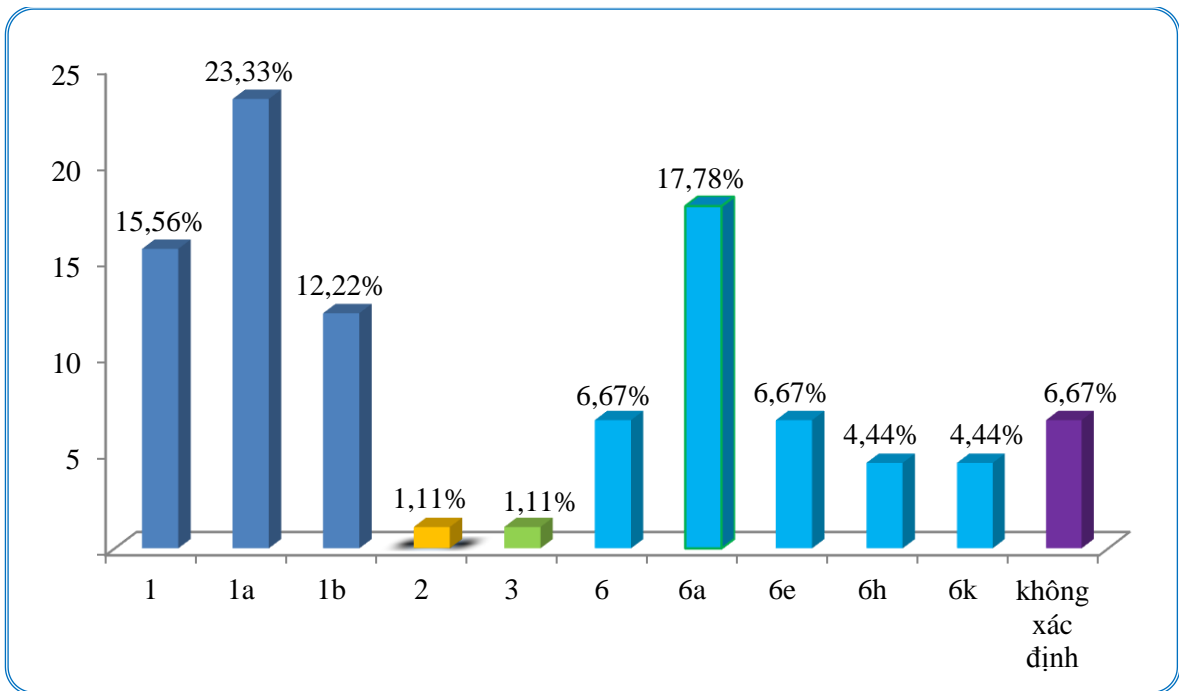
Nhận xét: Kết quả xét nghiệm chức năng thận và chức năng tuyến giáp trước điều trị dao động trong giới hạn bình thường.

Bảng 3.7: Tải lượng virus viêm gan C trước điều trị

	Tải lượng virus trước điều trị		Trung bình UI/ml Thấp nhất – cao nhất
	< 4 x10⁵ UI/ml	> 4 x10⁵ UI/ml	
Kiểu gen 1 n (%)	6 (28,6)*	40 (58,0)*	2,17 x10 ⁷ ± 2,53 x10 ⁷
Kiểu gen 6 n (%)	10 (47,6)*	27 (39,1)*	
Kiểu gen 2, 3 n (%)	2 (9,5)	0	1,08x10 ⁴ - 2,0 x 10 ⁸
Không xác định	3 (14,3)	2 (2,9)	
Tổng số n (%)	21 (23,33)	69 (76,67)	

* $p > 0,05$, χ^2 - test

Nhận xét: Có tới 76,67% số bệnh nhân có TLVR > 4 x 10⁵ UI/mL. Khác biệt về TLVR trung bình giữa các kiểu gen không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.1: Phân bố kiểu gen HCV của bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Kết quả giải trình tự gen cho thấy kiểu gen 1 (51,11%) và 6 (40%) chiếm ưu thế. Ngoài ra còn gặp kiểu gen 2 (1,11%), 3 (1,11%) và có 6,67% không xác định được kiểu gen.

3.2. Kết quả điều trị VGVRCMT bằng phác đồ peginterferon alfa -2b phối hợp ribavirin

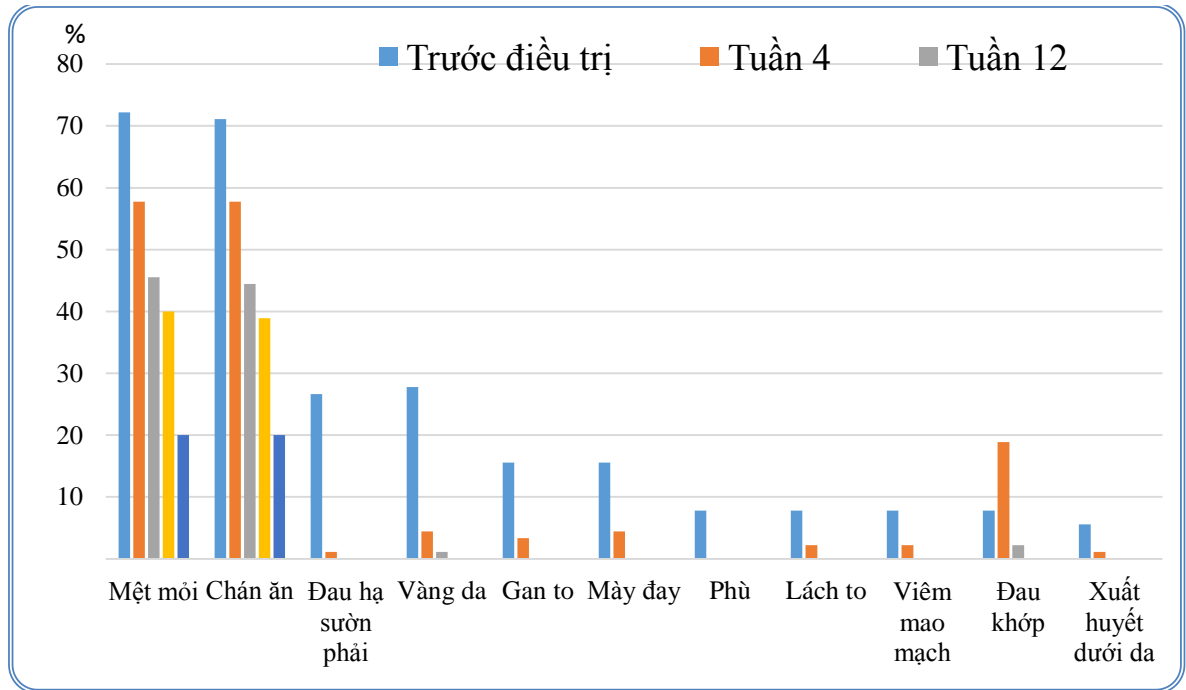
Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thực hiện liệu trình điều trị theo hướng dẫn của Hiệp Hội gan mật Hoa Kỳ năm 2009 [12]. Kết quả như sau:

Bảng 3.8: Phân bố bệnh nhân theo 2 nhóm điều trị

Nhóm điều trị	n	%
Nhóm điều trị 24 tuần	15	16,67
Nhóm điều trị 48 tuần	75	83,33
Tổng	90	100

Nhận xét: Trong tổng số 90 bệnh nhân nghiên cứu, 15 (16,67%) bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được điều trị 24 tuần, 75 bệnh nhân (83,33%) được điều trị 48 tuần.

3.2.1. Kết quả điều trị về lâm sàng



Biểu đồ 3.2: Thay đổi lâm sàng trong quá trình điều trị

Nhận xét: Trên lâm sàng, các biểu hiện của bệnh cải thiện rõ rệt tại các thời điểm đánh giá. Có tình trạng mệt mỏi, chán ăn tồn tại kéo dài trong quá trình điều trị.

Bảng 3.9: Đánh giá kết quả điều trị của 90 bệnh nhân tham gia nghiên cứu

	Kết quả tốt n (%)	Thất bại n (%)	Tái phát n (%)
Nhóm điều trị 24 tuần	15 (100,0)	0	0
Nhóm điều trị 48 tuần	68 (90,67)	3 ^a (3,33)	4 ^b (4,44)
Tổng số	83 (92,22)	3 (3,33)	4 (4,44)

^{a)} 3 bệnh nhân có TLVR luôn trên ngưỡng phát hiện; ^{b)} 4 bệnh nhân có TLVR trên ngưỡng phát hiện ở thời điểm sau kết thúc điều trị 24 tuần.

Nhận xét: Kết quả điều trị bằng phác đồ pegIFN alfa-2b + RBV tại thời điểm sau kết thúc điều trị 24 tuần như sau: Kết quả điều trị tốt là 92,22%, thất bại điều trị là 3,33%, tái phát là 4,44%.

3.2.2. Kết quả điều trị về xét nghiệm

3.2.2.1. Thay đổi xét nghiệm chức năng gan

Bảng 3.10: Thay đổi xét nghiệm chức năng gan trong quá trình điều trị

Chỉ số	Trước điều trị	Tuần 4	Tuần 12	Tuần 24	Tuần 48
ALT (U/L)	103,68 ± 65,43	64,2 ± 58,8 $p^1: 0,00$	40,0 ± 30,6 $p^2: 0,00$	31,4 ± 18,4 $p^3: 0,00$	28,8 ± 14,7 $p^4: 0,00$
AST (U/L)	83,98 ± 52,96	56,6 ± 51,0 $p^1: 0,00$	38,73 ± 25,5 $p^2: 0,005$	33,0 ± 21,0 $p^3: 0,00$	29,6 ± 11,5 $p^4: 0,00$
GGT (U/L)	116,1 ± 106,0	78,7 ± 70,7 $p^1: 0,00$	56,4 ± 45,8 $p^2: 0,00$	47,9 ± 41,7 $p^3: 0,00$	41,2 ± 25,3 $p^4: 0,00$
Bilirubin TP (mmol/L)	20,25 ± 18,47	15,3 ± 6,9 $p^1: 0,001$	13,7 ± 5,6 $p^2: 0,00$	12,8 ± 4,7 $p^3: 0,00$	12,4 ± 3,9 $p^4: 0,00$
Protein TP (g/L)	8,03 ± 9,17	5,7 ± 3,4 $p^1: 0,006$	5,2 ± 2,8 $p^2: 0,003$	5,1 ± 2,8 $p^3: 0,002$	4,8 ± 2,2 $p^4: 0,009$
Albumin (g/L)	76,84 ± 6,09	77,0 ± 5,2 $p^1: 0,733$	76,2 ± 5,7 $p^2: 0,509$	77,3 ± 5,3 $p^3: 0,475$	77,3 ± 5,7 $p^4: 0,559$

Ghi chú: So sánh giá trị trung bình các xét nghiệm ở các thời điểm p^1 : trước điều trị - tuần 4; p^2 : trước điều trị - tuần 12; p^3 : trước điều trị - tuần 24; p^4 : trước điều trị - tuần 48.

Nhận xét: Trong quá trình điều trị,

- Nồng độ ALT, AST và bilirubin cải thiện rất có ý nghĩa thống kê ngay từ tuần 4 sau điều trị và tiếp tục giảm rồi trở về giới hạn bình thường vào tuần 12 của liệu trình điều trị ($p < 0,001$).
- Nồng độ GGT giảm dần từ tuần 4 và trở về ngưỡng bình thường vào tuần 24 của điều trị ($p < 0,001$).
- Nồng độ protein và albumin máu vẫn ổn định trong ngưỡng sinh lý, mặc dù albumin có giảm nhẹ tại tuần thứ 4 và 12 của liệu trình điều trị ($p < 0,05$).

3.2.2.2. Đáp ứng virus

Bảng 3.11: Đáp ứng virus trong quá trình điều trị (n = 77)

Thời điểm		Nhóm điều trị 24 tuần; n (%)	Nhóm điều trị 48 tuần; n (%)	Tổng số n (%)
4 tuần	Âm tính	15 (100)	43 (57,33)	58 (64,44)
	Dương tính	0	32 (42,67)	32 (35,56)
12 tuần	Âm tính	15 (100)	64 (85,33)	79 (87,78)
	Dương tính	0	11 (14,67)	11 (12,32)
24 tuần	Âm tính	15 (100)	72 (96,0)	87 (96,67)
	Dương tính	0	3 ^a (4,0)	3 (3,33)
48 tuần	Âm tính	--	72 (96,0)	72 (80,0)
	Dương tính	--	3 (3,33)	3 (3,33)
Sau kết thúc điều trị	Âm tính	15 (100)	68 ^b (90,67)	83 (92,22)
24 tuần	Dương tính	0	7 ^c (9,33)	7 (7,78)

Ghi chú: ^a3 bệnh nhân ngừng điều trị sau tuần 24 do không đáp ứng virus (ĐUVR); ^b2 bệnh nhân ngừng điều trị vào tuần 36 và 44 do tác dụng không mong muốn của thuốc. Tuy nhiên cả hai trường hợp này đều có TLVR dưới ngưỡng phát hiện sau 24 tuần ngừng thuốc. ^c3 bệnh nhân dương tính từ tuần 24 và 4 bệnh nhân dương tính trở lại sau khi kết thúc điều trị.

Nhận xét:

- Ở nhóm điều trị 24 tuần: ĐUVRN đạt 100% và sau kết thúc điều trị 24 tuần 100% đạt ĐUVRBV.
- Ở nhóm điều trị 48 tuần:
 - + Sau 4 tuần điều trị, 57,33% bệnh nhân đạt ĐUVRN
 - + Sau 12 tuần điều trị, 85,33% bệnh nhân có ĐUVRN.

- + Sau 24 tuần điều trị, 96% bệnh nhân đạt ĐUVRM. Vẫn có 3 (4,0%) bệnh nhân còn phát hiện được virus và đều được ngừng điều trị.
- + Sau 48 tuần điều trị, 72/75 bệnh nhân đều có TLVR dưới ngưỡng phát hiện.
- + Sau khi kết thúc điều trị 24 tuần, 90,67% bệnh nhân đạt ĐUVRBV, nhưng có 4,44% bệnh nhân có TLVR trên ngưỡng phát hiện (tái phát).
- Tính chung cho cả 2 nhóm: tỷ lệ đạt ĐUVRBV đạt 92,22%, và thất bại điều trị là 7,78%.

Bảng 3.12: Đáp ứng virus theo kiểu gen

	ĐUVRN		ĐUVRs		ĐUVRM		ĐUVRBV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kiểu gen 1 (n = 46)	25	54,35	37	80,43	44	95,65	40	86,96
Kiểu gen 6 (n = 37)	27	72,97	35	94,59	36	97,30	36	97,30
Kiểu gen 2 - 3 (n = 2)	2	100,0	--	--	--	--	2	100,0
Kiểu gen khác (n = 5)	4	80,0	5	100	--	--	5	100,0
Tổng số (n = 90)	58	64,44	77	85,56	80	88,89	83	92,22

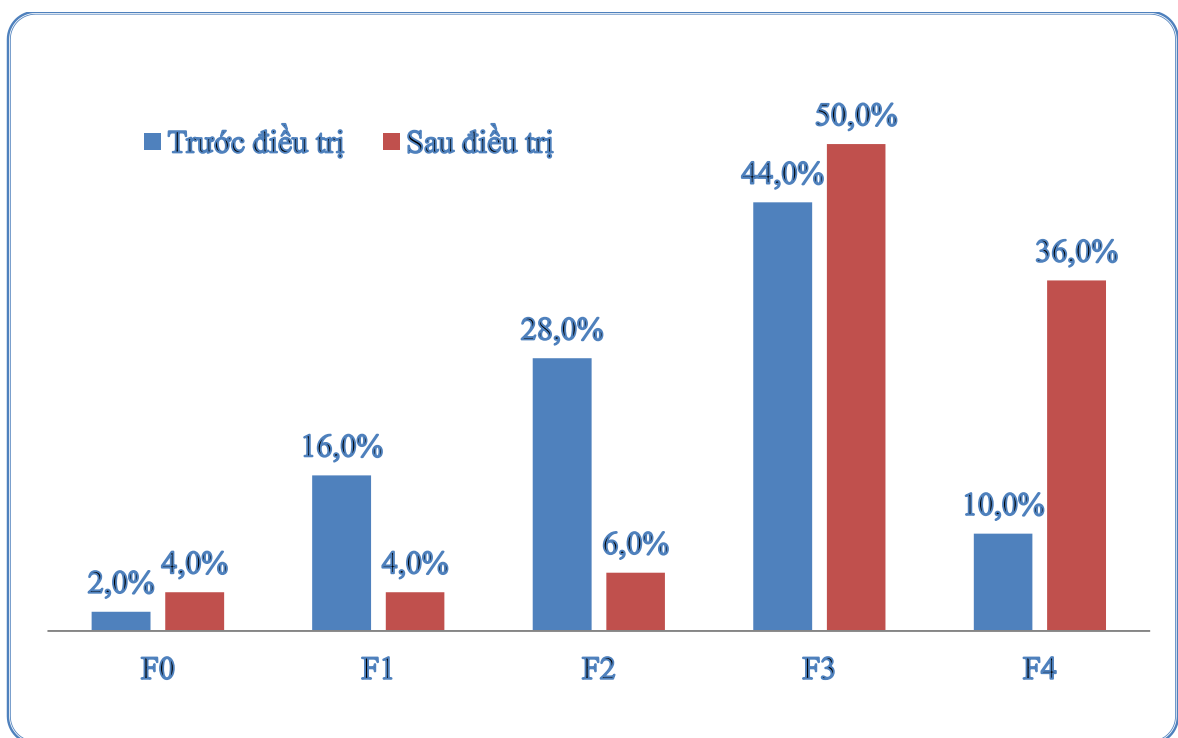
Nhận xét:

- ĐUVRN: đạt 54,35% ở nhóm bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1, đạt 72,97% ở nhóm bệnh nhân nhiễm kiểu gen 6, đạt 100 % (2/2 bệnh nhân) ở kiểu gen 2 và 3 và đạt 80% (4/5 bệnh nhân) ở nhóm không xác định kiểu gen.
- ĐUVRs: đạt 80,43% ở nhóm bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1, đạt 94,59% ở nhóm bệnh nhân nhiễm kiểu gen 6, và đạt 100% (5/5 bệnh nhân) ở nhóm không xác định kiểu gen.
- ĐUVRM: đạt 95,65% ở nhóm bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1, đạt 97,30% ở nhóm bệnh nhân nhiễm kiểu gen 6.

- ĐUVRBV: đạt 86,96% ở nhóm bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1, đạt 97,30% ở nhóm bệnh nhân nhiễm kiểu gen 6, đạt 100 % (2/2 bệnh nhân) kiểu gen 2, và đạt 100% (5/5 bệnh nhân) ở nhóm không xác định kiểu gen.

3.2.2.3. Kết quả nghiên cứu mô bệnh học trước và sau điều trị

Trong tổng số 90 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ pegIFN alfa-2b + RBV, có 50 bệnh nhân đã được chúng tôi tiến hành sinh thiết gan trước và sau điều trị. Kết quả mô bệnh học của 50 bệnh nhân như sau.



Biểu đồ 3.3: Mức độ xơ hóa gan theo kết quả sinh thiết gan trước và sau điều trị

Nhận xét: Sau điều trị, có sự gia tăng tỷ lệ bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan nặng cụ thể giai đoạn xơ hóa F3 từ 44,0% chuyển thành 50% và tỷ lệ có xơ gan từ 10,0% chuyển thành 36,0%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.13: Các dạng tổn thương mô bệnh học trên tiêu bản sinh thiết gan trước và sau điều trị (n = 50)

Dạng tổn thương mô bệnh học		Trước ĐT n (%)	Sau ĐT n (%)
Hoại tử mối gặm	Không có	9 (18,0)	21 (42,0)
	Nhẹ	32 (64,0)	27 (54,0)
	Vừa	8 (16,0)	2 (4,0)
	Nặng	1 (2,0)	0 (0,0)
Hoại tử tiểu thùy	Không có	3 (6,0)	3 (6,0)
	Vừa	38 (76,0)	44 (88,0)
	Nặng	9 (18,0)	3 (6,0)
Hoại tử cầu nối	Không	46 (92,0)	50 (100,0)
	Có	4 (8,0)	0 (0,0)
Viêm khoảng cửa	Không có	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nhẹ	27 (54,0)	47 (94,0)
	Vừa	19 (38,0)	3 (6,0)
	Nặng	4 (8,0)	0 (0,0)
Xơ hóa	Không có (F0)	3 (6,0)	2 (4,0)
	Nhẹ (F1)	9 (18,0)	2 (4,0)
	Vừa (F2)	12 (24,0)	3 (6,0)
	Nặng (F3)	21 (42,0)	25 (50,0)
	Xơ gan (F4)	5 (10,0)	18 (36,0)

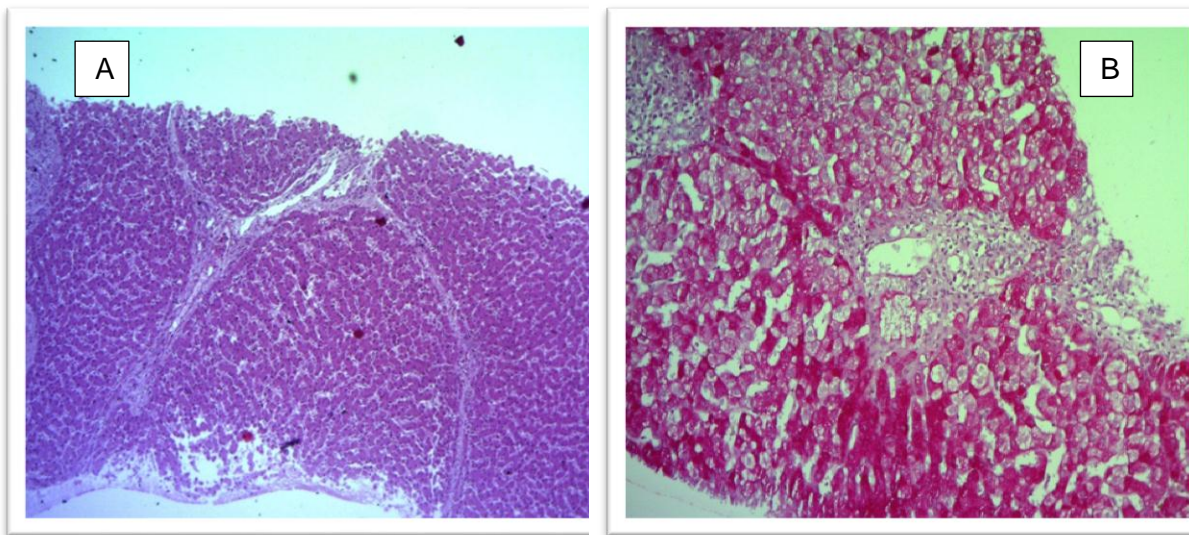
Nhận xét: Sau điều trị, tất cả các dạng hoại tử viêm có xu hướng mất đi hoặc cải thiện. Tuy nhiên, xuất hiện thêm các trường hợp xơ gan.

Bảng 3.14: Xu hướng thay đổi mức độ xơ hóa gan trước và sau điều trị

Tình trạng xơ hóa gan trước và sau điều trị	n	%
Không thay đổi	17	34,0
Xấu đi	25	50,0
Tốt lên	8	16,0
Tổng	50	100,0

Nhận xét: Sau điều trị, có sự thay đổi về mức độ xơ hóa gan

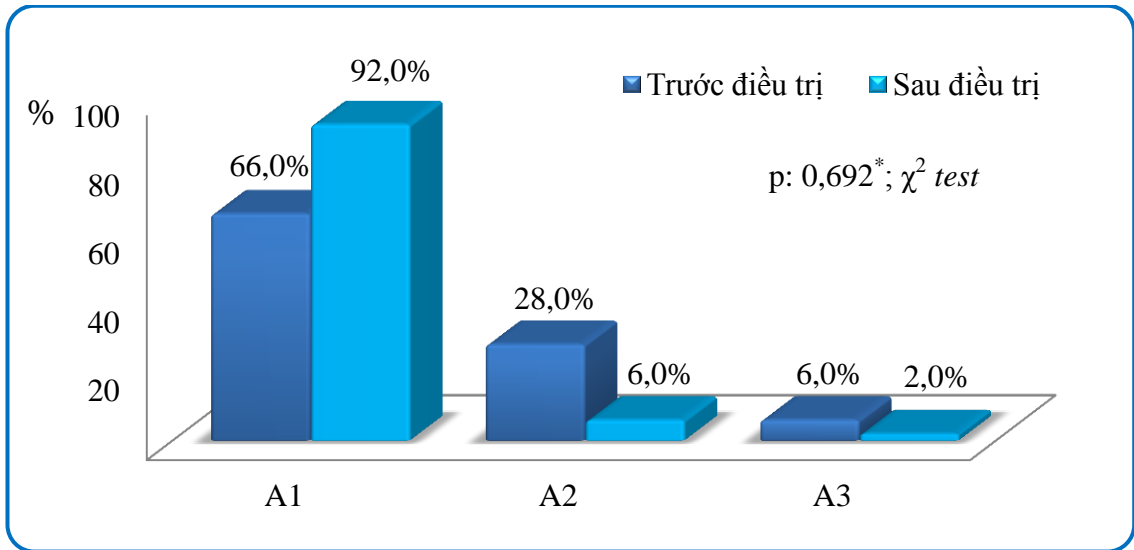
- Số bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan được cải thiện là 8 (16%) trường hợp (4 trường hợp từ F2 xuống F1 và F0; 1 trường hợp từ F3 xuống F2; 3 trường hợp chuyển từ F4 xuống F3).
- Không thay đổi mức độ xơ hóa gan là 17 (34%) trường hợp.
- Mức độ xơ hóa gan tiến triển xấu hơn là 25 (50%) trường hợp (1 trường hợp từ F0 thành F4, 8 trường hợp từ F1 thành F3 và F4; 8 trường hợp từ F2 thành F3 và F4 và 8 trường hợp từ F3 thành F4)



Hình A, trước điều trị, xơ hóa mức độ F3, dải xơ lan tỏa, tạo vách nhưng không xơ gan.

Hình B: cùng bệnh nhân, sinh thiết gan sau khi kết thúc điều trị, hình ảnh xơ hóa mức độ F2, xơ hóa lan tỏa nhưng không tạo vách.

Hình 3.1: Kết quả sinh thiết trước và sau điều trị của các bệnh nhân Lê Hữu P



Biểu đồ 3.4: So sánh độ hoạt động hoại tử viêm theo kết quả sinh thiết gan trước và sau điều trị

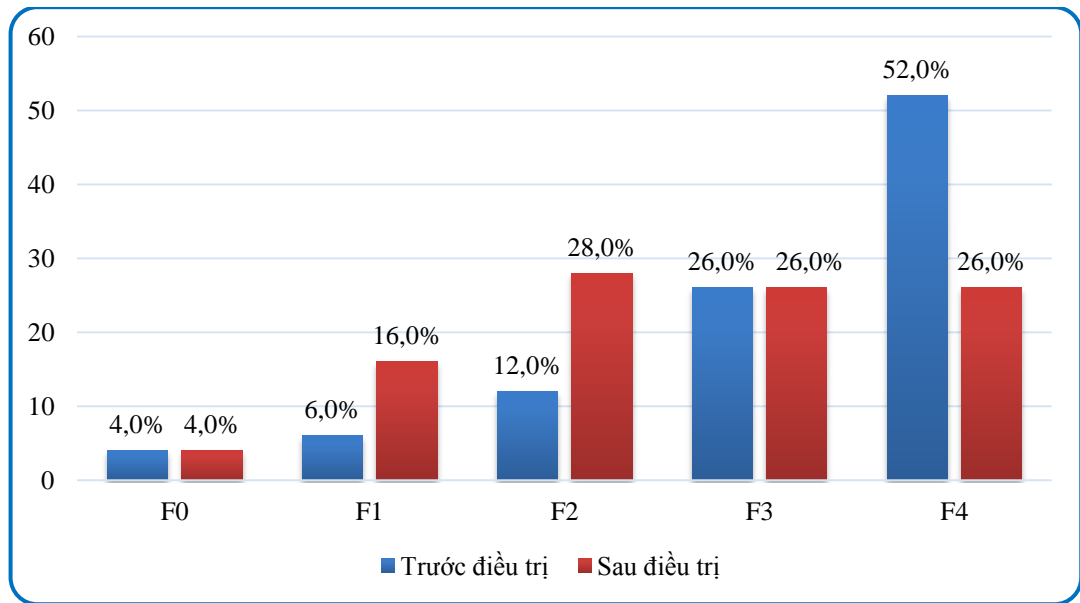
Nhận xét: Sau điều trị, độ hoạt động hoại tử viêm mức độ trung bình (A2) và mạnh (A3) có xu hướng giảm, tương ứng là sự gia tăng độ hoạt động viêm hoại tử mức độ nhẹ (A1).

Bảng 3.15: Thay đổi độ hoạt động viêm hoại tử trước và sau điều trị (n = 50)

Sau điều trị \ Trước điều trị	Sau điều trị			Tổng
	A1	A2	A3	
A1	29	3	1	33
A2	14	0	0	14
A3	3	0	0	3

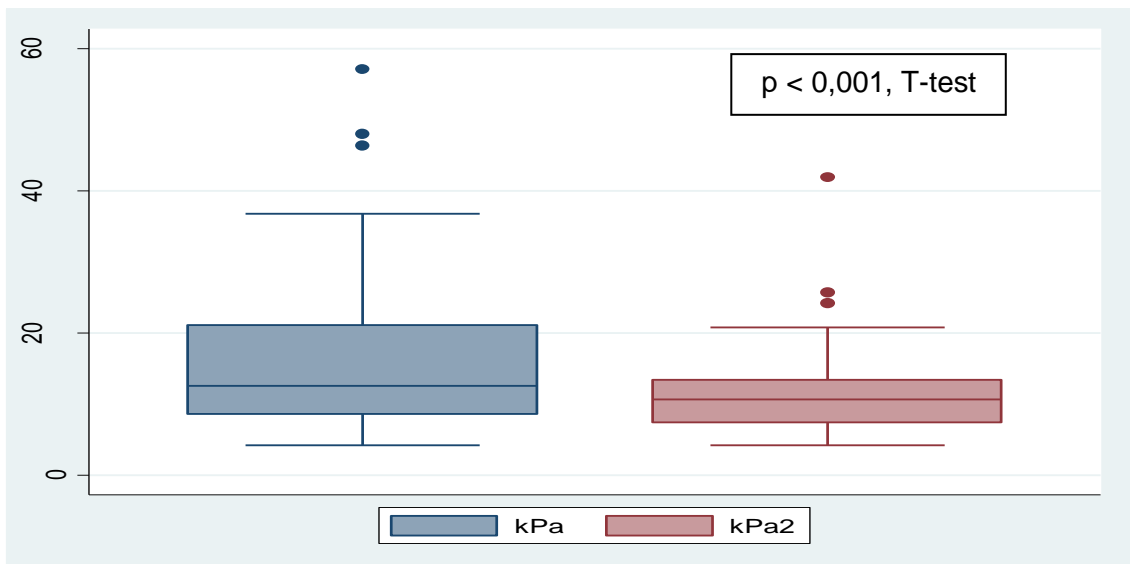
Nhận xét: Trong nghiên cứu này, 29/50 bệnh nhân không thay đổi độ hoạt động viêm hoại tử. Số bệnh nhân có cải thiện độ hoạt động viêm hoại tử là 17/50, trong đó có 14 bệnh nhân chuyển từ A2 sang A1, 3 bệnh nhân chuyển từ A3 sang A1. Tuy nhiên, 4 (8%) bệnh nhân có hiện tượng tăng độ hoạt động viêm hoại tử, trong đó 3 bệnh nhân từ A1 chuyển thành A2 và 1 bệnh nhân chuyển từ A1 sang A3.

3.2.2.4. Kết quả Fibroscan sau điều trị của 45 bệnh nhân



Biểu đồ 3.5: Mức độ xơ hóa gan theo Fibroscan trước và sau điều trị

Nhận xét: So sánh kết quả Fibroscan trước và sau điều trị cho thấy có sự cải thiện rõ rệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.6: Đối chiếu kết quả Fibroscan trước và sau điều trị

Nhận xét: Sau điều trị, độ cứng của nhu mô gan trên Fibroscan cải thiện rõ rệt, rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.3. Các tác dụng không mong muốn

3.2.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Bảng 3.16: Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Tác dụng không mong muốn	n	%
Gầy sút cân, suy nhược	71	78,89
Sốt, hội chứng giả cúm	65	72,22
Viêm nhiễm tại chỗ tiêm	62	68,89
Đau đầu, chóng mặt, mất ngủ	54	66,00
Rụng tóc	57	63,33
Giảm ham muốn	40	44,44
Đau cơ, khớp	26	28,89
Khô da	23	25,56
Đau bụng, buồn nôn, ỉa chảy	21	23,33
Run tay	19	21,11
Mất tập trung	12	13,33
Trầm cảm, rối loạn cảm xúc	7	7,78
Kích thích	4	4,44
Khác*	10	11,11

* Bao gồm viêm phổi, khó thở, ho, lao phổi, đái tháo đường, viêm võng mạc

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là gầy sút, suy nhược, sốt, hội chứng giả cúm và viêm nhiễm tại chỗ tiêm. Tác dụng không mong muốn ít gặp hơn là đau đầu, chóng mặt, mất ngủ, rụng tóc và giảm ham muốn. Các biểu hiện gặp với tần suất thấp là đau cơ khớp, khô da, đau bụng, buồn nôn, run tay, mất tập trung, trầm cảm, kích thích. Một số tác dụng phụ hiếm gặp là viêm phổi, lao phổi, viêm võng mạc, đái tháo đường.

3.2.3.2. Tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm

Bảng 3.17: Thay đổi xét nghiệm huyết học trong quá trình điều trị

Chỉ số	Trước ĐT	Tuần 4	Tuần 12	Tuần 24	Tuần 48
SLHC (^T /L)	4,8 ± 0,7	4,3 ± 0,9 <i>p</i> ¹ : 0,00	4,2 ± 0,9 <i>p</i> ² : 0,00	4,2 ± 1,0 <i>p</i> ³ : 0,00	4,1 ± 1,0 <i>p</i> ⁴ : 0,003
Hb (g/L)	142,1 ± 16,2	135,4 ± 21,1 <i>p</i> ¹ : 0,000	127,2 ± 23,0 <i>p</i> ² : 0,00	126,5 ± 23,6 <i>p</i> ³ : 0,03	125,5 ± 24,8 <i>p</i> ⁴ : 0,032
SLTC (^G /L)	0,43 ± 0,05	0,41 ± 0,06 <i>p</i> ¹ : 0,002	0,39 ± 0,07 <i>p</i> ² : 0,005	0,44 ± 0,49 <i>p</i> ³ : 0,642	0,38 ± 0,07 <i>p</i> ⁴ : 0,4
SLBC (^G /L)	182,4 ± 68,8	175,3 ± 65,0 <i>p</i> ¹ : 0,00	170,3 ± 70,6 <i>p</i> ² : 0,00	171,1 ± 78,2 <i>p</i> ³ : 0,00	171,8 ± 86,0 <i>p</i> ⁴ : 0,00
SLBCTT (^G /L)	6,6 ± 2,1	5,1 ± 1,5 <i>p</i> ¹ : 0,00	4,6 ± 1,4 <i>p</i> ² : 0,001	4,2 ± 1,5 <i>p</i> ³ : 0,006	4,4 ± 1,8 <i>p</i> ⁴ : 0,005

Ghi chú: So sánh giá trị trung bình các xét nghiệm ở các thời điểm *p*¹: trước điều trị - tuần 4; *p*²: trước điều trị - tuần 12, *p*³: trước điều trị - tuần 24; *p*⁴: trước điều trị - tuần 48.

Nhận xét: Trong quá trình điều trị, giá trị trung bình của các chỉ số SLHC, Hb, SLBC, SLBCTT, SLTC đều có xu hướng giảm dần (*p* < 0,05).

Bảng 3.18: Tác dụng không mong muốn về huyết học

Thời điểm Chỉ số	Tuần 4	Tuần 12	Tuần 24	Tuần 48
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hb (g/L)				
< 85	2 (2,22)	2 (2,22)	4 (4,44)	4 (5,48)
85 – 100	6 (6,67)	11 (12,22)	9 (10,0)	7 (9,59)
SLTC (x 10⁹/L)				
< 25	0	0	0	0
25 - 50	0	0	1 (1,11)	1 (1,37)
SLBC (x 10⁹/L)				
1,0 – 1,5	1 (1,11)	1 (1,11)	0	0
SLBCTT (x 10⁹/L)				
< 0,5	0	0	0	1 (1,37)
0,5 – 0,7	0	2 (2,22)	2 (2,22)	0

Nhận xét: Trong quá trình điều trị Hb giảm nặng (< 85 g/L) gặp từ 2,22% đến 5,48% số trường hợp và xuất hiện sớm. SLBC giảm rất nặng (< 1,0 G/L) xuất hiện ở 1,11% số bệnh nhân vào tuần thứ 4 và tuần 12. Ở tuần 24 và 48, có 1,11% số bệnh nhân xuất hiện giảm SLBC nặng (1 – 1,5G/L). SLBCTT

giảm rất nặng ($< 0,5$ G/L) ở 1,37% số bệnh nhân và xuất hiện ở tuần 48 (nên vẫn hoàn thành liệu trình điều trị). SLTC giảm nặng ($25 - 50^G/L$) gặp ở 1,37% bệnh nhân.

Bảng 3.19: Thay đổi xét nghiệm chức năng thận, chức năng tuyến giáp và AFP trong quá trình điều trị

Chỉ số	Trước ĐT	Tuần 4	Tuần 12	Tuần 24	Tuần 48
Ure (mmol/L)	4,51 $\pm 1,16$	4,6 \pm 1,1 $p^1: 0,156$	4,51 \pm 1,1 $p^2: 0,689$	4,40 \pm 1,1 $p^3: 0,652$	4,48 \pm 1,1 $p^4: 0,527$
Creatinin (μ mol/L)	81,97 $\pm 15,41$	83,9 \pm 12,6 $p^1: 0,163$	82,5 \pm 13,8 $p^2: 0,733$	83,6 \pm 13,6 $p^3: 0,334$	84,1 \pm 14,0 $p^4: 0,484$
Glucose (mmol/L)	5,31 $\pm 1,52$	5,2 \pm 1,07 $p^1: 0,349$	5,3 \pm 1,20 $p^2: 0,905$	5,2 \pm 0,78 $p^3: 0,655$	5,6 \pm 3,4 $p^4: 0,440$
TSH (pUI/L)	1,64 $\pm 0,8$	1,9 \pm 0,9 $p^1: 0,023$	1,9 \pm 1,1 $p^2: 0,003$	1,9 \pm 1,0 $p^3: 0,016$	1,8 \pm 0,9 $p^4: 0,006$
FT3 (μ g/L)	4,75 $\pm 2,76$	5,0 \pm 5,2 $p^1: 0,415$	9,3 \pm 20,6 $p^2: 0,030$	10,8 \pm 24,8 $p^3: 0,017$	8,7 \pm 31,7 $p^4: 0,296$
FT4 (μ g/L)	15,33 $\pm 4,14$	14,9 \pm 2,5 $p^1: 0,188$	14,8 \pm 2,1 $p^2: 0,095$	15,1 \pm 3,8 $p^3: 0,328$	25,2 \pm 3,3 $p^4: 0,473$
AFP (ng/L)	11,26 $\pm 18,16$	7,4 \pm 11,4 $p^1: 0,00$	6,2 \pm 7,6 $p^2: 0,00$	5,3 \pm 5,4 $p^3: 0,001$	4,8 \pm 4,9 $p^4: 0,002$

Ghi chú: So sánh giá trị trung bình các xét nghiệm ở các thời điểm p^1 : trước điều trị - tuần 4; p^2 : trước điều trị - tuần 12; p^3 : trước điều trị - tuần 24; p^4 : trước điều trị - tuần 48.

Nhận xét: Trong quá trình điều trị, kết quả nghiên cứu cho thấy

- Nồng độ FT3 trong máu vẫn ổn định ở tuần thứ 4 và bắt đầu tăng ở tuần thứ 12 cho đến tuần 48 ($p < 0,05$). Nồng độ FT4 luôn dao động bất thường và đặc biệt tăng cao ở tuần thứ 48 (có sự tích lũy). Nồng độ TSH tăng ngay ở tuần thứ 4 sau điều trị và tiếp tục tăng kéo dài suốt quá trình điều trị.
- Không thấy sự biến đổi bất thường của nồng độ creatinin và ure máu trong suốt quá trình điều trị. Nồng độ AFP huyết tương giảm rõ rệt rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

Bảng 3.20: Liên quan giữa yếu tố nhân khẩu học với tình trạng ĐUVR

Đáp ứng virus Yếu tố	p				
	ĐUVRN	ĐUVRs	ĐUVRM	Tái phát	ĐUVRBV
Tuổi*	0,502	0,315	0,31	0,25	0,10
Giới**	0,642	0,233	0,352	0,02	0,404
BMI*	0,682	0,791	0,93	0,29	0,652
Thời gian nhiễm HCV*	0,279	0,829	0,958	0,71	0,904

*Hồi quy đơn biến logistic; ** χ^2 test

Nhận xét: ĐUVR quá trình điều trị không có mối liên quan với tuổi, giới, BMI, thời gian lây nhiễm HCV ($p > 0,05$).

Bảng 3.21: Yếu tố kiểu gen, tải lượng virus với các tình trạng ĐUVR

Đáp ứng virus Yếu tố	p				
	ĐUVRN	ĐUVRs	ĐUVRM	Tái phát	ĐUVRBV
Kiểu gen HCV**	0,18	0,18	0,93	0,25	0,29
TLVR*	0,24	0,04	0,00	0,03	0,00
TLVR $>4 \times 10^5$ UI/ml	0,81	0,67	0,33	0,26	0,45

*Hồi quy đơn biến logistic, ** χ^2 test

Nhận xét: Kiểu gen HCV không ảnh hưởng tới ĐUVR trong quá trình điều trị ($p > 0,05$). TLVR có liên quan với ĐUVRs và ĐUVRM ($p < 0,05$). TLVR trước điều trị liên quan chặt chẽ với ĐUVRBV ($p < 0,001$). Tuy nhiên TLVR cao trước điều trị không liên quan với ĐUVR ($p > 0,05$).

Bảng 3.22: Tương quan giữa tình trạng ĐUVR với ĐUVRBV

Tương quan Đáp ứng virus	ĐUVRBV	
	p	OR
ĐUVRN	0,015	6,46
ĐUVRs	0,25	–
ĐUVRM	0,001	31,8

 χ^2 test

Nhận xét: Yếu tố tiên lượng của ĐUVRBV là ĐUVRN (OR 6,46; p: 0,015) và ĐUVRM (OR: 31,8; p: 0,001), trong khi đó ĐUVRs không phải là yếu tố tiên lượng ĐUVRBV.

Bảng 3.23: Tương quan giữa chỉ số xét nghiệm với tình trạng ĐUVR

Tương quan Giá trị	p				
	ĐUVRN	ĐUVRs	ĐUVRM	TP	ĐUVRBV
ALT*	0,73	0,84	0,41	0,87	0,57
AST*	0,82	0,65	0,12	0,20	0,07
Bilirubin TP*	0,79	0,98	0,52	0,53	0,82
Protein*	0,88	0,44	0,27	0,62	0,44
Albumin*	0,91	0,03	0,11	0,81	0,43
Hemoglobin*	0,69	0,89	0,52	0,13	0,91
Tiểu cầu*	0,46	0,08	0,93	0,29	0,72
Bạch cầu*	0,43	0,06	0,93	0,67	0,93

*Hồi quy đơn biến logistic; TP: tái phát

Nhận xét: Không có sự liên quan giữa các chỉ số xét nghiệm chức năng gan, huyết học và mức độ xơ hóa gan với các tình trạng ĐUVR ($p > 0,05$).

Bảng 3.24: Mối tương quan giữa chỉ số nghiên cứu với kết quả mô bệnh học sau điều trị

Chỉ số nghiên cứu	Tương quan	P*
Các chỉ số nhân khẩu học		
Tuổi	-0,141	0,330
Thời gian nhiễm	-0,106	0,515
BMI	-0,078	0,515
Các chỉ số chức năng gan		
ALT	0,220	0,124
AST	-0,37	0,030
GGT	-0,275	0,05
Bilirubin toàn phần	-0,344	0,014
Protein toàn phần	0,218	0,128
Albumin	0,212	0,139
Tỷ lệ prothrombin	0,074	0,609
Các chỉ số huyết học		
Hồng cầu	0,356	0,01
Hb	0,309	0,029
SLTC	0,129	0,375
SLBC	-0,074	0,611
SLBCTT	-0,141	0,330
Chỉ số virus		
Tải lượng virus	-0,019	0,893
Mô bệnh học trước điều trị		
Xơ hóa gan trước điều trị	0,134	0,352
Độ hoạt động viêm hoại tử	-0,079	0,588

*Spearman rho Test

Nhận xét: Sự thay đổi mô bệnh học có mối tương quan tỷ lệ thuận với chỉ số HC, Hb và tương quan tỷ lệ nghịch với AST, GGT, bilirubin toàn phần. Các chỉ số khác không có sự tương quan.

Bảng 3.25: Đối chiếu sự thay đổi mức độ xơ hóa gan với ĐUVR

Đáp ứng virus Thay đổi xơ hóa	p			
	ĐUVRN	ĐUVRs	ĐUVRM	ĐUVRBV
Không thay đổi	0,19	0,13	-	0,28
Xấu đi	0,25	0,12	-	0,15
Tốt lên	0,87	0,89	-	0,56

 χ^2 test

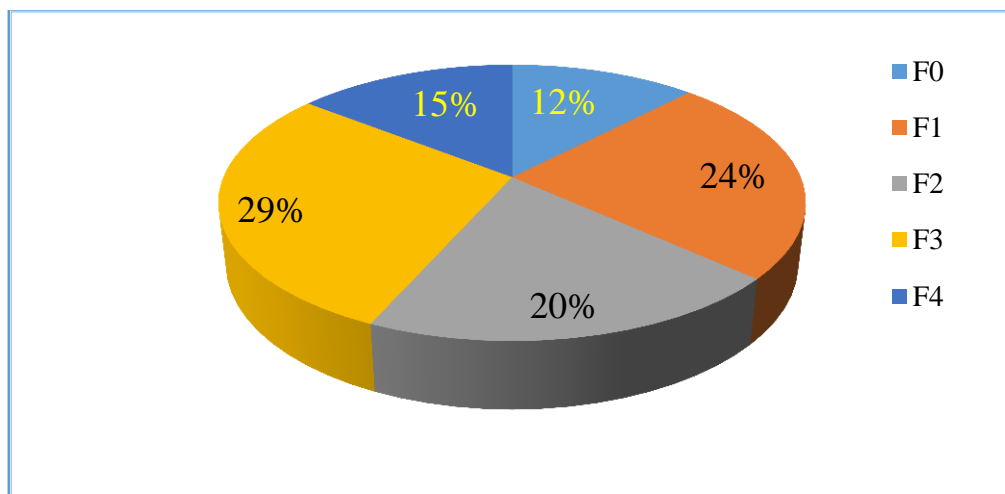
Nhận xét: Không thấy mối tương quan giữa tình trạng ĐUVR với sự thay đổi mức độ xơ hóa gan.

3.3. Kết quả nghiên cứu giá trị của Fibroscan so sánh với mô bệnh học ở bệnh nhân VGVRCMT

Để đánh giá giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa gan trên bệnh nhân VGVRCMT, chúng tôi đã tiến hành so sánh kết quả Fibroscan với kết quả sinh thiết gan, ở thời điểm trước điều trị, của 90 bệnh nhân VGVRCMT. Kết quả như sau

3.3.1. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học (n =90)

3.3.1.1. Kết quả mô bệnh học

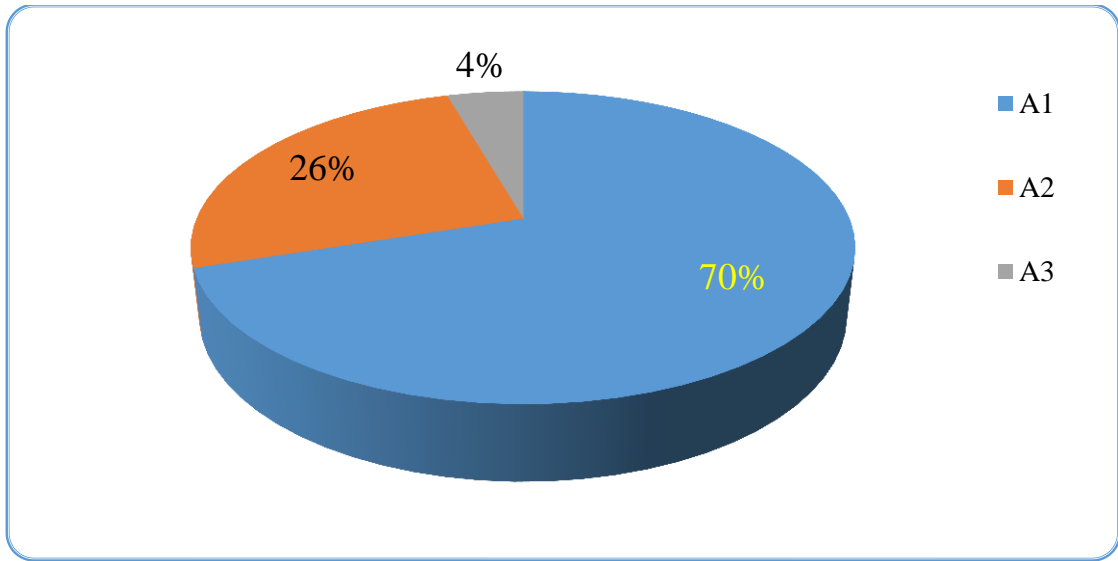
**Biểu đồ 3.7: Mức độ xơ hóa gan theo phân loại Metavir**

Nhận xét: Kết quả sinh thiết gan cho thấy mức độ xơ hóa nặng (F3) và xơ gan (F4) là 43,01%; xơ hóa mức độ vừa (F2) là 20%, xơ hóa gan nhẹ (F1) là 23,67%, có 12% không xơ hóa gan (F0).

Bảng 3.26: Tổn thương mô bệnh học trên tiêu bản sinh thiết gan (n = 90)

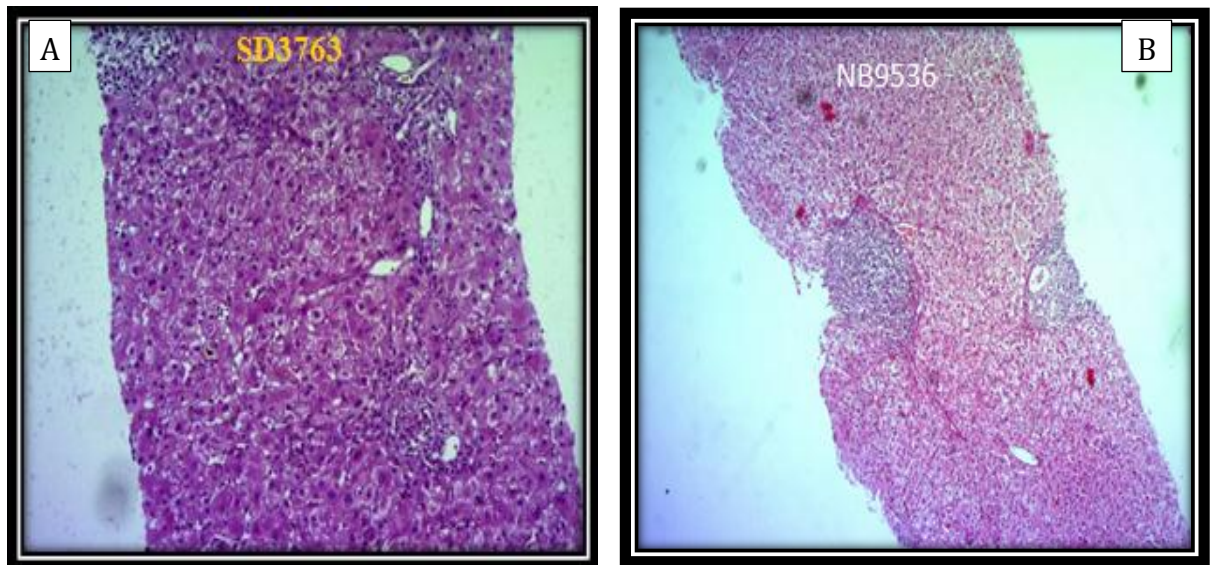
Dạng tổn thương mô bệnh học		n	%
Hoại tử mối gặm	Không có	16	17,8
	Nhẹ	57	63,4
	Vừa	13	14,4
	Nặng	4	4,4
Hoại tử tiêu thùy	Không có	17	18,9
	Vừa	61	67,8
	Nặng	12	13,3
Hoại tử cầu nối	Không	76	84,4
	Có	14	15,6
Viêm khoảng cửa	Không có	6	6,7
	Nhẹ	46	51,1
	Vừa	34	37,8
	Nặng	4	4,4
Xơ hóa	Không có (F0)	11	12,2
	Nhẹ (F1)	22	24,4
	Vừa (F2)	18	20,0
	Nặng (F3)	26	28,9
	Xơ gan (F4)	13	14,4
Gan nhiễm mỡ		15	16,7

Nhận xét: Trên tiêu bản mô bệnh học, 82,2% có viêm hoại tử mối gặm từ mức độ nhẹ đến nặng, 81,1% có hoại tử tiêu thùy, hoại tử cầu nối gặp ở 15,6%, nhưng có 93,3% có viêm khoảng cửa từ mức độ nhẹ đến nặng. Tổn thương xơ hóa từ mức độ nhẹ đến nặng là 87,78%. Đặc biệt 16,67% số bệnh nhân có tình trạng gan nhiễm mỡ.



Biểu đồ 3.8: Độ hoạt động hoại tử viêm theo mô bệnh học (trước điều trị)

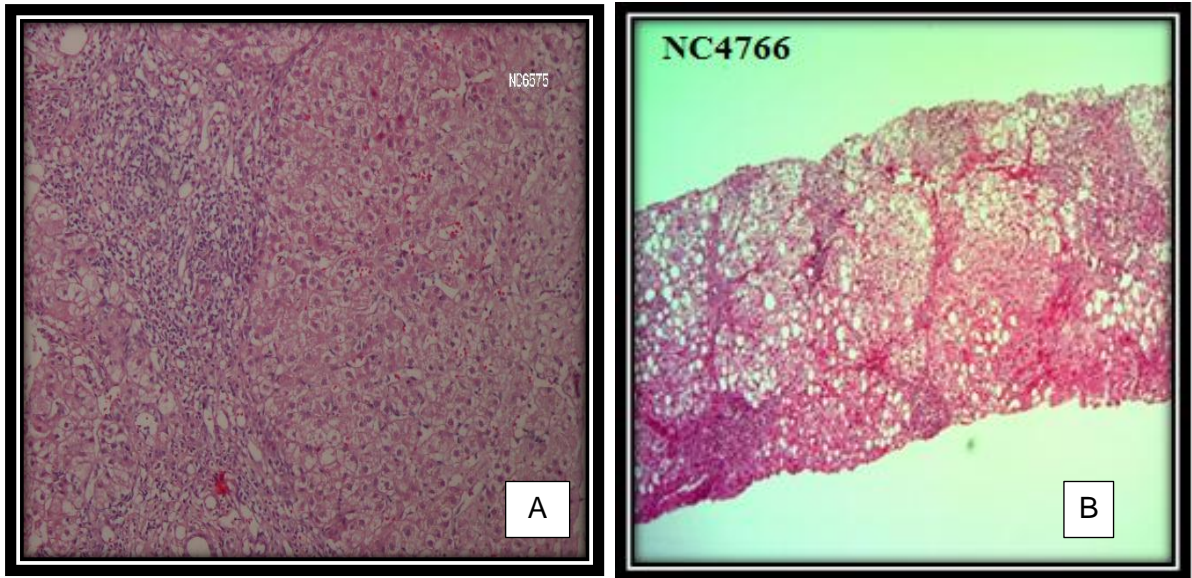
Nhận xét: Tất cả bệnh nhân đều có viêm hoại tử, trong đó 70% số bệnh nhân ở mức độ nhẹ (A1), 26% ở mức độ trung bình và 4% ở mức độ nặng (A3).



Hình A: Tiêu bản mã số SD3763. Mảnh sinh thiết gan nhuộm PAS, độ phóng đại x200. Hình ảnh nhu mô gan bình thường (F0).

Hình B: Tiêu bản, mã số NB 9536. Mảnh sinh thiết gan nhuộm H&E, độ phóng đại x100. Xơ hóa nhẹ (F1): một vài sợi xơ ở khoảng cửa nhưng không có cầu nối (F1)

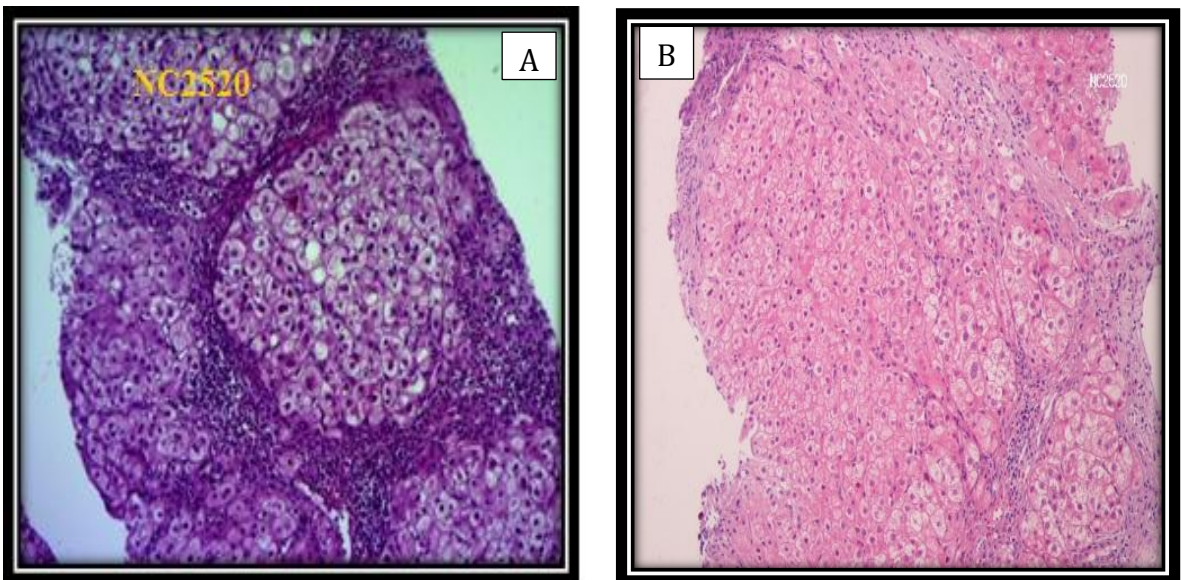
Hình 3.2: Ảnh chụp tiêu bản các giai đoạn xơ hóa gan từ F0 – F1



Hình A: Tiêu bản mã số NC 6575, nhuộm H&E, độ phóng đại x100. Xơ hoá gan F2: khoảng cửa giãn rộng, xơ hoá lan toả, có một vài cầu nối nhưng không tạo vách, độ hoạt động viêm hoạt tử A1.

Hình B: Tiêu bản mã số NC 4766, nhuộm H&E, độ phóng đại x100, xơ hoá gan F3, dải xơ lan toả, tạo vách, độ hoạt động viêm hoạt tử A2, nhiều tế bào gan thoái hoá mỡ.

Hình 3.3: Ảnh chụp tiêu bản các giai đoạn xơ hóa gan từ F2 – F3



Tiêu bản mã số NC2520, nhuộm H&E, hình A độ phóng đại x200, hình B độ phóng đại x100; xơ hoá gan giai đoạn F4, hình ảnh nhiều sợi xơ tạo vách dày, rải rác tế bào gan thoái hoá mỡ.

Hình 3.4: Ảnh chụp tiêu bản giai đoạn xơ gan (F4)

3.3.1.2. Đối chiếu kết quả sinh thiết gan với chỉ số nhân khẩu học, lâm sàng và xét nghiệm.

Bảng 3.27: Đối chiếu kết quả sinh thiết với các yếu tố nhân khẩu học

Xơ hóa Yếu tố	F0	F1 –F2	F3	F4	p
Tuổi					
Trung bình	42,3 ± 12,13	45,2 ± 10,1	52,9 ± 10,1	52,3 ± 7,9	0,003
> 45 tuổi	3 (5,7)	19 (35,8)	19 (35,8)	12 (22,6)	0,002 ^a
Giới nam	27/35	37/46	9/14	27/35	0,39
Thời gian nhiễm					
Trung bình	18,25 ± 3,4	14,1 ± 7,0	19,0 ± 7,6	14,0 ± 8,4	0,12
> 20 năm	18/35	19/46	8/14	18/35	0,04
BMI*	20,8 ± 1,8	22,3 ± 2,3	21,9 ± 2,3	22,5 ± 3,1	0,26
Uống rượu (n)**	18/27	27/37	9/9	18/27	0,27

*Kruskal – Wallis test; **Pearson chi² test; ^a (OR 3,06; CI 1,53 – 46,10)

Nhận xét: Tuổi (trung bình) của bệnh nhân có liên quan với mức độ xơ hóa gan ($p < 0,01$); Ở độ tuổi trên 45 có nguy cơ tiến triển xơ hóa cao gấp 3,06 lần so với độ tuổi dưới 45 (OR 3,06; CI 1,53 – 46,10). Không có mối liên quan giữa các yếu tố giới tính, lạm dụng rượu, thời gian nhiễm HCV và BMI với mức độ xơ hóa gan ($p > 0,05$).

Bảng 3.28: Tương quan giữa yếu tố nhân khẩu học với xơ hóa gan

Yếu tố	Tương quan	p [*]
Tuổi	0,401	0,001
Giới*	-	0,325
Thời gian nhiễm HCV	0,075	0,578
Rượu (> 14 g/ngày)	-0,151	0,286
BMI	0,034	0,747

*Spearman's rho test

Nhận xét: Yếu tố tuổi có mối tương quan với mức độ xơ hóa gan ($p < 0,001$), tuổi càng cao có mức độ xơ hóa càng nặng. Các yếu tố như cân nặng, BMI, lạm dụng rượu không có mối tương quan với mức độ xơ hóa gan ($p > 0,05$).

Bảng 3.29: Đối chiếu lâm sàng và mức độ xơ hóa gan trước điều trị

Xơ hóa	F0	F1 – F2	F3	F4	p*
Triệu chứng	n (%)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	
Mệt mỏi	5 (7,7)	27 (41,5)	23 (34,5)	10 (15,4)	0,047
Chán ăn	5 (7,8)	26 (40,6)	23 (35,9)	10 (15,6)	0,041
Đau hạ sườn phải	0 (0)	7 (29,2)	12 (50,0)	5 (20,8)	0,009
Vàng da	2 (8,0)	11 (44,0)	7 (28,0)	5 (20,0)	0,740
Phù	0	1 (14,3)	3 (42,9)	3 (42,9)	0,065
Xuất huyết dưới da	0	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)	0,260
Gan to	0	5 (35,7)	5 (35,7)	4 (28,6)	0,182
Lách to	0	2 (28,6)	1 (14,3)	4 (57,1)	0,009
Viêm mao mạch	0	6 (85,7)	1 (14,3)	0	0,139
Mày đay	0	6 (42,9)	5 (35,7)	3 (2,4)	0,413

*Kiểm định ANOVA

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa mức độ xơ hóa gan và các triệu chứng vàng da, xuất huyết dưới da, gan to, viêm mao mạch ngoại vi và mày đay ($p > 0,05$). Mức độ xơ hóa gan có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các triệu chứng như mệt mỏi, chán ăn, lách to ($p < 0,05$).

Bảng 3.30: Đối chiếu kết quả sinh thiết gan và xét nghiệm huyết học

Xơ hóa	F0	F1-2	F3	F4	p
Yếu tố					
SLHC	5,26±0,51	4,88±0,73	4,56±0,46	4,51±0,66	0,007
SLBC	8,28±2,78	6,36±2,06	6,41±1,79	6,08±1,93	0,04
SLTC	217,1±42,1	188,4±67,3	164,7±56,5	169,6±100,7	0,15

*Kiểm định ANOVA;

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, tình trạng giảm SLHC, SLBC có tương quan với mức độ xơ hóa gan ($p < 0,05$). Mỗi tương quan giữa tiêu cầu với mức độ xơ hoá gan không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.31: Mỗi tương quan giữa các chỉ số huyết học với mức độ xơ hóa gan trước điều trị

Yếu tố	Tương quan	p*
Prothrombin	-0,204	0,05
SLHC	-0,356	0,001
SLTC	-0,286	0,006
SLBC	-0,150	0,157
SLBCTT	-0,005	0,950

*Spearman's rho test

Nhận xét: Mức độ xơ hóa gan có mỗi tương quan tỷ lệ nghịch với các chỉ số prothrombin, SLHC, SLTC (giá trị trung bình) ($p < 0,05$), nhưng không có mỗi tương quan với các chỉ số SLBC và SLBCTT ($p > 0,05$).

Bảng 3.32: Đối chiếu kết quả sinh thiết gan và xét nghiệm chức năng gan

Xơ hóa Chỉ số	F0	F1_2	F3	F4	p
ALT	100,0±67,1	105,0±53,5	93,8±72,2	122,31±85,1	0,65
AST	73,9±59,2	77,9±37,6	86,1±64,9	107,1±60,8	0,33
Bilirubin TP	21,37±20,49	21,3±21,5	15,9±8,8	24,7±21,6	0,50
Protein TP	76,45±9,16	76,50±6,40	77,7±4,2	76,5±5,7	0,87
Albumin	47,6±4,5	46,1±5,6	44,6±3,8	43,5±6,0	0,18

* Kruskal Wallist H test;

Nhận xét: Không có sự liên quan giữa mức độ xơ hóa gan và các xét nghiệm chức năng gan.

Bảng 3.33: Đối chiếu kết quả sinh thiết gan với chỉ số RNA – HCV

Xơ hóa Triệu chứng	F0	F1 – F2	F3	F4	p*
Tải lượng virus	$9,0 \times 10^6 \pm 1,7 \times 10^7$	$1,02 \times 10^7 \pm 1,7 \times 10^7$	$1,1 \times 10^7 \pm 2,3 \times 10^7$	$2,1 \times 10^7 \pm 4,9 \times 10^7$	0,58
Kiểu gen (n, %)					
Kiểu gen 1	9 (19,6)	17 (37,0)	12 (26,1)	8 (17,4)	0,15
Kiểu gen 2, 3	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	
Kiểu gen 6	1 (2,7)	20 (54,1)	13 (35,1)	3 (8,1)	

*Kiểm định ANOVA;

Nhận xét: Không tìm thấy mối liên quan giữa mức độ xơ hóa gan với nồng độ RNA – HCV và kiểu gen HCV.

3.3.2. Kết quả nghiên cứu về giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT.

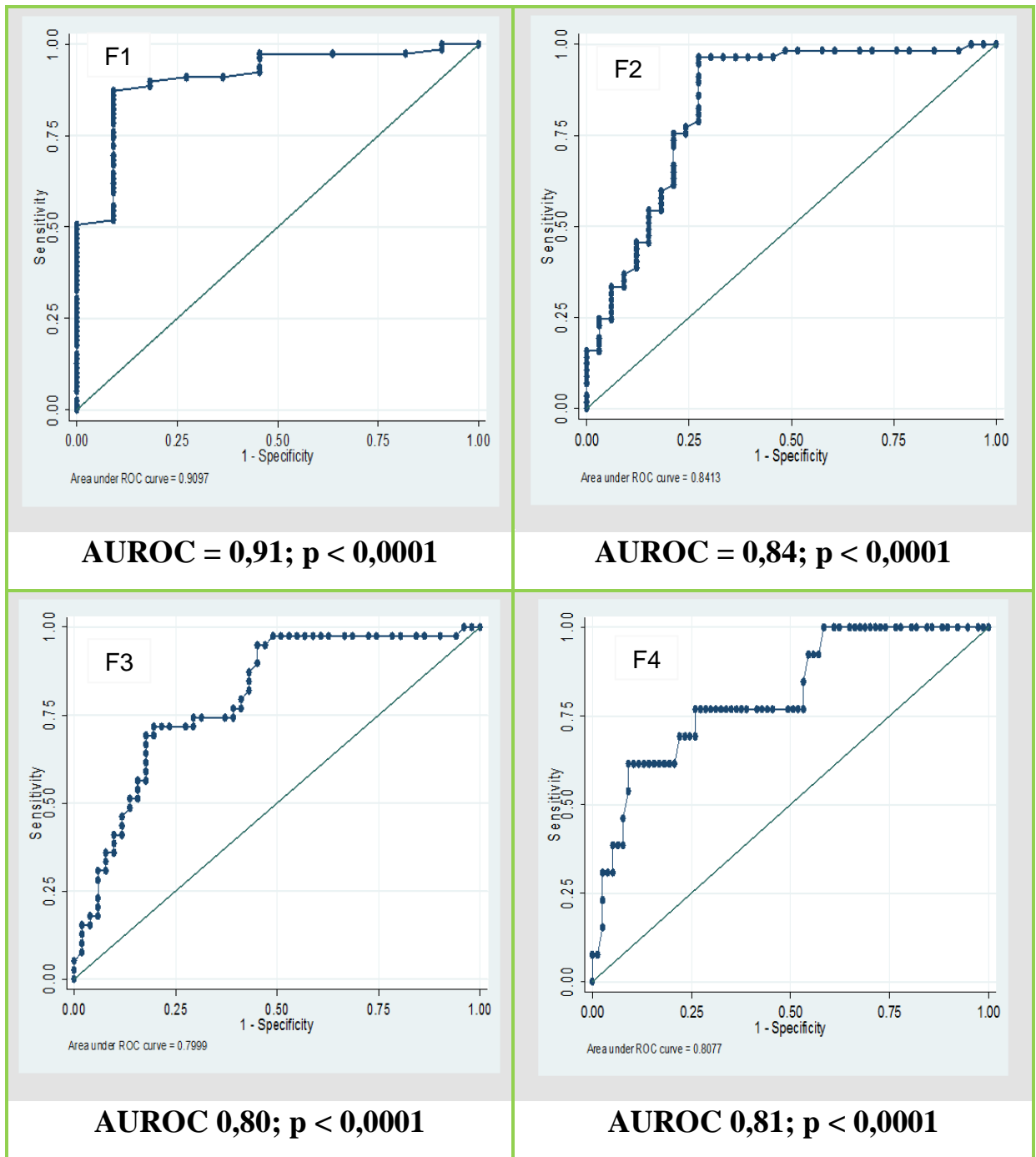
3.3.2.1. Giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT

Bảng 3.34: Điểm cắt của Fibroscan ở các giai đoạn xơ hóa gan

Điểm cắt	Tình trạng	Dương tính	Âm tính
Chẩn đoán xơ hóa F1			
Fibroscan $\geq 6,0$ kPa		70 (a)	2 (c)
Fibroscan $< 6,0$ kPa		9 (b)	9 (d)
Chẩn đoán xơ hóa F2			
Fibroscan $\geq 7,2$ kPa		55	10
Fibroscan $< 7,2$ kPa		2	23
Chẩn đoán xơ hóa F3			
Fibroscan $\geq 12,3$ kPa		28	11
Fibroscan $< 12,3$ kPa		11	40
Chẩn đoán xơ hóa F4			
Fibroscan $\geq 14,3$ kPa		16	8
Fibroscan $< 14,3$ kPa		5	61

Nhận xét:

Dựa trên kết quả trong bảng 3.35 có thể xác định được độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo âm tính và giá trị dự báo dương tính của Fibroscan tương ứng với từng giai đoạn xơ hóa gan.



Biểu đồ 3.9: Giá trị dưới đường cong của Fibroscan

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong (AUROC) của xét nghiệm Fibroscan theo các giai đoạn xơ hóa gan dao động từ 0,80 ở F4 lên đến 0,91 ở F1.

Bảng 3.35: Độ tin cậy của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan

Giai đoạn xơ hóa Giá trị	F1	F2	F3	F4
Điểm cắt (kPa)	6,0	7,2	12,3	14,3
AUROC	0,91	0,84	0,80	0,81
CI 95%	0,73 - 0,98	0,75 - 0,91	0,66 - 0,84	0,61 - 0,90
Độ nhạy (%)	88,61	96,49	71,79	76,19
Độ đặc hiệu (%)	81,82	69,70	78,43	88,41
NVP (%)	97,22	84,62	71,79	66,67
PPV (%)	50,0	92,0	78,43	92,42

NVP: Giá trị dự báo âm tính; PPV: Giá trị dự báo dương tính

Nhận xét:

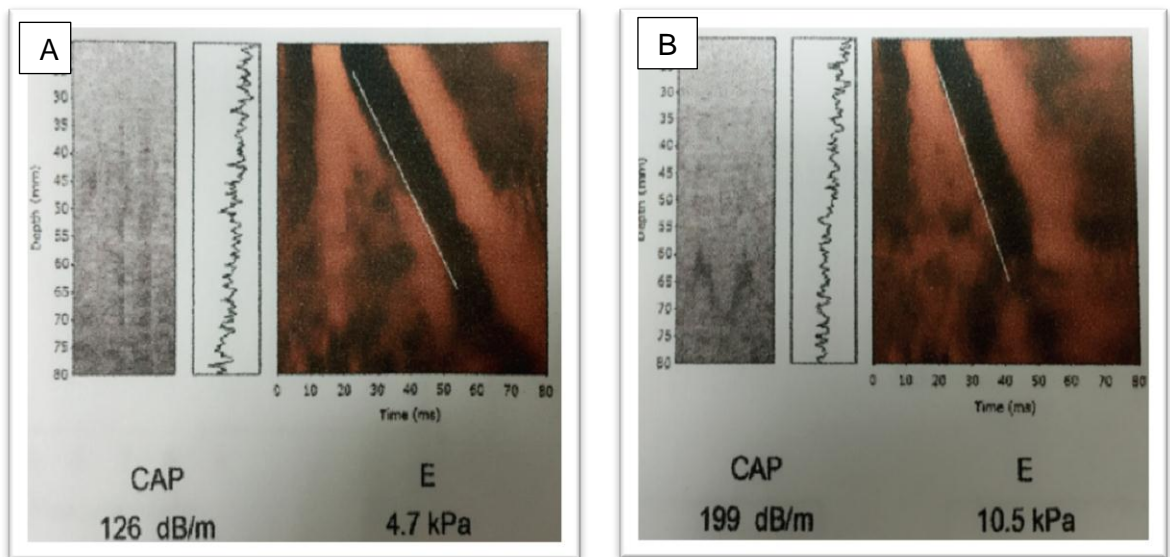
- Điểm cắt của Fibroscan cho từng giai đoạn xơ hóa gan tương ứng là: F1 là 6,0 kPa, AUROC: 0,91, độ nhạy 88,61%, độ đặc hiệu 81,82%; F2 là 7,2 kPa, AUROC: 0,84, độ nhạy 96,49%, độ đặc hiệu 69,70%; F3 là 12,3 kPa, AUROC: 0,80, độ nhạy 71,79%, độ đặc hiệu 78,43%; và F4 là 14,3 kPa, AUROC: 0,81, độ nhạy 76,19%, độ đặc hiệu 88,41%.
- Giá trị dự báo dương tính cho từng giai đoạn xơ hóa gan: F1 là 97,22%; F2 là 84,62%; F3 là 71,79% và F4 là 66,67%. Giá trị dự báo âm tính tương ứng: F1 là 50,0%; F2 là 92,0%; F3 là 78,43% và F4 là 92,42%.

3.3.2.2. Kết quả Fibroscan

Bảng 3.36: Kết quả Fibroscan theo phân loại Metavir trước điều trị

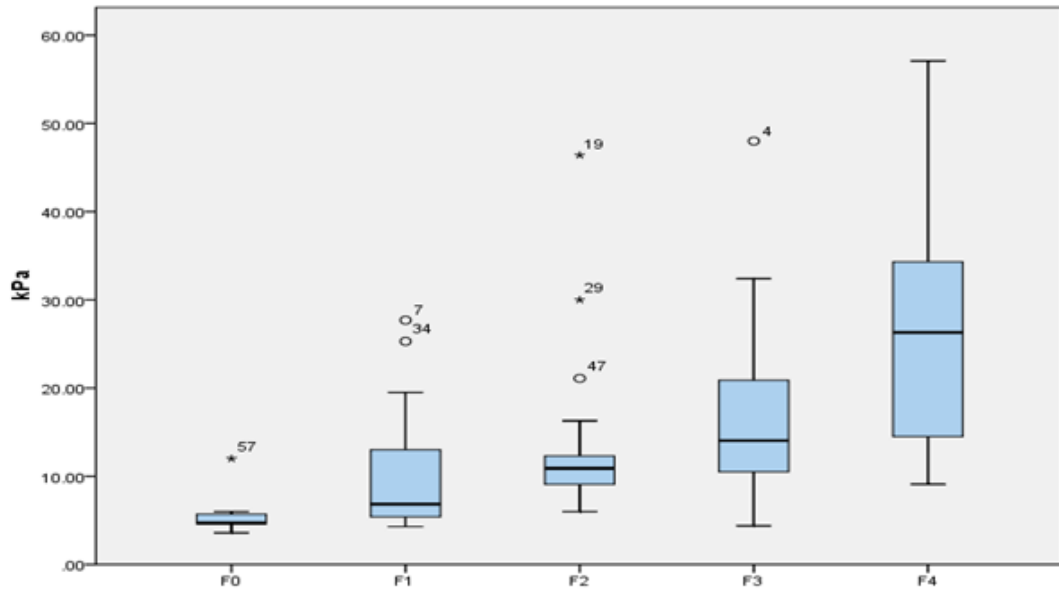
Giai đoạn xơ hóa gan	n	%	$\bar{X} \pm SD$
F0	6	6,67	4,47 \pm 0,37
F1	13	14,44	5,86 \pm 0,58
F2	18	20,00	8,28 \pm 0,74
F3	18	20,00	10,98 \pm 0,81
F4	35	38,89	24,0 \pm 1,11
Fibroscan	14,65 \pm 10,95 kPa		

Nhận xét: Theo bảng phân loại Metavir, trước điều trị 58,89 % số trường hợp có xơ hóa gan nặng (F3) và xơ gan (F4), 20,0 % có xơ hóa gan trung bình (F2), 14,44% xơ hóa gan nhẹ (F1) và 6,67% không xơ hóa gan (F0). Độ cứng trung bình gan là 14,65 \pm 10,95 kPa .



Hình 3.5: Độ cứng của gan trên Fibroscan

Hình A, độ cứng của gan là 4,7 kPa: không xơ hóa gan; hình B, độ cứng của gan 10,5 kPa: xơ hóa gan F3.



Biểu đồ 3.10: Đối chiếu kết quả Fibroscan với kết quả sinh thiết gan

Nhận xét: Biểu đồ mô tả mối tương quan giữa độ cứng của gan trên Fibroscan với mức độ xơ hóa gan trên sinh thiết gan. Độ cứng của gan càng tăng thì mức độ xơ hóa gan càng nặng ($r = 0,539$; $p: 0,00$).

3.3.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng

Bảng 3.37: Đối chiếu kết quả Firoscan và một số yếu tố nhân khẩu học

Chỉ số \ Tương quan	p	CI95%
Tuổi *	0,032	0,024 – 0,03
Giới **	0,737	-0,036 – 1,00
BMI *	0,456	0,451– 0,47
Sử dụng rượu **	0,288	-0,129 – 1,00
Số lượng rượu *	0,122	0,107 – 0,12

* Spearman's rho test, ** Kruskal Wallis Test

Nhận xét: Mức độ xơ hóa gan trên Fibroscan có tương quan với độ tuổi trung bình của bệnh nhân ($p < 0,05$; CI95%: 0,024 – 0,031), nhưng không tương quan với các chỉ số giới, BMI, uống rượu và số lượng rượu.

Bảng 3.38: Đối chiếu kết quả Fibroscan và các chỉ số huyết học

Chỉ số \ Tương quan	p [*]	CI95%
Hồng cầu	0,125	-0,163 – 1,00
Hb	0,644	-0,049 – 1,00
SLBC	0,005	-0,294 – 1,00
SLTC	0,00	-0,431 – 1,00

*Spearman's rho test

Nhận xét: Mức độ xơ hóa gan trên Fibroscan có tương quan chặt chẽ với SLBC, SLTC ($p < 0,005$), không tương quan các chỉ số SLHC, Hb ($p > 0,05$).

Bảng 3.39: Đối chiếu kết quả Fibroscan và các chỉ số sinh hóa

Chỉ số \ Tương quan	p	CI95%
ALT	0,042	0,038 – 0,045
AST	0,001	0,00 – 0,001
GGT	0,001	0,001 – 0,002
Glucose	0,468	0,458 – 0,478
Bilirubin TP	0,06	0,056 – 0,065
Bilirubin TT	0,211	0,203 – 0,219
Protein	0,947	0,943 – 0,951
Albumin	0,472	0,462 – 0,481

*Spearman's rho test

Nhận xét: Đối chiếu kết quả Fibroscan với các chỉ số sinh hóa cho thấy mức độ xơ hóa gan theo Fibroscan có tương quan với các chỉ số ALT ($p < 0,05$; CI95%: 0,038 – 0,045), AST ($p < 0,001$; CI95%: 0,00 – 0,001) và GGT ($p < 0,001$; CI95%: 0,001 – 0,002), nhưng không tương quan với chỉ số bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp, glucose, protein và albumin máu ($p > 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học

Để tiến hành nghiên cứu này, chúng tôi đã tuyển 110 bệnh nhân VGVRCMT trong số những bệnh nhân đang theo dõi ngoại trú của khoa Viêm gan - Bệnh viện BVBNĐTU, bằng phương pháp chọn mẫu thuận tiện có chủ đích. Có 95 bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, chúng tôi đã tiến hành sàng lọc theo các tiêu chuẩn điều trị bằng phác đồ pegIFN α -2b phối hợp RBV, 5 bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn điều trị. Như vậy 90 bệnh nhân đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn của nghiên cứu [12],[116].

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu này, có độ tuổi trung bình là $48,12 \pm 10,74$ năm (dao động từ 21 tuổi đến 69 tuổi), chỉ số cân nặng trung bình là $59,8 \pm 8,6$ kg (dao động từ 47 kg đến 87 kg), chỉ số BMI là $22,03 \pm 2,4$ và bệnh nhân nam chiếm 77,78% (xem bảng 3.1). Các nghiên cứu ở Việt Nam cũng như trên thế giới đều nhận định độ tuổi trung bình mắc VGVRC là 49 tuổi - 50 tuổi, nguy cơ VGVRCMT tăng dần theo độ tuổi [156],[157],[158] và tỷ lệ mắc VGVRCMT ở nam giới cao hơn nữ giới [35],[159]. Tuy nhiên một điều tra cộng đồng tại Morocco có nhận xét rằng không có sự khác biệt về giới tính trong bệnh VGVRCMT [156]. Trong nghiên cứu này, nếu xét từ thời điểm có yếu tố nguy cơ lây nhiễm, thì thời gian mắc bệnh trung bình được xác định là $16,2 \pm 7,6$ năm, dao động từ 3 – 40 năm. Một số yếu tố có nguy cơ ảnh hưởng đến tiến triển của bệnh gan và kết quả điều trị bằng thuốc kháng HCV là bệnh nền và nghiện rượu [15],[160],[161],[162]. Trong nghiên cứu này 74,32% số bệnh nhân nam có sử dụng rượu, uống trung bình 115,77 g/ngày và tỷ lệ bệnh nhân có bệnh nền như đái tháo đường, cao huyết áp là 6,66%. Như đã bàn

luận ở trên, ở độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 48 tuổi, chúng tôi cho rằng trong quãng tuổi này tỷ lệ mắc các bệnh nền và việc sử dụng rượu là phổ biến ở người Việt Nam. Hơn nữa, mẫu nghiên cứu của chúng tôi được lựa chọn là ngẫu nhiên trong số những người mắc VGVRCMT đang được theo dõi tại khoa Viêm gan – BVBNĐTU. Như vậy, ngoài tình trạng tổn thương gan, bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là những người đang khoẻ mạnh, sinh hoạt và làm việc bình thường, đạt các tiêu chuẩn về nhân trắc của người Việt Nam [163] và phù hợp với tình hình chung trong mắc VGVRCMT.

Về phân bố địa dư, nghề nghiệp và nguy cơ lây nhiễm của nhóm nghiên cứu (xem bảng 3.2). Bệnh nhân nghiên cứu có phân bố địa dư rộng, gồm cả thành thị (48,89%), nông thôn (34,44%) và miền núi (16,67%), phù hợp với nhận xét của Quân V.M. [164] và Nguyễn V.T.T [165]. Điều này cũng mang các đặc điểm địa lý của Việt Nam với nhiều vùng miền và mỗi vùng miền có đặc thù về phong tục, tập quán, thói quen... khác nhau. Tương tự, bệnh nhân trong nghiên cứu có nghề nghiệp rất đa dạng, như nghề nghiệp không ổn định (33,33%), người nghỉ hưu (20%), nông dân (18,89%) và một số ngành nghề khác như công nhân, học sinh sinh viên. Các nghiên cứu cũng nhận xét người nông dân mắc VGVRC thấp hơn so với một số ngành nghề khác và cho rằng nghề nghiệp không ổn định là một yếu tố làm gia tăng nguy cơ lây nhiễm HCV [158],[164],[165]. Khai thác về các yếu tố có nguy cơ lây nhiễm HCV chúng tôi nhận thấy, ngoài 35,56% số trường hợp không xác định được đường lây, các yếu tố nguy cơ là tiền sử chấn thương và phẫu thuật (21,11%), tiêm chích ma túy (18,89%), truyền máu và các chế phẩm máu (11,11%), quan hệ tình dục (6,67%). Mặc dù chúng tôi chưa có đầy đủ bằng chứng, các dữ liệu trên được phát hiện qua hình thức khai thác, tuy nhiên hoàn toàn phù hợp với các kết quả điều tra trước đây tại Việt Nam [35],[165] và trên thế giới [26],[157],[166],[167],[168].

Như vậy, qua những phân tích ở trên, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là khá phong phú, đa dạng đại diện được cho người Việt Nam.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Các biểu hiện được ghi nhận trong nghiên cứu này, hay gặp gồm mệt mỏi (72,2%), chán ăn (71,1%), các biểu hiện khác như vàng da, vàng mắt, đau hạ sườn phải, gan to, hoặc mày đay... gặp với tần suất thấp từ 4,44 đến 27,78% (bảng 3.3). Những biểu hiện này được chúng tôi đánh giá tại thời điểm chọn vào nghiên cứu và nói chung đều không mang tính đặc hiệu, điều này gây khó khăn cho chẩn đoán nếu như không có xét nghiệm khẳng định. Các nghiên cứu về biểu hiện lâm sàng của VGVRCMT trên thế giới cũng có nhận xét như chúng tôi [73],[169],[170],[171]. Tuy nhiên, một số kết quả nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có mệt mỏi, chán ăn gặp với tần suất thấp 26,5% [172], hoặc có một số biểu hiện khác như bệnh thận do HCV, bệnh tuyến giáp, vảy nến, đái tháo đường...[75],[173], [174],[175]. Các y văn cũng ghi nhận bệnh VGVRCMT khó phát hiện trên lâm sàng, việc phát hiện chủ yếu thông qua việc khám sức khỏe định kỳ hoặc do các trường hợp ngẫu nhiên [170],[176].

4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Toàn bộ 90 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đã được đánh giá TLVR và xác định kiểu gen trước khi tiến hành điều trị [12],[98],[177]. Kết quả cho thấy về TLVR dao động từ $1,08 \times 10^4$ - $2,0 \times 10^8$ UI/ml. Các kiểu gen hay gặp bao gồm kiểu gen 1, 2, 3 và 6, tuy nhiên có 5 (6,67%) trường hợp không xác định được kiểu gen (xem bảng 3.8). Kiểu gen chiếm ưu thế là kiểu gen 1 (51,11%) và kiểu gen 6 (40,0%), kiểu gen 2 hoặc kiểu gen 3 chỉ gặp 1,1%. Điều này hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu trước đây tại Việt Nam [35],[178], mặc dù kết quả một nghiên cứu tại thành phố Hồ Chí Minh lại cho thấy kiểu gen 2 chiếm tỷ lệ cao (33,3%) [179].

Nếu tính theo dưới nhóm, trong kiểu gen 1 có dưới nhóm 1a là 23,33%, dưới nhóm 1b là 12,22% và có 15,56% số bệnh nhân không xác định được dưới nhóm. Trong số những bệnh nhân mang kiểu gen 6, phân bố dưới nhóm lần lượt

là 6: 6,67%, 6a: 17,78%, 6e: 6,67%, 6h: 4,44%, 6k: 4,44% (biểu đồ 3.1). Kết quả này hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu trước đây tại Việt Nam [25],[180]. Các nghiên cứu cho rằng kiểu gen 6 là kiểu gen đại diện cho chủng bản địa trong khi kiểu gen 1 có liên quan với sự xuất hiện của người Mỹ tại Việt Nam trong những năm chiến tranh [35].

Về xét nghiệm máu, các chỉ số công thức máu của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu dao động trong giới hạn bình thường, thiếu máu nhẹ chỉ gặp 1,11%; SLBCTT giảm nhẹ từ 0,5 – 1 G/L là 1,11% (bảng 3.4). Về xét nghiệm chức năng gan, trị số của ALT và AST trong giới hạn bình thường là 37,78% và 58,89%, những trường hợp còn lại có tình trạng tăng trên 2 lần giá trị bình thường nhưng không có trường hợp nào tăng trên 10 lần (bảng 3.6). Kết quả này hoàn toàn phù hợp với nhận xét của các nghiên cứu trên thế giới ở bệnh nhân VGVRMCT [71],[181],[172],[182]. Về chỉ số bilirubin toàn phần chỉ có 22,22% số bệnh nhân có nồng độ bilirubin toàn phần tăng trên 1,5 lần. Điều này cũng được các nghiên cứu ghi nhận ở bệnh nhân VGVRMCT [146], [172]. Các xét nghiệm khác như protein, albumin huyết tương của nhóm bệnh nhân được nghiên cứu đều nằm trong giới hạn bình thường. Chúng tôi cũng ghi nhận không có sự bất thường của các chỉ số đông máu, cũng như các xét nghiệm chức năng thận, glucose, FT4, TSH, mặc dù giá trị của FT3 có tăng nhẹ trên ngưỡng giới hạn (bảng 3.7). Điều này phản ánh bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu một cách ngẫu nhiên theo danh sách đăng ký, nhưng sức khỏe của những người VGVRMCT tham gia vào nghiên cứu này vẫn ổn định tốt, chưa có yếu tố đe dọa biến chứng nặng của bệnh như xơ gan mất bù, ung thư gan.

4.2. Kết quả điều trị VGVRMCT bằng phác đồ peginterferon alfa – 2b phối hợp ribavirin

Ở bệnh nhân VGVRMCT, mục tiêu của điều trị bằng thuốc kháng virus là đạt được đáp ứng virus bền vững (ĐUVRBV) từ đó bình thường hóa các

chỉ số xét nghiệm chức năng gan đồng thời cải thiện triệu chứng lâm sàng, dự phòng và hạn chế sự xuất hiện các biến chứng của bệnh gan mạn tính [12]. Phác đồ điều trị VGVRCMT hiện nay đang được sử dụng rộng rãi là phác đồ phối hợp pegIFN alfa – RBV. Thời gian điều trị là 24 hoặc 48 tuần phụ thuộc vào kiểu gen, TLVR trước điều trị và ĐUVR trong quá trình điều trị. Chúng tôi đã sử dụng phác đồ pegIFN alfa-2b + RBV để điều trị cho bệnh nhân VGVRCMT trong nghiên cứu này.

- Liệu trình điều trị 24 tuần: đã được áp dụng cho 15 (16,67%) bệnh nhân: gồm 2 trường hợp nhiễm HCV mang kiểu gen 2, 3 và 13 trường hợp nhiễm HCV mang kiểu gen 1, 6 nhưng có TLVR trước điều trị dưới 4×10^5 UI/ml và đạt được ĐUVRN ở tuần thứ 4.
- Liệu trình điều trị 48 tuần: đã được áp dụng cho 75 (83,33%) bệnh nhân nhiễm HCV mang kiểu gen 1, 6 và kiểu gen không xác định có TLVR khi bắt đầu điều trị trên 4×10^5 UI/ml và không đạt được ĐUVRN ở tuần thứ 4.

4.2.1. Kết quả điều trị về lâm sàng

Trong quá trình điều trị, chúng tôi nhận thấy các dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu được điều trị cải thiện sớm và rõ rệt. Điển hình như dấu hiệu vàng da giảm từ 27,78% xuống còn 4,44% từ tuần 4 của điều trị. Từ tuần 12, không còn bệnh nhân nào có dấu hiệu vàng da. Một biểu hiện khác của bệnh gan mạn tính là gan to cũng được phục hồi sớm và hoàn toàn. Trước điều trị 15,6% bệnh nhân có gan to, sau 4 tuần điều trị, biểu hiện gan to chỉ gặp ở 3/90 (3,33%) bệnh nhân. Các triệu chứng khác như mày đay, phù, lách to đều cải thiện và không còn gặp từ tuần 24 của điều trị. Kết quả này cho thấy tác động tích cực của phác đồ pegIFN alfa-2b + RBV đối với khả năng cải thiện các dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân. Tuy nhiên vấn đề này cần được kiểm chứng thêm do các nghiên cứu trước đây chưa đánh giá chi tiết sự thay đổi của các dấu hiệu trên lâm sàng trong quá trình điều trị.

Trong quá trình điều trị, tình trạng mệt mỏi và chán ăn của bệnh nhân có cải thiện (từ hơn 70% giảm xuống còn gần 60% tại tuần 4, xuống còn gần 50% sau tuần 12). Tuy nhiên các dấu hiệu này vẫn tồn tại kéo dài trong suốt quá trình điều trị ở gần 20% số bệnh nhân. Do một trong các tác dụng không mong muốn hay gặp nhất của phác đồ pegIFN + RBV là mệt mỏi [21],[121]. Vì vậy, có thể tình trạng mệt mỏi kéo dài của bệnh nhân có liên quan đến tác dụng không mong muốn của thuốc, chúng tôi sẽ bàn thêm ở phần tác dụng phụ. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của Sarka được thực hiện trên 401 bệnh nhân VGVRCMT được điều trị bằng pegIFN + RBV, tác giả nhận thấy trước điều trị 52% bệnh nhân có biểu hiện mệt mỏi, trong quá trình điều trị triệu chứng mệt mỏi không suy giảm mà có xu hướng gia tăng ở 78% số bệnh nhân [73]. Theo nghiên cứu của Phạm Thị Thu Thủy thực hiện tại thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng mệt mỏi xuất hiện trong quá trình điều trị dao động từ 28,57 – 35,14% [16]. So với kết quả của chúng tôi tỷ lệ biểu hiện mệt mỏi thấp hơn rất nhiều. Sự khác biệt trên có thể có liên quan đến thiết kế nghiên cứu, do tác giả không đánh giá tình trạng mệt mỏi trước điều trị như là một dấu hiệu của VGVRCMT mà chỉ xác định dấu hiệu trên như là một tác dụng không mong muốn của thuốc. Như đã bàn luận ở phần trên, biểu hiện mệt mỏi đôi khi khó đánh giá. Hơn nữa rất khó để xác định mệt mỏi là biểu hiện của bệnh VGVRCMT hay là tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị bằng pegIFN + RBV. Tuy nhiên, chúng tôi thống nhất với ý kiến của các nghiên cứu, biểu hiện mệt mỏi sẽ cải thiện và mất đi sau khi kết thúc điều trị.

Khác với bệnh viêm gan mạn tính do một số virus khác, sự xuất hiện các biểu hiện ngoài gan là một đặc trưng cơ bản của VGVRCMT [74],[75],[175]. Trong nhiều trường hợp, các biểu hiện ngoài gan nặng nề là một trong những chỉ định điều trị thuốc kháng virus. Theo khuyến cáo của Hiệp hội gan mật

quốc tế, cần điều trị bằng thuốc kháng virus ngay cho các bệnh nhân có biểu hiện bệnh lý ngoài gan nặng nề nhằm hạn chế các biến chứng có thể xảy ra [11],[72],[183],[184]. Bệnh nhân VGVRCMT trong nghiên cứu này có một số biểu hiện ngoài gan như mày đay, viêm mao mạch ngoại vi, đau khớp. Trong quá trình điều trị chúng tôi nhận thấy, tình trạng mày đay hoặc viêm mao mạch ngoại vi có xu hướng cải thiện rất sớm chỉ sau 4 tuần điều trị. Tuy nhiên, số bệnh nhân có dấu hiệu đau các khớp lại có xu hướng gia tăng vào tuần thứ 4 của điều trị, nhưng giảm dần và mất đi sau thời điểm 12 tuần điều trị. Có thể nguyên nhân của tình trạng gia tăng tỷ lệ bệnh nhân có đau khớp cũng là một trong các tác dụng không mong muốn của thuốc [21]. Giả thuyết trên là có cơ sở, do dấu hiệu đau các khớp chỉ gia tăng tại thời gian đầu của điều trị, sau đó giảm dần và mất đi ở tuần 24 của điều trị.

Về kết quả điều trị, chúng tôi ghi nhận có 92,22% bệnh nhân đạt kết quả tốt, 3,33% bệnh nhân thất bại điều trị và 4,44% bệnh nhân tái phát. Một số kết quả nghiên cứu được thực hiện tại Việt Nam cũng cho thấy, tỷ lệ kết quả điều trị tốt ở bệnh nhân VGVRCMT tại Việt Nam cao, dao động trong khoảng 85 – 90% [131],[16],[185]. Từ kết quả của nghiên cứu của chúng tôi, cũng như các nghiên cứu trước đây, có thể khẳng định phác đồ phối hợp pegIFN + RBV cho hiệu quả điều trị cao ở bệnh nhân VGVRCMT tại Việt Nam.

4.2.2. Kết quả điều trị về xét nghiệm

4.2.2.1. Thay đổi chức năng gan

Bình thường hóa các chỉ số xét nghiệm chức năng gan là một trong các tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị bằng thuốc kháng virus cho bệnh nhân VGVRCMT. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy các chỉ số sinh hóa chức năng gan cải thiện rất rõ rệt. Nồng độ ALT trung bình trước điều trị là $103,68 \pm 65,43$ U/L, giảm xuống $64,19 \pm 58,8$ U/L sau 4 tuần điều trị, và trở về giới hạn bình thường từ tuần thứ 12. Sự khác biệt về nồng độ ALT giữa

các thời điểm đánh giá rất có ý nghĩa ($p < 0,001$). Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Wang thực hiện trên 188 bệnh nhân VGVRCMT được điều trị bằng pegIFN alfa + RBV trong thời gian từ 2010 đến 2012 tại Trung Quốc. Trong nghiên cứu trên, nồng độ ALT ở các thời điểm đánh giá đều giảm có ý nghĩa so với nồng độ ALT ở thời điểm trước khi điều trị ($p < 0,05$) [186]. Tương tự, Rao nghiên cứu trên 100 bệnh nhân VGVRCMT tại Ấn Độ được điều trị bằng pegIFN alfa-2b + RBV cho thấy sau 4 tuần điều trị, nồng độ ALT cải thiện về giới hạn bình thường ở 51% số bệnh nhân [123]. Như vậy, điều trị bằng thuốc kháng virus đã góp phần cải thiện tình trạng hủy hoại tế bào gan từ đó hạn chế các biến chứng của VGVRCMT.

Ngoài ALT, chúng tôi cũng ghi nhận có sự cải thiện rõ rệt của các chỉ số sinh hóa khác, như AST (từ $89,98 \pm 52,96$ U/L trước điều trị, xuống còn $29,58 \pm 11,53$ U/L vào tuần thứ 48; $p < 0,001$); GGT (từ $116,11 \pm 105,95$ U/L trước điều trị, xuống còn $47,17 \pm 25,32$ U/L vào tuần thứ 48; $p < 0,001$), bilirubin toàn phần (từ $20,34 \pm 18,81$ $\mu\text{mol/L}$ trước điều trị, xuống còn $12,44 \pm 3,86$ $\mu\text{mol/L}$ vào tuần thứ 48; $p < 0,001$) (xem bảng 3.10). Tương tự như kết quả của chúng tôi, một nghiên cứu thực hiện trên 103 bệnh nhân VGVRCMT điều trị bằng pegIFN + RBV đạt ĐƯVRBV được theo dõi tại Trung Tâm Lâm sàng, Viện Sức khỏe Hoa Kỳ (NIH) trong thời gian từ 1984 – 2003 cho thấy: Tại thời điểm kết thúc theo dõi có sự cải thiện rất có ý nghĩa về nồng độ của các chỉ số ALT, AST, alkaline phosphatase, GGT và nồng độ bilirubin toàn phần, albumin vẫn ổn định trong giới hạn bình thường [150].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù albumin có giảm nhẹ tại tuần thứ 4 và 12 sau điều trị ($p < 0,05$) nhưng nồng độ protein và albumin máu vẫn ổn định trong ngưỡng sinh lý, vì vậy chỉ số này không liên quan nhiều đến tiến triển cũng như tiên lượng bệnh. Chúng tôi không thấy sự biến đổi bất thường của nồng độ creatinin và ure máu trong suốt quá trình điều trị. Mặt

khác, chúng tôi ghi nhận thấy sự thay đổi rõ rệt nồng độ nồng độ AFP huyết tương trước điều trị so với các thời điểm đánh giá ($p < 0,01$). Nghiên cứu của Koh cũng ghi nhận sự thay đổi nồng độ AFP từ 4,6 xuống 2,9 ng/mL [150]. Từ kết quả này có thể đưa ra giả thiết ĐUVRBV có thể góp phần hạn chế các biến chứng nặng ở bệnh nhân VGVRCMT.

4.2.2.2. *Đáp ứng virus trong quá trình điều trị*

Tải lượng virus ở thời điểm trước điều trị và sau 4 tuần điều trị được xem là yếu tố quan trọng quyết định thời gian điều trị bằng thuốc kháng virus. Hiệp hội gan mật Hoa Kỳ khuyến cáo cần thực hiện xét nghiệm TLVR trước điều trị và sau 4 tuần cho tất cả bệnh nhân VGVRCMT [187]. Đối với bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ pegIFN + RBV xét nghiệm TLVR được khuyến cáo thực hiện ở các thời điểm sau 4, 12, 24 tuần, kết thúc điều trị và sau khi kết thúc điều trị 24 tuần [187].

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân đạt được ĐUVRN là 64,44%. Nếu tính riêng cho từng nhóm, tỷ lệ ĐUVRN ở nhóm bệnh nhân điều trị 24 tuần là 100%, ở nhóm bệnh nhân điều trị 48 tuần là 55,35%. Tỷ lệ bệnh nhân đạt được ĐUVRN là 85,56% tính chung cho cả hai nhóm, 100% cho nhóm bệnh nhân điều trị 24 tuần và 80,433% cho nhóm bệnh nhân điều trị 48 tuần.

Sau 24 tuần điều trị, 100% bệnh nhân nhóm điều trị 24 tuần có TLVR dưới ngưỡng phát hiện và được dừng điều trị [108],[186]. Trong số bệnh nhân điều trị 48 tuần, có 3 (4,0%) bệnh nhân có TLVR trên ngưỡng phát hiện, được chúng tôi đánh giá là thất bại điều trị. Do TLVR của 3 bệnh nhân này luôn trên ngưỡng phát hiện trong suốt quá trình điều trị nên chúng tôi đã quyết định dừng điều trị cho 3 bệnh nhân này. 72 bệnh nhân còn lại được điều trị đủ liệu trình 48 tuần và 100% có TLVR dưới ngưỡng phát hiện sau kết thúc điều trị (Bảng 3.11).

Kết quả đánh giá TLVR sau khi ngừng điều trị 24 tuần (của nhóm điều trị 48 tuần) đạt tỷ lệ ĐUVRBV là 66/75 (88,0%) bệnh nhân và có 4 (4,44%)

bệnh nhân có TLVR trên ngưỡng phát hiện và được chúng tôi xác định là tái phát. Nếu tính riêng cho từng kiểu gen, tỷ lệ đạt ĐUVRBV ở bệnh nhân nhiễm HCV mang kiểu gen 1 là 86,96%, kiểu gen 6 là 97,3%. Tính chung cho cả 90 bệnh nhân được điều trị, tỷ lệ đạt được ĐUVRBV là 92,22%, tuy nhiên cũng có 7,78% số trường hợp thất bại điều trị (bao gồm các bệnh nhân không đáp ứng và tái phát) (Bảng 3.11 và 3.12).

Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ đạt ĐUVRBV rất cao ở bệnh nhân VGVRMCT được điều trị bằng phác đồ pegIFN alfa-2b + RBV. Theo Phạm Thị Thu Thủy điều trị cho 70 bệnh nhân nhiễm HCV mang kiểu gen 6, tỷ lệ đạt ĐUVRBV là 71% [16]. Nghiên cứu của Nguyen N.H thực hiện trên bệnh nhân VGVRMCT người Mỹ gốc Việt cho thấy tỷ lệ đạt ĐUVRBV ở các bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 6 lên tới 74% [188]. Tuy nhiên trong nghiên cứu trên, tỷ lệ đạt ĐUVRBV ở bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 chỉ là 49% [188]. Trong một thử nghiệm mở, đa trung tâm thực hiện trong thời gian từ tháng 6 năm 2006 đến tháng 3 năm 2008 tại 5 Trung tâm Viện trường ở Đài Loan, các tác giả đã điều trị cho 308 bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1. Kết quả cho thấy tỷ lệ đạt ĐUVRN là 63%, tỷ lệ đạt ĐUVRB là 97% và có tới 76% số bệnh nhân đạt được ĐUVRBV [189]. Trong khi đó, Aziz H đã điều trị cho 403 bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1 trong thời gian 48 tuần và kiểu gen 3 trong thời gian 24 tuần bằng phác đồ phối hợp pegIFN alfa-2b + RBV. Kết quả nghiên cứu trên cho thấy tỷ lệ đạt được ĐUVRBV là 74,7% [190]. Nhiều y văn cũng chỉ ra rằng tỷ lệ đạt ĐUVRBV khi điều trị bằng pegIFN + RBV thường cao hơn ở những bệnh nhân có nguồn gốc châu Á. Theo đó tỷ lệ đạt ĐUVRBV ở bệnh nhân có nguồn gốc châu Âu và châu Mỹ chỉ dao động từ 40 – 60% [121],[191],[192]. Để giải thích cho điều này, một số giả thuyết cho rằng yếu tố đồng hợp tử alen IL-28B rs12979860 CC and rs8099917 TT hay gặp ở bệnh nhân VGVRMCT có nguồn gốc chủng tộc châu Á đã góp phần nâng cao tỷ lệ đạt ĐUVRBV [193].

4.2.2.3. Kết quả sinh thiết gan trước và sau điều trị

Trong nghiên cứu này, 50 bệnh nhân đã được chúng tôi đánh giá lại mức độ xơ hóa gan dựa trên kết quả sinh thiết gan sau điều trị, bằng thuốc kháng virus. Kết quả cho thấy, về mức độ hoại tử mỗi gặm, ở cả ba mức độ nhẹ, vừa và nặng đều cải thiện. Dạng hoại tử tiêu thùy, mức độ nặng giảm từ 18,0% xuống còn 6,0%, mặc dù số trường hợp không có hoại tử tiêu thùy không tăng lên. Hoại tử cầu nối khỏi hoàn toàn (từ 8,0% trước điều trị còn 0,0% sau điều trị). Đối với viêm khoảng cửa, nếu như trước điều trị mức độ nhẹ chiếm 50% số bệnh nhân thì sau điều trị tăng lên 94%, trong khi mức độ vừa và nhẹ giảm hẳn (xem bảng 3.12). Tuy nhiên hình ảnh xơ hóa lại có sự gia tăng, chúng tôi sẽ bàn kỹ ở phần đánh giá sự thay đổi về tình trạng xơ hóa. Ở một chiều hướng khác, chúng tôi nhận thấy có tình trạng cải thiện đáng kể mức độ hoạt động hoại tử viêm. Trên kết quả sinh thiết gan, số bệnh nhân cải thiện độ hoạt động viêm hoại tử là 17/50 (34%) và không thay đổi độ hoạt động viêm hoại tử là 29/50 (58%) bệnh nhân, có hiện tượng tăng mức độ hoạt động viêm hoại tử là 4 (8%) bệnh nhân. Sau điều trị, tình trạng cải thiện các dạng tổn thương hoại tử viêm đã được một số nghiên cứu ghi nhận. Theo D'Ambrosio R., sau điều trị bằng pegIFN α + RBV85 chỉ còn 13% bệnh nhân còn tồn tại tình trạng hoại tử viêm quanh khoảng cửa và chỉ có 3% bệnh nhân còn tình trạng hoại tử viêm tiêu thùy. Tuy nhiên, cũng theo D'Ambrosio R., vẫn còn 66% số bệnh nhân có tình trạng xâm nhập viêm khoảng cửa [194]. Mặc dù tình trạng hoại tử viêm sau điều trị vẫn tồn tại nhưng kết quả của chúng tôi thống nhất với kết quả của tác giả trên, đó là tình trạng cải thiện rõ rệt và trở về bình thường của các enzyme transferase (ALT, AST, GGT).

Đối chiếu sự thay đổi mức độ xơ hóa gan trước và sau điều trị của 50 bệnh nhân chúng tôi thu được kết quả như sau: 8 bệnh nhân (16,0%) có mức độ xơ hóa gan được cải thiện, có 17 (34,0%) bệnh nhân có mức độ xơ hóa

không thay đổi. Mức độ xơ hóa gan tiến triển nặng thêm gặp ở 25 (50,0%) bệnh nhân (xem biểu đồ 3.3). Chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi mức độ xơ hóa gan trước và sau điều trị ($p > 0,05$).

Sự thay đổi về mức độ xơ hóa gan sau khi đạt được ĐUVRBV là một vấn đề đang được quan tâm nghiên cứu. Theo các y văn, tiến triển xơ hóa gan sau điều trị diễn ra theo ba chiều hướng: cải thiện, không thay đổi và nặng thêm [14],[195],[196]. Vẫn còn nhiều ý kiến trái ngược về tỷ lệ cũng như khả năng phục hồi nhu mô gan ở bệnh nhân VGVRCMT sau điều trị bằng thuốc kháng virus. Năm 2001, Poynard T., đã phân tích kết quả sinh thiết trước và sau điều trị bằng pegIFN alfa-2b + RBV của 3010 bệnh nhân. Tác giả đã ghi nhận 20% bệnh nhân cải thiện mức độ xơ hóa gan, 65% bệnh nhân không thay đổi mức độ xơ hóa gan và 15% bệnh nhân có tình trạng xơ hóa gan tiến triển nặng thêm [197]. Theo kết quả nghiên cứu của Camma C., mức độ xơ hóa gan cải thiện là 25,7%, xơ hóa gan không thay đổi là 63,6% và tình trạng xơ hóa gan nặng thêm gặp ở 10,5% sau khi điều trị bằng thuốc kháng virus. Cũng theo tác giả, kết quả phân tích đa biến cho thấy bệnh nhân đạt ĐUVRBV có cơ hội cải thiện tình trạng xơ hóa gan cao gấp 1,61 lần so với bệnh nhân không đạt ĐUVRBV [198]. Nghiên cứu của Vukobrat-Bijedic Z cho thấy trong số 40 bệnh nhân đạt ĐUVRBV sau khi được điều trị bằng pegIFN + RBV có 95% số bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan không thay đổi hoặc cải thiện, chỉ có 2/40 bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan tiến triển nặng hơn [199]. Khả năng phục hồi nhu mô gan sau ĐUVRBV cũng gặp ở bệnh nhân xơ gan. D'Ambrosio R đã đánh giá ở 38 bệnh nhân có điểm Metavir F4. Kết quả sinh thiết gan lần 2 vào thời điểm 67 tháng sau khi đạt ĐUVRBV cho thấy có sự cải thiện có ý nghĩa mức độ xơ hóa gan, giảm mật độ sợi collagen trong nhu mô gan. Các tác giả cũng ghi nhận hiện tượng bình thường hóa một số nốt tân tạo [194].

Tuy vậy, tình trạng cải thiện chậm hoặc không cải thiện mức độ xơ hóa gan cũng được một số tác giả ghi nhận. Theo Goodman Z.D, sau 48 tuần điều trị, kết quả sinh thiết gan cho thấy có sự gia tăng mật độ collagen, gia tăng sợi xơ trong nhu mô gan. Trong nghiên cứu trên, chỉ 22,0% bệnh nhân có cải thiện mức độ xơ hóa gan [200]. Một nghiên cứu khác, Poynard T tiến hành đánh giá thay đổi nhu mô gan sau điều trị bằng các phương pháp không xâm nhập, kết quả cho thấy tình trạng xơ hóa gan có thể được cải thiện nhưng thường diễn ra trong một thời gian dài [201]. Hơn nữa, vẫn tồn tại nguy cơ xuất hiện xơ gan sau khi đạt được ĐƯVRBV. Cũng theo Poynard T, trong số 3010 bệnh nhân được theo dõi có 7% bệnh nhân xuất hiện xơ gan [197]. Maylin S phân tích kết quả sinh thiết gan trước và sau điều trị cho thấy có tới 12% bệnh nhân xuất hiện xơ gan sau khi đạt được ĐƯVRBV [202].

Từ những phân tích trên, chúng tôi cho rằng tình trạng xơ hóa gan có thể ổn định hoặc vẫn có thể nặng thêm sau khi điều trị bằng thuốc kháng virus. Hơn nữa có một số lượng lớn bệnh nhân của chúng tôi có lạm dụng rượu vì vậy kết quả sinh thiết gan không khả quan hơn. Điều này có thể lý giải tỷ lệ bệnh nhân có tiến triển xơ hóa gan nặng thêm cao hơn so với một số nghiên cứu trước đây [203],[197],[199].

Hơn nữa, có thể giải thích hiện tượng này bằng các lý do sau: mặc dù sinh thiết gan được coi là tiêu chuẩn vàng để đánh giá mức độ xơ hóa gan nhưng sinh thiết gan có nhiều hạn chế và có thể có sai số [6],[204],[205]. Regev A., so sánh kết quả sinh thiết gan tại 2 vị trí khác nhau là thùy gan phải và thùy gan trái của 124 bệnh nhân VGVRCMT. Kết quả cho thấy sự khác biệt về mức độ xơ hóa gan gặp ở 33,1% số bệnh nhân. Với cùng một tiêu bản và cùng một nhà Giải phẫu bệnh đọc, kết quả giữa hai lần đọc khác nhau từ 0 – 4% [204]. Mặt khác, mảnh sinh thiết lấy được chỉ tương ứng với 1/50.000 nhu mô gan nên nhiều khi không phản ánh hết tình trạng tổn thương của toàn bộ nhu

mô gan [8]. Thậm chí, theo Lefkowitz J.H., trên cùng một mảnh sinh thiết tại các đoạn khác nhau, mức độ xơ hóa gan cũng khác nhau [6].

Để hạn chế tối đa các sai số, chúng tôi đã tiến hành sinh thiết gan theo một quy trình thống nhất:

- Do một nhóm chuyên gia có kinh nghiệm thực hiện. Vị trí sinh thiết do các bác sỹ có kinh nghiệm xác định, có được hỗ trợ của siêu âm và được lưu vết lại cho lần sinh thiết tiếp theo. Sinh thiết gan trước và sau điều trị tại cùng một vị trí.
- Mảnh sinh thiết được bảo quản và xử trí theo một quy trình trình thống nhất. Tiêu bản sinh thiết gan do hai chuyên gia có kinh nghiệm trong lĩnh vực Giải phẫu bệnh làm việc tại đơn vị đầu ngành về Giải phẫu bệnh đọc và thảo luận để đưa ra kết quả. Vì vậy kết quả sinh thiết gan thu được là chính xác và có thể tin cậy được.

Tuy nhiên sự khác biệt về kết quả sinh thiết gan trong nghiên cứu này một lần nữa khẳng định sau điều trị bằng thuốc kháng virus, tình trạng xơ hóa gan tiến triển theo ba chiều hướng: cải thiện, không thay đổi hoặc tiến triển nặng thêm.

4.2.2.4. Mức độ xơ hóa gan theo Fibroscan sau điều trị

Sau điều trị, có 50 bệnh nhân đã được chúng tôi đánh giá lại mức độ xơ hóa gan bằng Fibroscan và sinh thiết gan. Kết quả Fibroscan cho thấy 4,0% bệnh nhân không xơ hóa gan (F0), 16,0% bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan nhẹ (F1), 28% bệnh nhân có xơ hóa gan vừa (F2), 26,0% bệnh nhân có xơ hóa gan nặng (F3) và 26,0% bệnh nhân có xơ gan (F4) (xem biểu đồ 3.5).

Giá trị trung bình của Fibroscan sau điều trị là $11,25 \pm 6,27$ kPa. Sự khác biệt giữa trung bình Fibroscan trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Từ kết quả này cho thấy theo kết quả Fibroscan có sự cải thiện rõ rệt mức độ xơ hóa gan. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định của nhiều

ngiên cứu trước đây. Ogawa E đã tiến hành theo dõi mức tiến triển xơ hóa gan bằng Fibroscan tại các thời điểm trước điều trị và tuần 48 cho 126 bệnh nhân VGVRCTM được điều trị bằng phác đồ pegIFN + RBV. Kết quả cho thấy giá trị Fibroscan ở tuần 48 là 6,6 kPa giảm rõ rệt so với trước điều trị là 8,3 kPa ($p < 0,05$) [206]. Theo Martinez S.M, giá trị trung bình của Fibroscan ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng virus từ $10,6 \pm 8,9$ kPa trước điều trị giảm xuống $8,8 \pm 7,0$ kPa sau 48 tuần điều trị ($p < 0,001$) [207].

Nghiên cứu của Phạm Thị Thu Thủy cũng cho thấy có sự cải thiện rõ rệt độ cứng của gan trước và sau điều trị. Trong nghiên cứu trên, giá trị trung bình Fibroscan của nhóm bệnh nhân được điều trị bằng pegIFN alfa-2a + RBV trước điều trị là $12,1 \pm 7,3$ kPa giảm còn $8,5 \pm 4,8$ kPa. Fibroscan ban đầu của nhóm bệnh nhân điều trị bằng pegIFN alfa-2b + RBV là $10,5 \pm 7,4$ kPa, giảm còn $8,25 \pm 4,6$ kPa sau khi ngưng điều trị [15].

So sánh kết quả Fibroscan với kết quả sinh thiết gan cùng được thực hiện sau điều trị, chúng tôi không thấy có sự khác biệt ($p > 0,05$). Tuy nhiên, có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân cải thiện mức độ xơ hóa gan giữa kết quả sinh thiết gan sau điều trị và Fibroscan sau điều trị. Trên kết quả sinh thiết gan sau điều trị có 50% số bệnh nhân tiến triển tăng thêm mức độ xơ hóa gan. Ngược lại, trên kết quả Fibroscan, 52% bệnh nhân có độ xơ hóa giảm, chỉ có 8% bệnh nhân tiến triển tăng thêm. Kết quả này có thể là do sau điều trị, tình trạng viêm hoại tử nhu mô gan được cải thiện, nhưng cũng có thể nồng độ ALT trong máu trở về bình thường đã góp phần làm giảm độ cứng của gan trên Fibroscan [208].

Tình trạng bất tương xứng về sự thay đổi mức độ xơ hóa gan sau điều trị giữa kết quả sinh thiết gan và Fibroscan cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của D'Ambrosio R, theo đó ở một phần ba số bệnh nhân trên kết quả sinh thiết gan vẫn tồn tại xơ gan (F4) nhưng kết quả Fibroscan lại thể hiện sự cải

thiện đáng kể. Tác giả cũng nhận thấy: sau điều trị kết quả Fibroscan không tương quan với mức độ viêm hoại tử, tình trạng viêm khoảng cửa và tình trạng gan nhiễm mỡ. D'Ambrosio R đưa ra giả thuyết sự thay đổi tốc độ lan truyền sóng âm trong nhu mô gan không còn virus so với trước điều trị đã làm thay đổi hiệu quả chẩn đoán của Fibroscan. Từ đó, tác giả đề xuất tiến hành thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, sử dụng các điểm cắt cho các giai đoạn xơ hóa gan thấp hơn từ đó xác định chính xác tiến triển xơ hóa gan sau điều trị bằng Fibroscan [91].

4.2.3. Các tác dụng không mong muốn

4.2.3.1. Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận tác dụng không mong muốn hay gặp là tình trạng gầy sút cân, suy nhược (78,89%), hội chứng giả cúm, sốt (72,22%). Hội chứng giả cúm và sốt thường xuất hiện ngay khi bắt đầu điều trị và kéo dài trong ngày được tiêm pegIFN. Tình trạng đau đầu, chóng mặt, mất ngủ gặp ở 66,0% bệnh nhân, xuất hiện sớm cùng với sốt và hội chứng giả cúm. Chúng tôi đã xử trí các tác dụng không mong muốn này bằng thuốc giảm đau paracetamol. Tình trạng suy nhược và gầy sút cân thường xuất hiện muộn và do không có biện pháp xử trí đặc hiệu nên chúng tôi khuyến cáo bệnh nhân thực hiện chế độ sinh hoạt và ăn đủ chất. Có 23,33% số bệnh nhân trong nghiên cứu này có biểu hiện đau bụng, buồn nôn và ỉa chảy, vì vậy chúng tôi đã tư vấn bệnh nhân uống RBV trong bữa ăn.

Các tác dụng không mong muốn về tâm thần kinh hay gặp là giảm ham muốn (44,44%), và một số biểu hiện khác như run tay (21,11%), mất tập trung (13,33%). Chúng tôi cũng gặp biểu hiện trầm cảm ở 7,78% và kích thích ở 4,44% bệnh nhân. Các bệnh nhân có rối loạn tâm thần kinh trong nghiên cứu này đều được khám và điều trị chuyên khoa tâm thần bằng các thuốc chống trầm cảm và không bệnh nhân nào phải ngừng điều trị [209].

Viêm nhiễm hoặc phản ứng tại điểm tiêm là triệu chứng da liễu hay gặp ở bệnh nhân được điều trị bằng pegIFN. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 68,89% bệnh nhân có viêm nhiễm tại điểm tiêm. Kết quả này cao hơn rất nhiều so với một số báo cáo trước đây khi phản ứng tại điểm tiêm chỉ gặp ở khoảng 20% bệnh nhân [209]. Chúng tôi đã xử trí bằng các thuốc bôi tại chỗ (như corticoid). Rụng tóc cũng là tác dụng không mong muốn hay gặp, ngoài ra chúng tôi cũng gặp các rối loạn ngoài da như khô da (25,26%), ngứa (12,22%).

Biến chứng hô hấp cũng đã được ghi nhận khi điều trị bằng pegIFN. Các rối loạn hô hấp có thể gặp bao gồm viêm phổi kẽ, viêm phế quản, viêm phổi nhiễm khuẩn [210]. Trong nghiên cứu này, có 7/90 (7,78%) bệnh nhân có biểu hiện rối loạn hô hấp gồm viêm phổi, khó thở. Chúng tôi đã tiến hành điều trị bằng kháng sinh tiêm và không phải ngừng điều trị. Chúng tôi cũng gặp một bệnh nhân mắc lao phổi sau 4 tuần điều trị. Bệnh nhân này được tiếp tục điều trị thuốc kháng virus, được điều trị thuốc kháng lao và đều đạt kết quả tốt.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận một bệnh nhân xuất hiện tình trạng giảm thị lực tiến triển vào tuần thứ 35 của điều trị [211]. Kết quả soi đáy mắt cho thấy có tình trạng viêm võng mạc xung huyết. Dựa theo các khuyến cáo [12], bệnh nhân này đã được ngừng điều trị thuốc kháng virus vào tuần thứ 36. Tiếp tục theo dõi cho thấy tình trạng viêm võng mạc và thị lực của bệnh nhân có cải thiện sau khi ngừng điều trị bằng pegIFN. Sau khi ngừng điều trị thuốc kháng virus 24 tuần chúng tôi đo lại TLVR, kết quả TLVR vẫn dưới ngưỡng phát hiện nên bệnh nhân này vẫn đạt được ĐUVRBV.

4.2.3.2. Các tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm

Tác dụng không mong muốn trên huyết học là biến cố xét nghiệm hay gặp nhất khi điều trị bằng pegIFN + RBV và có thể dẫn đến nguy cơ giảm liều hoặc ngừng điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thiếu máu xuất hiện

sớm, ngay sau 4 tuần điều trị đã có 2,22% bệnh nhân thiếu máu nặng ($Hb < 85$ g/L). Ở các thời điểm đánh giá khác nhau, chúng tôi vẫn gặp tình trạng thiếu máu vừa và nặng. Ở bệnh nhân có thiếu máu nặng, chúng tôi áp dụng biện pháp truyền khối hồng cầu, giảm liều RBV và sử dụng erythropoietin. Giảm bạch cầu do điều trị bằng IFN làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn. Trong nghiên cứu này, có 2 bệnh nhân giảm bạch cầu rất nặng ($< 1,0$ G/L) ở tuần thứ 4 và 12 đã được xử trí giảm liều pegIFN và điều trị bổ sung thuốc kích thích tăng bạch cầu. Sau đó số lượng bạch cầu tăng trở về ngưỡng cho phép nên không cần ngừng điều trị. Có 1 bệnh nhân có giảm bạch cầu đa nhân trung tính mức độ nặng ($< 0,5$ G/L) ở tuần 48 nên vẫn hoàn thành liệu trình điều trị. Tình trạng giảm tiểu cầu cũng được chúng tôi ghi nhận ở 1 bệnh nhân với mức giảm tiểu cầu trong khoảng 25 – 50 G/L. Theo các khuyến cáo, bệnh nhân này đã được giảm liều pegIFN mà không cần ngừng điều trị. Thiếu máu liên quan với RBV do tế bào hồng cầu bị tổn thương và bị phá hủy tại hệ thống võng nội mô gây ra thiếu máu thay đổi từ mức độ nhẹ đến thiếu máu nặng đã được nhiều nghiên cứu và Y văn đề cập đến [121]. Hiện tượng giảm tiểu cầu có liên quan đến tác động ức chế tủy xương, tăng cường bắt giữ tiểu cầu tại lách và sự suy giảm sản xuất yếu tố sinh tiểu cầu tại gan [212].

Rối loạn chức năng tuyến giáp là rối loạn nội tiết cũng hay gặp trong quá trình điều trị bằng IFN. Nhiều nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện các rối loạn chức năng tuyến giáp dao động từ 4,6% đến 33,3% [213],[214]. Các bệnh nhân có rối loạn chức năng tuyến giáp đã được chúng tôi chuyển gửi khám và điều trị tại chuyên khoa Nội tiết. Các bệnh nhân này đã được điều trị bằng thuốc nếu có chỉ định và không bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do các rối loạn chức năng tuyến giáp.

Một số Y văn và nghiên cứu cũng cho rằng tác dụng không mong muốn có thể gặp khi điều trị bằng pegIFN alfa + RBV làm gia tăng tình trạng kém

tuân thủ [21],[209]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, do được tư vấn đầy đủ, toàn bộ bệnh nhân của chúng tôi đều tuân thủ tốt.

4.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các yếu tố như kiểu gen HCV không ảnh hưởng tới đáp ứng virus trong quá trình điều trị ($p > 0,05$); TLVR trước điều trị có liên quan với ĐU`VRS và ĐU`VRM ($p < 0,05$) và liên quan chặt chẽ với ĐU`VRBV ($p < 0,001$). Tuy nhiên TLVR trước điều trị $> 4 \times 10^5$ UI/ml không liên quan với đáp ứng điều trị ($p > 0,05$).

Trong điều trị VGVRMT, để đánh giá yếu tố ảnh hưởng, các nghiên cứu thường tìm mối liên quan giữa các tình trạng đáp ứng virus như ĐU`VRN, ĐU`VRS, ĐU`VRM và ĐU`VRVB với các yếu tố dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng [203],[215],[216].

Về các yếu tố nhân khẩu học: kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, các tình trạng ĐU`VR trong quá trình điều trị không có mối liên quan với tuổi, giới, BMI, thời gian lây nhiễm HCV ($p > 0,05$) (xem bảng 3.19). Ảnh hưởng của tuổi đến ĐU`VRBV vẫn chưa được thống nhất. Theo kết quả nghiên cứu của Frei P, giữa nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi và trên 60 tuổi khi phân tích bằng phương trình ước lượng tổng quát cho thấy không phải là yếu tố tiên lượng ĐU`VRBV ($p > 0,05$) [217]. Trong khi Yang Z thực hiện nghiên cứu ở 314 bệnh nhân VGVRMT tại Trung Quốc, tác giả đã đánh giá đáp ứng điều trị thuốc kháng virus trên 3 nhóm bệnh nhân có độ tuổi khác nhau (≤ 40 tuổi, 40 – 59 tuổi và ≥ 60 tuổi). Kết quả cho thấy, nhóm bệnh nhân có độ tuổi trên 60 có tỷ lệ ĐU`VRBV thấp hơn so với nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi (72,2% so với 42,5%, $p < 0,05$). Tuy nhiên, tác giả cũng ghi nhận tỷ lệ bỏ trị ở nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi cao hơn các nhóm khác. Theo tác giả có thể là ở nhóm bệnh nhân cao tuổi, tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn cao hơn [218]. Theo Phạm Thị Thu Thủy, tuổi dưới 50 là một yếu tố thuận lợi góp phần gia

tăng tỷ lệ đạt ĐUVRBV lên 3,85 lần so với nhóm tuổi trên 50 [16]. Điều này cho thấy cần nghiên cứu thêm để đánh giá mối tương quan giữa tuổi và đáp ứng điều trị bằng thuốc kháng virus trên bệnh nhân VGVRCMT tại Việt Nam.

Các chỉ số giới tính, cân nặng và BMI: Di Marco V., cho rằng sự khác biệt giữa hai giới về cân nặng, BMI, tình trạng béo phì và yếu tố miễn dịch (tỷ lệ đồng hợp tử IL28B) dẫn đến tình trạng đáp ứng virus khác nhau [219]. Nhiều nghiên cứu cũng cho rằng cân nặng và BMI của bệnh nhân có ảnh hưởng đến kết quả điều trị bằng thuốc kháng virus trên bệnh nhân VGVRCMT [121],[220]. Cụ thể, BMI ≥ 30 kg/m² có liên quan đến tình trạng giảm đáp ứng điều trị. Nguyên nhân có thể là do BMI ở ngưỡng ≥ 30 kg/m² thường kết hợp với tình trạng kháng insulin, béo phì, gan nhiễm mỡ và xơ hóa gan tiến triển dẫn đến tình trạng giảm đáp ứng điều trị bằng pegIFN phối hợp RBV [221],[222]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do trung bình BMI của bệnh nhân là $22,03 \pm 2,04$ kg/m² và chỉ có một bệnh nhân có BMI vượt ngưỡng 30 kg/m² nên chúng tôi đã không tìm thấy sự liên quan giữa yếu tố này với kết quả ĐUVRBV. Ở người Việt Nam cũng không có khác biệt quá nhiều về cân nặng và BMI giữa hai giới, hơn nữa chúng tôi cũng không thấy tác giả Phạm Thị Thu Thủy đề cập đến yếu tố này [16].

Về các yếu tố virus học: bao gồm kiểu gen và TLVR. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy TLVR trước điều trị có liên quan với ĐUVR_S và ĐUVR_M ($p < 0,05$) và liên quan chặt chẽ với ĐUVR_{BV} ($p < 0,001$). Tuy nhiên các yếu tố kiểu gen của HCV và TLVR $> 4 \times 10^5$ UI/ml không ảnh hưởng tới ĐUVR trong quá trình điều trị ($p > 0,05$) (xem bảng 3.20).

Hiện nay, có ít nhất 6 kiểu gen khác nhau đã được xác định và được đánh số thứ tự từ 1 đến 6, dựa trên sự khác nhau về trình tự các nucleotide trên các đoạn gen thuộc vùng core, E1 và NS5B [47]. Các kiểu gen khác nhau được chứng minh có đáp ứng với điều trị khác nhau. Nếu điều trị bằng

pegIFN + RBV, tỷ lệ đạt ĐUVRBV là 40 – 70% số bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1, 4, 5 và 6 [12],[215] trong khi đối với kiểu gen 2 hoặc 3 là 70 – 80% [12]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đạt ĐUVRBV của bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1 là 86,96% và bệnh nhân nhiễm kiểu gen 6 là 97,30% và bệnh nhân nhiễm kiểu gen 2 hoặc 3 là 100% và không có sự khác biệt về ĐUVR giữa các kiểu gen. Có thể trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp chủ yếu bệnh nhân nhiễm HCV mang kiểu gen 1 và 6 nên không thấy sự khác nhau về ĐUVR giữa hai kiểu gen này.

Theo Aziz H, tỷ lệ đạt ĐUVRBV ở bệnh nhân có TLVR trước điều trị dưới 800000 UI/mL cao hơn 2,3 lần so với bệnh nhân có TLVR trên ngưỡng 800000 UI/mL (CI95%: 1,32 – 4,0; p = 0,003) [190]. Kết quả một phân tích gộp cho thấy TLVR thấp góp phần gia tăng tỷ lệ đạt ĐUVRBV (OR: 2,033; CI95%: 1,689 – 2,445; p < 0,0001) [203]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy TLVR trước điều trị có liên quan chặt chẽ với ĐUVRBV (p < 0,001).

Tình trạng ĐUVR được cho là yếu tố tiên lượng ĐUVRBV quan trọng khi điều trị bằng pegIFN + RBV. Đạt được ĐUVRN là tình trạng TLVR trở về dưới ngưỡng phát hiện sau 4 tuần điều trị [12]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng ĐUVRN là yếu tố tiên lượng chủ yếu của ĐUVRBV [223],[224]. Đặc biệt quan trọng là xác suất đạt ĐUVRBV đều cao ở bệnh nhân đạt được ĐUVRN mà không phụ thuộc vào kiểu gen [203]. Khi so sánh hoặc phân tích kết hợp với các yếu tố tiên lượng đáp ứng điều trị, Fried M.W thấy rằng ĐUVRN là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất so với các yếu tố khác tuổi, giới, kiểu gen, TLVR thấp. Một vài yếu tố cũng có thể ảnh hưởng đến ĐUVRN như kiểu gen 2 hoặc 3, TLVR ở ngưỡng thấp, xơ hóa gan nhẹ, trẻ tuổi, nam giới và nồng độ ALT huyết tương cao [203]. Nhiều nghiên cứu cho thấy chỉ rút ngắn thời gian điều trị xuống 24 tuần nếu bệnh nhân đạt được ĐUVRN sau 4 tuần điều trị và TLVR trước điều trị ở ngưỡng thấp [22],[225].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ĐUVRBV, thì ĐUVRN và ĐUVRM có liên quan với OR là 6,5 và 32 lần nhưng ĐUVRM không phải là yếu tố tiên lượng ĐUVRBV (xem bảng 3.20). Chúng tôi đã áp dụng phương cách rút ngắn thời gian điều trị cho 13 bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1 hoặc 6 đạt ĐUVRN và có TLVR trước điều trị thấp hơn ngưỡng 4×10^5 UI/mL. Kết quả, tất cả 13 bệnh nhân này đều đạt được ĐUVRBV. Kết quả này có ý nghĩa quan trọng khẳng định khả năng rút ngắn liệu trình điều trị thuốc kháng virus, góp phần tiết kiệm nguồn lực và hạn chế các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự liên quan giữa các chỉ số xét nghiệm chức năng gan, huyết học và mức độ xơ hóa gan với các mức độ đáp ứng virus ($p > 0,05$) (xem bảng 3.22). Một số nghiên cứu đã đưa ra giả thuyết, nồng độ ALT ổn định nhanh trong quá trình điều trị bằng pegIFN + RBV là yếu tố tiên lượng đáp ứng điều trị. Trong một nghiên cứu về mối tương quan giữa đáp ứng sinh hóa và ĐUVR ở 370 bệnh nhân VGVRM điều trị bằng pegIFN + RBV, Kim đã ghi nhận nhóm bệnh nhân có nồng độ ALT giảm nhanh có cơ hội đạt ĐUVRBV cao hơn so với nhóm bệnh nhân có nồng độ ALT giảm chậm (78,5% so với 41,2%, $p < 0,001$) [226]. Nghiên cứu của Dogan U.B công bố năm 2013 cũng cho thấy nhóm bệnh nhân có nồng độ ALT ổn định sau 8 tuần điều trị làm tăng khả năng đạt được ĐUVRBV lên 3,04 lần so với nhóm bệnh nhân có nồng độ ALT cao vào thời điểm trên (OR 3,04, CI95%: 1,65 – 10,76, $p = 0,002$) [227]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ ALT trước điều trị là $103,68 \pm 65,43$ U/L, giảm xuống $64,19 \pm 58,8$ U/L vào tuần thứ 4 và trở về bình thường ở tuần thứ 12. Phân tích hồi quy đơn biến cho thấy sự ổn định nồng độ ALT không ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị ($p > 0,05$).

Về sự thay đổi mô bệnh học gan sau điều trị, theo Poynard T có 6 yếu tố có thể ảnh hưởng đến khả năng phục hồi nhu mô gan, bao gồm tình trạng xơ

hóa gan nhẹ trước điều trị, độ hoạt động viêm hoại tử tối thiểu, ĐUVRBV, tuổi dưới 40, BMI < 27 kg/m² [197]. Trong nghiên cứu của Camma C, BMI ≤ 30 kg/m² là yếu tố quan trọng nhất có tác động đến mức độ cải thiện xơ hóa gan [198]. Cơ chế tác động của BMI đối với sự phục hồi nhu mô gan hiện chưa được làm rõ, tuy nhiên các tác giả khuyến cáo rằng thực hành giảm cân trước điều trị có thể có ích cho quá trình hồi phục nhu mô gan [198]. Trong nghiên cứu của chúng tôi một số yếu tố có thể có tác động đến khả năng hồi phục nhu mô gan, như BMI < 23 kg/m² và mức độ xơ hóa gan trước điều trị (p < 0,05). Trong khi đó các yếu tố tuổi, độ hoạt động hoại tử viêm trước điều trị, kiểu gen HCV và TLVR trước điều trị không liên quan tới thay đổi mô bệnh học sau điều trị (p > 0,05). Chúng tôi cũng không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ ALT cao trước điều trị với tình trạng cải thiện nhu mô gan. Kết quả này khác biệt với kết quả của Camma C., khi cho rằng nồng độ ALT cao trước điều trị là một trong các yếu tố tác động mạnh mẽ nhất tới sự thay đổi nhu mô gan (xem bảng 3.23) [198].

Sự khác biệt giữa kết quả của chúng tôi và một số nghiên cứu khác cũng có thể có liên quan đến số lượng bệnh nhân, cũng như thời gian theo dõi sau điều trị. Vì vậy cần tiếp tục theo dõi kết quả sinh thiết gan dài hạn để đánh giá tiến triển xơ hóa gan sau điều trị bằng thuốc kháng virus, cũng như tìm hiểu các yếu tố có thể ảnh hưởng đến khả năng phục hồi nhu mô gan.

4.3. Kết quả nghiên cứu giá trị của Fibroscan so sánh với mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính

4.3.1. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học

4.3.1.1. Kết quả mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 90 bệnh nhân VGVRCMT được sinh thiết gan trước điều trị và chúng tôi sử dụng hệ thống Metavir để phân loại mức độ xơ hóa gan. Kết quả sinh thiết gan trước điều trị như sau: Hoại tử

mỗi gặm mức độ nhẹ gặp ở 63,4% bệnh nhân, mức độ vừa là 14,4% và 4,4% bệnh nhân có hoại tử mỗi gặm mức độ nặng. Về tình trạng hoại tử tiêu thụ, có 67,8% bệnh nhân có tổn thương ở mức độ vừa, 13,3% bệnh nhân có tổn thương ở mức độ nặng. Trong khi đó chỉ có 15,6% bệnh nhân có tổn thương dạng cầu nổi. Tình trạng tế bào đơn nhân xâm nhập vào khoảng cửa mức độ nhẹ là 51,1% và có 37,8% bệnh nhân có tình trạng tế bào đơn nhân xâm nhập khoảng cửa mức độ vừa và nặng (xem bảng 3.26). Theo Guido. M, tình trạng hoại tử viêm cho phép đánh giá mức độ hoạt động của viêm gan mạn tính, độ hoạt động càng cao, tình trạng viêm càng nặng [228]. Đối chiếu với bảng phân loại Metavir, mức độ hoại tử viêm của bệnh nhân như sau: mức độ nhẹ (A1) là 70%, mức độ trung bình (A2) là 25,56% và ở mức độ nặng (A3) là 4,44% (biểu đồ 3.8).

Xơ hóa gan là tình trạng tích tụ quá mức chất căn bản ở khu vực gian bào nhu mô gan [55]. Xơ hóa gan do VGVRCTM thường tiến triển kéo dài trong nhiều năm và chỉ biểu hiện khi bệnh ở giai đoạn xơ gan mất bù, ung thư gan [56]. Vì vậy trong VGVRCTM, đánh giá mức độ xơ hóa gan đóng vai trò quan trọng trong theo dõi tiến triển, tiên lượng bệnh, lựa chọn phác đồ và thời gian điều trị cũng như đánh giá hiệu quả điều trị bằng thuốc kháng virus. Đối chiếu kết quả 90 bệnh nhân của chúng tôi với bảng phân loại Metavir cho thấy (xem biểu đồ 3.7), không xơ hóa gan (F0) là 11/90 (11,22%), bệnh nhân có xơ hóa gan nhẹ (F1) là 22/90 (24,44%) xơ hóa trung bình (F2) là 18/90 (20%), mức độ xơ hóa nặng (F3) là 26/90 (28,89%) và bệnh nhân xơ gan (F4) là 13/90 (14,44%).

Nếu dựa vào kết quả này, 50% số bệnh nhân của chúng tôi có mức độ xơ hóa nặng và xơ gan cần được điều trị ngay bằng thuốc kháng virus. Tuy nhiên, mức độ xơ hóa gan không phải là tiêu chuẩn quyết định chỉ định thuốc kháng virus mà cần cho việc xác định tính khẩn cấp hay trì hoãn của điều trị.

Ngoài bệnh nhân có mức độ xơ hóa nặng (F3) hoặc xơ gan (F4) cần được ưu tiên điều trị sớm, thì có thể trì hoãn điều trị cho bệnh nhân có mức độ xơ hóa tối thiểu (F1) hoặc không xơ hóa gan (F0) [10],[11]. Hơn nữa, ở bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan nặng (F3) hoặc xơ gan (F4), dù đạt được ĐUVRBV có thể cải thiện tiên lượng, giảm nguy cơ tử vong liên quan đến VGVRCMT [229],[230], nhưng vẫn còn nguy cơ xuất hiện các biến chứng của xơ gan và ung thư gan [105],[231]. Chúng tôi cũng đã khuyến cáo tất cả bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan từ F3 trở lên sau khi đạt được ĐUVRBV cần tiếp tục theo dõi lâm sàng, siêu âm gan mật và xét nghiệm AFP định kỳ mỗi 6 tháng.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng gặp 16,7% bệnh nhân có tình trạng tế bào gan nhiễm mỡ (xem bảng 3.25). Theo Dyal H.K., tình trạng gan nhiễm mỡ là yếu tố làm xơ hóa gan nặng thêm [232]. Một nghiên cứu của Cross T.J., cho thấy ở bệnh nhân có gan nhiễm mỡ, nguy cơ xơ hóa gan tăng gấp 14,3 lần so với bệnh nhân không có gan nhiễm mỡ (OR 14,3; CI95%: 2,1 – 111,1) [233]. Tương tự, Castera L phân tích tình trạng xơ hóa gan ở 96 bệnh nhân VGVRCMT cũng cho thấy, gan nhiễm mỡ làm tăng tốc độ tiến triển xơ hóa gan gấp 4,7 lần (OR 4,7; CI95% 1,3 – 10,8) [234]. Như vậy mức độ xơ hóa gan nặng nề của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có thể có liên quan đến tình trạng gan nhiễm mỡ. Chúng tôi xin được bàn luận thêm về mối liên quan này ở phần sau.

4.3.1.2. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến tiến triển xơ hóa gan

Tuổi của bệnh nhân: Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi và các giai đoạn xơ hóa gan ($p = 0,003$) (xem bảng 3.26). Theo đó, tuổi trung bình của bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan nặng (F3), xơ gan (F4) cao hơn so với tuổi trung bình của bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan nhẹ (F1 – F2) và không xơ hóa gan (F0). Kết quả so sánh mức độ xơ hóa gan của bệnh nhân có độ tuổi trên 45 tuổi và dưới 45 tuổi cho thấy, bệnh

nhân ở độ tuổi trên 45 có nguy cơ tiến triển xơ hóa cao gấp 3,06 lần so với nhóm bệnh nhân có độ tuổi dưới 45 (OR 3,06; CI 1,53 – 46,10). Kết quả phân tích mối tương quan cũng cho thấy, tuổi càng cao mức độ xơ hóa gan càng nặng ($p < 0,001$) (xem bảng 3.27).

Tuổi của bệnh nhân vẫn được xem là có mối liên quan chặt chẽ với mức độ xơ hóa gan. Tác động của tuổi tác lên tiến triển xơ hóa gan đã được các nghiên cứu khẳng định [235],[236],[237]. Theo Oliveira A.C, tuổi ở thời điểm mắc có liên quan chặt chẽ với mức độ xơ hóa gan đồng thời tuổi càng cao mức độ xơ hóa gan càng nặng [237]. Rüeger S nghiên cứu trên 1461 bệnh nhân VGVRCMT tại Thụy Sĩ cũng cho thấy tuổi là một yếu tố ảnh hưởng đến tiến triển xơ hóa gan [238].

Giới tính: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt giữa hai giới về tiến triển xơ hóa gan ($p > 0,05$). Trong VGVRCMT, bệnh nhân nam được cho là có nguy cơ tiến triển đến xơ hóa gan nặng, hoặc xơ gan nhanh hơn so với bệnh nhân nữ [238],[239]. Có một số giả thuyết về cơ chế này, trong đó nổi bật nhất là vai trò ức chế xơ hóa gan của oestrogen ở phụ nữ. Trên thực nghiệm, oestrogen có thể ức chế sự biệt hóa của tế bào hình sao trong nhu mô gan, ức chế hoạt động sản xuất các chất sinh trưởng và các yếu tố điều hòa khác từ đó ngăn cản hoặc hạn chế hình thành xơ hóa gan [240]. Chúng tôi cho rằng kết quả nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế về vấn đề giới (77,8% nam so với 22,2% nữ) nên không phản ánh chính xác vai trò của giới tính đối với tiến triển xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT.

Thời gian nhiễm HCV: Trong nghiên cứu này, thời gian nhiễm HCV được chúng tôi ước tính là khoảng thời gian từ lần đầu tiên có các hành vi nguy cơ như tiêm chích ma túy, phẫu thuật, truyền máu, quan hệ tình dục không an toàn... Kết quả phân tích cho thấy không có mối liên quan giữa thời gian nhiễm HCV trung bình với các giai đoạn xơ hóa gan ($p > 0,05$). Tuy

nhiên, so sánh mức độ xơ hóa gan ở nhóm bệnh nhân có thời gian nhiễm dưới 20 năm và nhóm bệnh nhân có thời gian nhiễm trên 20 năm cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (xem bảng 3.27). Thời gian nhiễm HCV được cho là một yếu tố ảnh hưởng đến tiến triển xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCTM. Một phân tích gộp từ kết quả của 111 nghiên cứu trên 33121 bệnh nhân VGVRCTM cho thấy, sau 20 năm nhiễm HCV, nguy cơ tiến triển đến xơ gan là 18% và sau 30 năm nhiễm virus tăng lên 45%. Từ đó tác giả đưa ra kết luận là thời gian nhiễm HCV là yếu tố nguy cơ nhất ảnh hưởng đến tiến triển xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCTM [241]. Tương tự, Wiese M đã tiến hành theo dõi dọc trên 718 bệnh nhân VGVRCTM, kết quả cho thấy nếu không được điều trị bằng thuốc kháng virus, nguy cơ tiến triển tới xơ gan là 0,4% sau 20 năm nhiễm HCV, là 0,5% sau 25 năm nhiễm HCV và tăng lên 7,8% sau 35 năm [242].

Từ kết quả này có thể khẳng định sự ảnh hưởng của thời gian nhiễm HCV đối với tiến triển xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCTM. Tuy nhiên, xác định sự tác động của thời gian nhiễm HCV đối với tiến triển xơ hóa gan thường khó khăn và có thể có nhầm lẫn do sự khó khăn trong việc xác định chính xác thời điểm nhiễm HCV.

Sử dụng rượu: Uống rượu thường xuyên và với số lượng lớn sẽ thúc đẩy nhanh quá trình tiến triển xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCTM [243]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nam uống rượu là 74,32%, lượng rượu sử dụng hàng ngày của bệnh nhân khoảng 400 ml, tương đương khoảng 120 g rượu. Tuy nhiên kết quả phân tích tương quan cho thấy không có mối liên quan giữa lạm dụng rượu với mức độ xơ hóa gan ($p > 0,05$) (xem bảng 3.27 và 3.28). Cũng giống như thời gian nhiễm HCV, ước tính số lượng rượu sử dụng hàng ngày là khó khăn vì vậy có thể ảnh hưởng đến kết quả phân tích. Theo ý kiến của chúng tôi, nếu bệnh nhân sử dụng nhiều có thể sẽ

ảnh hưởng đến mức độ tuân thủ điều trị từ đó ảnh hưởng đến kết quả điều trị bằng thuốc kháng virus. Nghiên cứu của Poynard T cho thấy, uống hơn 50 g rượu mỗi ngày làm tăng tốc độ tiến triển xơ hóa gan [244]. Hơn nữa, lạm dụng rượu hay gặp ở nam giới, điều này có thể giải thích cho tình trạng xơ hóa gan ở nam giới nhanh và nặng hơn ở nữ giới.

Béo phì và BMI: Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ số BMI không liên quan với mức độ xơ hóa gan ($p > 0,05$). Kết quả trên có thể được giải thích là do BMI của bệnh nhân trong nghiên cứu này trong giới hạn bình thường, chỉ có 1 bệnh nhân có BMI cao hơn 30 kg/m^2 nên không thấy sự tác động của yếu tố béo phì đối với tiến triển xơ hóa gan. Theo Rueger S, BMI không phải là yếu tố tiên lượng của tiến triển xơ hóa gan [238]. Tương tự, Stepanova M cũng không tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng tăng BMI với mức độ tiến triển xơ hóa gan [245]. Tuy nhiên, ảnh hưởng của béo phì đến tiến triển xơ hóa gan vẫn chưa được thống nhất. Hourigan L.F nghiên cứu mối tương quan giữa béo phì (tăng BMI), gan nhiễm mỡ và tình trạng xơ hóa gan đã kết luận béo phì phối hợp với gan nhiễm mỡ có liên quan chặt chẽ với mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT. Bệnh nhân có xơ hóa gan nặng thường có BMI tăng trên 30 kg/m^2 [246].

Tuy nhiên chỉ số BMI của người Việt Nam có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây [247], vì vậy cần có thêm các nghiên cứu đánh giá sự tác động của yếu tố này đối với tiến triển xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT.

Các yếu tố khác: Khi tìm hiểu mối liên quan giữa các chỉ số xét nghiệm, chúng tôi nhận thấy không có sự liên quan giữa mức độ xơ hóa gan với các xét nghiệm chức năng gan, thận, công thức máu và đông máu. Tuy nhiên kết quả phân tích tương quan cho thấy nồng độ albumin máu, tỷ lệ prothrombin, hồng cầu, tiểu cầu có liên quan nghịch với mức độ xơ hóa gan. Mức độ xơ hóa gan càng tăng khi nồng độ albumin, tỷ lệ prothrombin, hồng

cầu, tiểu cầu càng giảm ($p < 0,05$). Kết quả này là phù hợp với bệnh sinh của bệnh gan mạn tính, bệnh càng tiến triển, mức độ xơ hóa gan càng tăng, chức năng gan càng suy giảm (xem bảng 3.30 và 3.31) [55].

Qua phân tích mối tương quan giữa yếu tố kiểu gen HCV và mức độ xơ hóa gan, chúng tôi nhận thấy kiểu gen không liên quan đến tiến triển xơ hóa gan ($p > 0,05$) (xem bảng 3.32). Cho đến thời điểm hiện tại, các y văn đều ghi nhận yếu tố kiểu gen HCV và tải lượng virus không ảnh hưởng đến tiến triển xơ hóa gan [4],[56],[248]. Theo Hissar S.S., tiến triển xơ hóa gan là giống nhau giữa các kiểu gen trên bệnh nhân HCVMT [4]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại cho rằng một vài kiểu gen có thể ảnh hưởng đến tiến triển xơ hóa gan [249],[250],[251]. Tuy vậy, theo Probst A, kiểu gen 3 HCV có thể làm tăng nguy cơ tiến triển xơ hóa gấp 1,52 lần (CI95% 1,12 – 2,07; $p = 0,007$) so với các kiểu gen khác và cần có chế độ theo dõi, điều trị sớm cho bệnh nhân nhiễm HCV [250]. Bochud cho rằng, kiểu gen 3 có liên quan đến nguy cơ gây gan nhiễm mỡ, từ đó thúc đẩy nhanh tiến triển xơ hóa gan [249]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 01 bệnh nhân nhiễm kiểu gen 3, vì vậy chúng tôi chưa tìm được mối liên hệ giữa kiểu gen này với mức độ tiến triển nhanh của xơ hóa gan.

Về TLVR, hầu hết các nghiên cứu đều chỉ ra rằng TLVR viêm gan C trong máu không ảnh hưởng tới tiến triển xơ hóa gan [241],[252]. Kết quả phân tích mối tương quan giữa TLVR và mức độ xơ hóa gan trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tiến triển xơ hóa gan không phụ thuộc vào nồng độ virus trong máu ($p > 0,05$; xem bảng 3.32). Maylin S đã phân tích TLVR trong máu và trong nhu mô gan đối với tiến triển xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT, cũng chỉ ra rằng nồng độ HCV hoàn toàn không tác động tới tiến triển xơ hóa gan [252]. Tuy nhiên Li J.F, nhận thấy bệnh nhân có TLVR $< 4 \log_{10}$ ít gặp xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan [239]. Một số nghiên cứu

cũng cho thấy, khi điều trị thuốc kháng virus làm âm tính hóa hoặc làm giảm TLVR có tác dụng cải thiện tình trạng viêm gan, từ đó có thể cải thiện trực tiếp tiến triển xơ hóa gan [14],[253],[195].

Theo ý kiến của chúng tôi, cần nghiên cứu thêm về vai trò của yếu tố virus đối với tiến triển xơ hóa gan, đặc biệt cần đánh giá vai trò của từng kiểu gen và các ngưỡng giá trị của TLVR đối với tiến triển xơ hóa gan.

4.3.2. Giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCT

4.3.2.1. Giá trị chẩn đoán xơ hóa gan của Fibroscan

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kết quả sinh thiết gan trước điều trị là tiêu chuẩn tham chiếu, đồng thời sử dụng đường cong ROC và AUROC để xác định giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan. Kết quả cho thấy AUROC của xét nghiệm Fibroscan ở các giai đoạn xơ hóa khác nhau dao động từ 0,80 ở F3 lên đến 0,91 ở F1 ($p < 0,001$) (xem biểu đồ 3.9). Kết quả nghiên cứu này hoàn toàn phù hợp với kết quả của các công trình nghiên cứu trên thế giới. Trong nghiên cứu của Sandrin L [96], AUROC dao động từ 0,88 đến 0,99. Theo De Ledinghen V, AUROC của Fibroscan có thể dao động từ 0,79 đến 0,83% [87]. Với khoảng dao động từ 0,8 đến 0,9 cho thấy Fibroscan là một xét nghiệm rất có giá trị để xác định mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCT [87],[96],[101].

Dựa trên sự phân bố các giá trị của Fibroscan và giá trị đường cong ROC chúng tôi áp dụng chỉ số Youden để xác định các điểm cắt tương ứng với từng giai đoạn xơ hóa gan. Từ các điểm cắt thu được, lập bảng 2 x 2 và xác định độ tin cậy của Fibroscan. Theo đó điểm cắt tối ưu của giai đoạn xơ hóa F1 là 6,0 kPa sẽ đạt độ nhạy là 88,61% và độ đặc hiệu là 81,82%. Tương tự điểm cắt tối ưu của giai đoạn F2 là 7,2 kPa, đạt độ nhạy là 96,49% và độ đặc hiệu là 69,7%; điểm cắt tối ưu của giai đoạn F3 là 12,3 kPa, sẽ đạt độ nhạy là 71,79%

và độ đặc hiệu là 78,43%; điểm cắt tối ưu của giai đoạn F4 là 14,3 kPa, đạt độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 76,19% và 88,41% (xem bảng 3.35). Như vậy với kết quả phân tích này, xét nghiệm Fibroscan giá trị chẩn đoán mức độ xơ hóa với độ nhạy và độ đặc hiệu cao [154],[155].

Theo Sandrin L, nếu lấy giá trị của điểm cắt là 5,1 kPa sẽ có 93% số bệnh nhân có mức độ không xơ hóa, hoặc xơ hóa nhẹ (F0 và F1); nếu lấy giá trị của Fibroscan lớn hơn hoặc bằng 7,6 kPa sẽ có 94% số bệnh nhân có mức độ xơ hóa từ F2 trở lên [96]. Kết quả phân tích gộp của Abd El Rihim A.Y cho thấy độ nhạy của Fibroscan là 75,7%, trong khi độ đặc hiệu của xét nghiệm này đạt 81,3% [101].

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu đánh giá giá trị của Fibroscan ở các đối tượng bệnh nhân khác nhau. Nghiên cứu của Trần Ngọc Ánh thực hiện trên 205 bệnh nhân xơ gan tại Hà Nội cho thấy, ngưỡng giá trị của Fibroscan để chẩn đoán xơ gan là 18,5 kPa với AUROC 0,917, độ nhạy đạt 100%, độ đặc hiệu đạt 47,2%. Kết quả nghiên cứu này cũng đã đưa ra được các giá trị ngưỡng của Fibroscan để chẩn đoán giãn tĩnh mạch thực quản độ 2,3 là 27,7 kPa với AUROC 0,79, độ nhạy 72% và độ đặc hiệu 62%; ngưỡng để chẩn đoán cổ chướng 43,5 kPa với AUROC 0,76, độ nhạy 50% và độ đặc hiệu 86%; ngưỡng để chẩn đoán Child C là 43,9 kPa với AUROC là 0,8, độ nhạy 74% và độ đặc hiệu 80% [145]. Nhằm xác định mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest của các giai đoạn xơ gan, Lư Quốc Hùng đã tiến hành nghiên cứu trên 92 bệnh nhân có tổn thương trên nhu mô gan. Kết quả cho thấy Fibroscan không có giá trị để chẩn đoán xơ hóa gan ở giai đoạn F2 với AUROC là 0,54 ($p > 0,05$). Mặc dù vậy, Fibroscan có giá trị chẩn đoán xơ hóa gan từ mức độ F3 trở lên với AUROC lần lượt là 0,725 ($p = 0,043$) và 0,806 ($p = 0,003$). Từ kết quả nghiên cứu này tác giả cũng nhận thấy có sự tương quan thuận giữa độ cứng của gan và chỉ số Fibrotest [254].

Như đã phân tích ở phần trên, tuy xét nghiệm sinh thiết gan đã được coi là tiêu chuẩn vàng để xác định các giai đoạn xơ hóa gan. Tuy nhiên đây là một phương pháp xâm nhập, vì vậy có rất nhiều hạn chế như đau, chảy máu, giá thành cao... và đòi hỏi người bệnh phải nhập viện điều trị nội trú, tối thiểu 6 – 8h [7]. Một số kết quả nghiên cứu cũng cho thấy xét nghiệm sinh thiết gan có thể đe dọa tính mạng người bệnh như gây tử vong, mặc dù hiếm khi xảy ra (1/10000 trường hợp) [86], hoặc kỹ thuật sinh thiết gan có thể mang lại sự sai số liên quan với bệnh phẩm. Ví dụ như một mảnh sinh thiết gan với độ dài 15 mm chỉ đại diện cho 1/50000 tổng nhu mô gan và kết quả cho độ chính xác chỉ đạt 65% [6],[8]. Một hạn chế khác của kỹ thuật sinh thiết gan là khả năng chấp nhận của bệnh nhân không cao, khi đòi hỏi sự lặp đi lặp lại thủ thuật nhiều lần. Chính vì các hạn chế của kỹ thuật sinh thiết gan đã đòi hỏi sự phát triển các phương pháp đánh giá xơ hóa gan khác bằng các biện pháp không xâm nhập. So với sinh thiết gan Fibroscan có nhiều ưu điểm, như hoàn toàn không gây đau, không gây biến chứng, tốn ít thời gian, dễ thực hiện... vì vậy dễ được chấp nhận hơn [88],[92]. Mặt khác, Fibroscan khảo sát nhu mô gan với thể tích hình trụ có đường kính 1cm và chiều sâu 4 cm, cao hơn gấp 100 lần so với mảnh sinh thiết vì vậy kết quả được tin cậy hơn [96].

Hơn nữa, kết quả nhiều nghiên cứu đều khẳng định, có thể sử dụng Fibroscan để theo dõi tiến triển xơ hóa gan trong và sau điều trị [206],[255]. Theo Stasi C, sử dụng Fibroscan để theo dõi hiệu quả điều trị bằng thuốc kháng virus ở bệnh nhân VGVRCMT có hiệu quả cao, giá trị của Fibroscan phản ánh chính xác sự thay đổi tình trạng viêm hoại tử, cũng như khả năng cải thiện xơ hóa gan [255].

Từ kết quả các nghiên cứu trên Thế giới và trong nước, cũng như kết quả của nghiên cứu này cho thấy Fibroscan có độ nhạy và độ đặc hiệu cao vì vậy rất có giá trị trong theo dõi và đánh giá các mức độ xơ hóa gan.

Tuy nhiên một số tác giả cũng nhận định, xét nghiệm Fibroscan cũng có một số hạn chế như không thể thực hiện được trên người béo phì, người có khe liên sườn hẹp, hoặc kết quả sẽ có sự hạn chế nếu như đang trong giai đoạn viêm gan cấp, hoặc đòi hỏi kinh nghiệm của người thực hiện [208],[256]. Để giải quyết những hạn chế trên, hiện nay nhiều đề xuất đã được đưa ra để cải thiện giá trị chẩn đoán của Fibroscan. Ví dụ như đầu dò XL cho phép đánh giá cả trên bệnh nhân béo phì [95],[257],[258]. Mặt khác, để nâng cao giá trị chẩn đoán của Fibroscan, một số tác giả khuyến cáo phối hợp Fibroscan với một số phương pháp không xâm nhập khác để đánh giá mức độ xơ hóa gan. Cụ thể, để đánh giá giá trị chẩn đoán xơ hóa gan cần phối hợp Fibroscan với FibrosTest. Theo đó Crespo G đã tiến hành đánh giá mức độ xơ hóa gan của 154 bệnh nhân bằng sự kết hợp hai xét nghiệm Fibroscan và FibrosTest. Bằng việc sử dụng các thuật toán để kết hợp giá trị của hai phương pháp này trong chẩn đoán xơ hóa gan, tác giả nhận thấy giá trị chẩn đoán xơ hóa gan chính xác ở 59% số bệnh nhân và hạn chế sinh thiết gan được 68% số bệnh nhân [259]. Nghiên cứu của Poynard T cũng cho thấy biện pháp phối hợp Fibroscan và các phương pháp không xâm nhập khác góp phần nâng cao hiệu quả đánh giá xơ hóa gan ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính [260]. Tuy nhiên, nghiên cứu trên không có sự đối chiếu kết quả Fibroscan với kết quả mô bệnh học gan hoặc đối chiếu không đầy đủ giữa hai phương pháp trên.

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh với nhóm chứng, Fibroscan chỉ góp phần chẩn đoán có hay không tình trạng xơ hóa gan mà không xác định được từng mức độ xơ hóa gan. Mặt khác, độ nhạy của Fibroscan chỉ đạt 63,6% và độ đặc hiệu của Fibroscan chỉ đạt 69,6%. Kết quả này cho thấy sự khác biệt khi sử dụng kết quả sinh thiết gan với kết quả Fibroscan ở người không có tổn thương gan để xác định giá trị của Fibroscan.

Mặc dù còn nhiều tranh cãi về giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan, nhưng chúng tôi cho rằng nên sử dụng Fibroscan để đánh giá mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCTM vì một số lý do sau:

– Thứ nhất, Fibroscan được TCYTTG và các Hiệp hội gan mật có uy tín trên Thế giới khuyến cáo sử dụng để đánh giá mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCTM [9],[93].

– Thứ hai, Fibroscan có rất nhiều ưu điểm như hoàn toàn không gây đau, không biến chứng, dễ thực hiện và không tốn nhiều thời gian, qua thực tế áp dụng trong nghiên cứu này của chúng tôi.

– Thứ ba, đánh giá mức độ xơ hóa gan bằng Fibroscan cho kết quả chính xác cao, độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm dao động từ 70 – 90%. Trong khi sinh thiết gan mặc dù là tiêu chuẩn vàng để đánh giá xơ hóa gan nhưng có thể gặp sai số ở 30% các trường hợp [8].

– Thứ tư, liên quan đến khả năng phải lặp lại xét nghiệm nhiều lần trong quá trình theo dõi tiến triển của VGVRCTM cũng như đánh giá kết quả điều trị bằng thuốc kháng virus. Do sinh thiết gan là một thủ thuật xâm lấn, có nhiều biến chứng nên rất khó lặp lại nhiều lần, khó áp dụng là xét nghiệm thường quy. Trong khi đó, Fibroscan không gây biến chứng nên dễ dàng nhận được sự chấp thuận của bệnh nhân. Vì vậy việc lặp lại xét nghiệm nhiều lần trong suốt quá trình điều trị, cũng như theo dõi sau điều trị nên được áp dụng như một xét nghiệm thường quy.

Vì các lý do trên, nên áp dụng Fibroscan để đánh giá xơ hóa gan cho bệnh nhân VGVRCTM. Kỹ thuật sinh thiết gan sẽ chỉ cần áp dụng trong các trường hợp không thực hiện được xét nghiệm Fibroscan hoặc kết quả của những lần đánh giá trái ngược nhau [85],[93].

Một vấn đề cần lưu ý trong thực hành lâm sàng là nhiều nghiên cứu đã đưa ra khuyến cáo về giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCTM có thể thay đổi theo các chủng tộc khác nhau [261],[262].

Vì vậy cần có các nghiên cứu cụ thể để đưa ra các tiêu chuẩn áp dụng cho các đối tượng trên.

Xuất phát từ các kết quả nghiên cứu và các khuyến cáo, nghiên cứu này có một đóng góp quan trọng là đã xác định được giá trị điểm cắt trên Fibroscan để xác định các giai đoạn xơ hóa gan ở người Việt Nam. Chúng tôi cũng khuyến cáo cần lặp lại nghiên cứu để từ đó xây dựng hệ thống tiêu chuẩn Fibroscan áp dụng riêng cho người Việt Nam.

4.3.2.2. Kết quả Fibroscan

Sinh thiết gan được coi là tiêu chuẩn vàng để đánh giá mức độ xơ hóa gan. Tuy nhiên sinh thiết gan có nhiều hạn chế như đau, có biến chứng, giá thành cao và có thể có sai số liên quan đến bệnh phẩm [6],[205]. Trong thời gian gần đây, một số kỹ thuật đánh giá mức độ xơ hóa gan không xâm nhập như Fibroscan được nghiên cứu đưa vào ứng dụng [87],[205],[92]. Chúng tôi đã tiến hành đánh giá mức độ xơ hóa gan trước điều trị bằng Fibroscan cho tất cả 90 bệnh nhân thuộc nghiên cứu này. Theo bảng phân loại Metavir, có 6,32% bệnh nhân không xơ hóa gan (F0), 14,74% bệnh nhân có xơ hóa gan nhẹ (F1), 15,79% bệnh nhân có xơ hóa gan trung bình (F2), 18,9 % bệnh nhân có xơ hóa gan nặng và xơ gan (F4) gặp ở 57,8% số bệnh nhân (xem bảng 3.36). Kết quả này cho thấy bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan tiến triển gặp với tần suất cao. Các trường hợp này cần được điều trị thuốc kháng virus sớm nhằm hạn chế sự xuất hiện các biến chứng của VGVRCMT.

Kết quả nghiên cứu này cho thấy, giá trị trung bình của Fibroscan trước điều trị là $17,25 \pm 11,7$ kPa. Kết quả Fibroscan có sự tương đồng cao với kết quả sinh thiết gan trước điều trị. Độ cứng của gan trên Fibroscan càng tăng, xơ hóa gan càng tiến triển. Kết quả của chúng tôi tương đối phù hợp với một số kết quả nghiên cứu trong nước. Nghiên cứu của Trần Ngọc Ánh thực hiện trên các bệnh nhân xơ gan, giá trị trung bình của Fibroscan là 35,53 kPa. Kết

quả này cho thấy tính sự gia tăng độ cứng của gan tăng cao ở các bệnh nhân xơ gan [145]. Một nghiên cứu được thực hiện trên 92 bệnh nhân có tổn thương nhu mô gan cho thấy giá trị trung vị của Fibroscan là 15,1kPa, trong đó tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn F4 là 52,2%, F3 là 21,7%, F2 là 17,4% và F1 là 8,7%. Không có bệnh nhân nào ở giai đoạn F0 [263].

Thực tế nhiều y văn đã ghi nhận, độ cứng của gan còn là yếu tố tiên lượng nguy cơ tồn tại giãn tĩnh mạch thực quản cũng như nguy cơ xuất hiện HCC [142],[264],[265]. Masuzaki R đã so sánh nguy cơ xuất hiện HCC ở bệnh nhân VGVRCT có độ cứng của gan tăng trên 10 kPa. Kết quả cho thấy nguy cơ xuất hiện HCC tăng gấp 17 lần nếu độ cứng của gan nằm trong khoảng 10 – 15 kPa, tăng gấp 21 lần nếu độ cứng của gan nằm trong khoảng 15 – 20 kPa và lên đến trên 26 lần nếu độ cứng của gan tăng trên 20 kPa [142]. Vì vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa khẳng định tính cấp thiết của chỉ định điều trị thuốc kháng virus cũng như kế hoạch theo dõi dài hạn sau điều trị cho các bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan tiến triển.

4.3.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng

Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả Fibroscan, chúng tôi nhận thấy các yếu tố nhân khẩu học như tuổi, giới tính, BMI, lạm dụng rượu và số lượng rượu trung bình tiêu thụ hàng ngày không ảnh hưởng đến độ cứng của gan trên kết quả Fibroscan. Tuy nhiên có một số nghiên cứu nhận xét tình trạng béo phì hay chỉ số BMI cao có thể ảnh hưởng đến kết quả Fibroscan [88],[90]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc sử dụng đầu dò XL đã loại trừ được yếu tố nhiều là tình trạng béo phì, vì vậy không thấy mối liên quan giữa BMI và độ cứng của nhu mô gan trên Fibroscan. Kết quả nghiên cứu cho thấy yếu tố tuổi có liên quan thuận với mức độ cứng của gan trên kết quả Fibroscan ($r = 0,36$; $p < 0,01$). Kết quả này là phù hợp, như đã bàn luận ở trên tuổi là một trong những yếu tố có ảnh hưởng đến tiến triển xơ hóa gan, tuổi càng cao mức độ xơ hóa gan càng tăng do đó độ cứng của nhu mô gan trên Fibroscan càng tăng [237],[238].

Trong nghiên cứu này, một số chỉ số huyết học có liên quan nghịch với mức độ xơ hóa gan trên Fibroscan, như số lượng trung bình hồng cầu ($r = -0,26$; $p < 0,05$) và số lượng trung bình tiểu cầu ($r = -0,40$; $p < 0,001$) (xem bảng 3.37). Chúng tôi cho rằng vì gan tham gia vào quá trình tạo máu nên mối tương quan giữa độ cứng (xơ hóa gan) càng tăng thì khả năng tham gia tạo máu của gan càng giảm. Số lượng tiểu cầu giảm có thể có liên quan đến tình trạng tăng áp lực cửa gây ra tình trạng tăng cường phá hủy tiểu cầu ở lách, đây là lý do một số nghiên cứu đã sử dụng Fibroscan để chẩn đoán nguy cơ tăng áp lực tĩnh mạch cửa [264],[266].

Kết quả phân tích cũng cho thấy các chỉ số ALT ($p = 0,042$; CI95%: 0,038 – 0,045) và AST ($p = 0,001$; CI95%: 0,00 – 0,001) có tương quan thuận với độ cứng của gan trên Fibroscan (xem bảng 3.38). Kết quả một số nghiên cứu đã chứng minh tăng nồng độ ALT có thể làm sai lệch kết quả Fibroscan. Tình trạng hoại tử tế bào gan ồ ạt có thể làm tăng độ cứng của gan ngay cả khi không có xơ hóa gan [267],[268]. Nghiên cứu trên 71 bệnh nhân có tổn thương gan cấp tính, Wong G.L nhận thấy nồng độ ALT làm thay đổi kết quả Fibroscan ở 30% số bệnh nhân. Từ đó tác giả cho rằng ở giai đoạn viêm gan cấp, Fibroscan không phản ánh chính xác tình trạng xơ hóa thực sự của gan [261]. Hơn nữa, nghiên cứu trên 18 bệnh nhân viêm gan cấp, Arena U nhận thấy có sự thay đổi đáng kể độ cứng của gan ở thời điểm tăng ALT trở về giới hạn bình thường so với thời điểm ALT tăng cao nhất [208]. Từ kết quả trên các tác giả khuyến cáo không nên sử dụng Fibroscan trong giai đoạn viêm gan cấp, chỉ nên sử dụng Fibroscan từ thời điểm 3 tháng sau khi ALT trở về ngưỡng bình thường [208],[267],[261].

Phân tích ảnh hưởng của bilirubin huyết tương đối với kết quả Fibroscan cho thấy không có mối tương quan giữa bilirubin toàn phần với độ cứng của gan ($p > 0,05$). Tuy nhiên kết quả một số nghiên cứu cho thấy, tình trạng tăng bilirubin máu có thể làm sai lệch kết quả Fibroscan [269],[270]. Để đánh giá tác động của tình trạng ứ mật đối với kết quả Fibroscan, Millionig G đã tiến hành

đánh giá mức độ xơ hóa gan bằng Fibroscan ở các thời điểm trước, 3 và 7 ngày sau khi dẫn lưu mật ở các bệnh nhân có tắc mật do sỏi. Kết quả cho thấy ở các bệnh nhân dẫn lưu mật thành công độ cứng của gan giảm rõ rệt và tỷ lệ thuận với mức độ giảm bilirubin máu (Spearman's rho = 0,67, p < 0,05) [269]. Trifan A đã đánh giá tác động của tình trạng tăng bilirubin đến kết quả Fibroscan trước và sau khi dẫn lưu đường mật ở các bệnh nhân tắc mật do sỏi. Sau dẫn lưu 29 ngày, độ cứng của gan giảm trong khoảng từ 3.9-8.1 kPa (p < 0,001). Khả năng giảm độ cứng của gan trên Fibroscan cũng tỷ lệ thuận với mức độ giảm nồng độ bilirubin [270]. Từ kết quả trên, các tác giả khẳng định tình trạng tăng nồng độ bilirubin huyết thanh làm gia tăng độ cứng của gan vì vậy chỉ nên áp dụng Fibroscan để đánh giá mức độ xơ hóa gan khi đã loại trừ được tình trạng tắc mật [269],[270]. Trong nghiên cứu này, có thể là do chỉ có 22,22% số bệnh nhân có nồng độ bilirubin tăng trên 1,5 lần giá trị bình thường nên nồng độ bilirubin không tương quan giá trị của Fibroscan. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng đánh giá sự ảnh hưởng của một số chỉ số khác như nồng độ protein, albumin, ure, creatinine với độ cứng của gan trên Fibroscan. Kết quả cho thấy không có mối tương quan giữa các chỉ số trên với kết quả Fibroscan (p > 0,05). Vì vậy cần có thêm các nghiên cứu để đánh giá ảnh hưởng của các chỉ số xét nghiệm trên đối với kết quả Fibroscan.

KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu trên 90 bệnh nhân VGVRCMT được điều trị bằng peginterferon alfa-2b kết hợp ribavirin và tìm hiểu giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan, chúng tôi rút ra kết luận:

1. Về kết quả điều trị

– Trong quá trình điều trị, biểu hiện lâm sàng của VGVRCMT cải thiện từ tuần thứ 4 đến tuần 24. Nhưng biểu hiện mệt mỏi, chán ăn tồn tại kéo dài và albumin giảm nhẹ ở tuần thứ 4 và 12.

– Các chỉ số ALT, AST, bilirubin cải thiện từ tuần 4 và ổn định vào tuần 12. Albumin giảm nhẹ ở tuần 4 và 12.

– Đáp ứng virus: ĐUVRBV là 92,22% và thất bại điều trị là 7,78% (bao gồm không đáp ứng và tái phát). Yếu tố tiên lượng ĐUVRBV là ĐUVRN (OR: 6,46; $p < 0,05$) và ĐUVRM (OR: 31,8; $p < 0,001$). TLVR có giá trị tiên lượng ĐUVRBV ($p < 0,001$), ĐUVRN và ĐUVRM ($p < 0,05$).

– Kết quả sinh thiết gan trước và sau điều trị cho thấy mức độ xơ hóa gan cải thiện là 16%, không thay đổi là 34%, tiến triển nặng hơn là 50%. Độ hoạt động hoại tử viêm cải thiện là 34%, không thay đổi là 58% và nặng hơn là 8%. Mức độ xơ hóa gan có tương quan nghịch với AST, GGT, bilirubin TP ($p < 0,05$), tương quan thuận với chỉ số hồng cầu và Hb.

– Các tác dụng không mong muốn:

+ **Lâm sàng:** Hay gặp gầy sút cân, suy nhược (79,89%), sốt, hội chứng giả cúm (72,22%), viêm nhiễm điểm tiêm (68,89%), đau đầu, chóng mặt, mất ngủ (66,0%), rụng tóc (63,33%) và các biểu hiện da, khớp, tinh thần kinh gặp từ 4,44 – 44,44%.

+ **Xét nghiệm:** Trong quá trình điều trị Hb giảm và giảm nặng xuất hiện (từ 2,22 – 12,22%). SLTC giảm ở tuần 24 và 48 (1,11%). SLBC và SLBCTT giảm ở tuần 24 và 48. FT3, FT4 dao động, tăng cao ở tuần 48. FT3 tăng ở tuần thứ 12 – 48. TSH tăng từ tuần thứ 4 và kéo dài suốt quá trình điều trị.

2. Giá trị chẩn đoán xơ hóa gan của Fibroscan

– Fibroscan là xét nghiệm có giá trị để chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT.

– Điểm cắt của Fibroscan cho từng giai đoạn xơ hóa gan tương ứng là: F1 là 6,0 kPa, AUROC: 0,91, độ nhạy 88,61%, độ đặc hiệu 81,82%; F2 là 7,2 kPa, AUROC: 0,84, độ nhạy 96,49%, độ đặc hiệu 69,70%; F3 là 12,3 kPa, AUROC: 0,80, độ nhạy 71,79%, độ đặc hiệu 78,43%; và F4 là 14,3 kPa, AUROC: 0,81, độ nhạy 76,19%, độ đặc hiệu 88,41%.

– Giá trị dự báo dương tính cho từng giai đoạn xơ hóa gan: F1 là 97,22%; F2 là 84,62%; F3 là 71,79% và F4 là 66,67%. Giá trị dự báo âm tính tương ứng: F1 là 50,0%; F2 là 92,0%; F3 là 78,43% và F4 là 92,42%.

– Mức độ xơ hóa gan có liên quan với một số yếu tố, gồm độ tuổi ($p < 0,05$; CI95%: 0,024 – 0,03), SLBC và SLTC ($p < 0,05$) cũng như các chỉ số chức năng gan ALT ($p < 0,05$), AST và GGT ($p < 0,01$).

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả của nghiên cứu này chúng tôi xin đưa ra một số kiến nghị sau:

- 1) Phác đồ peginterferon alfa phối hợp ribavirin có hiệu quả điều trị cao ở bệnh nhân VGVRCMT tại Việt Nam, tuy nhiên do những tác dụng không mong muốn nên cần nghiên cứu sử dụng phác đồ thuốc DAA.
- 2) Cần áp dụng rộng rãi xét nghiệm Fibroscan để đánh giá mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT. Xét nghiệm sinh thiết gan chỉ cần sử dụng trong trường hợp không thực hiện được xét nghiệm Fibroscan hoặc không chắc chắn.
- 3) Cần theo dõi thêm tiến triển xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT đạt được ĐƯVRBV bằng các nghiên cứu dài hạn.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Ngô Anh Thế, Nguyễn Ngọc Phúc, Trịnh Thị Ngọc, Bùi Vũ Huy, Nguyễn Văn Kính (2015). Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính bằng phác đồ peginterferon alfa-2b kết hợp ribavirin. *Truyền nhiễm Việt Nam*, ĐB1: 14-18.
2. Ngô Anh Thế, Nguyễn Ngọc Phúc, Bùi Vũ Huy, Trịnh Thị Ngọc, Nguyễn Văn Kính (2015). Đánh giá hiệu quả điều trị viêm gan virus C mạn tính bằng peginterferon phối hợp ribavirin tại Việt Nam. *Y học Việt Nam tháng 11*, 2015. Số đặc biệt: 503 – 509.
3. Ngô Anh Thế, Vũ Thị Nhung, Nguyễn Văn Hưng, Bùi Vũ Huy (2015). Đánh giá sự thay đổi mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính được điều trị bằng peginterferon phối hợp ribavirin. *Y học Việt Nam tháng 11*, 2015. Số đặc biệt: 510 – 515.
4. Ngô Anh Thế, Nguyễn Ngọc Phúc, Bùi Vũ Huy, Nguyễn Văn Kính (2015), Giá trị của Fibroscan trong đánh giá mức độ xơ hóa gan trên bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính. *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*, số 1 - 2015, 35- 38.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Razavi, H., Waked I., Sarrazin C., et al. (2014). The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 21 Suppl 1, 34-59.
2. Stasi, C., Silvestri C., Voller F., et al. (2015). The epidemiological changes of HCV and HBV infections in the era of new antiviral therapies and the anti-HBV vaccine. *Journal of Infection and Public Health.*
3. Lee, M.H., Yang H.I., Yuan Y., et al. (2014). Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 20(28), 9270-80.
4. Hissar, S.S., Kumar M., Tyagi P., et al. (2009). Natural history of hepatic fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection in India. *J Gastroenterol Hepatol.* 24(4), 581-7.
5. Akhtar, E., Manne V., and Saab S. (2015). Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. *Liver International.* 35(1), 30.
6. Lefkowitz, J.H. (2007). Liver Biopsy Assessment in Chronic Hepatitis. *Archives of Medical Research.* 38(6), 634-643.
7. Rockey, D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D., et al. (2009). Liver biopsy. *Hepatology.* 49(3), 1017-44.
8. Bedossa, P., Dargere D., and Paradis V. (2003). Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 38(6), 1449-57.
9. WHO (2014). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection.
10. EASL (2015). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 63(1), 199-236.

11. AASLD-IDSA (2015). Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 62(3), 932-54.
12. Ghany, M.G., Strader D.B., Thomas D.L., et al. (2009). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 49(4), 1335-74.
13. Morisco, F., Granata R., Stroffolini T., et al. (2013). Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 19(18), 2793-8.
14. Casado, J.L., Quereda C., Moreno A., et al. (2013). Regression of liver fibrosis is progressive after sustained virological response to HCV therapy in patients with hepatitis C and HIV coinfection. *Journal of Viral Hepatitis*. 20(12), 829.
15. Phạm Thị Thu Thủy (2012). Nghiên cứu kết quả điều trị của hai phác đồ peginterferon alfa-2a kết hợp ribavirin và peginterferon alfa-2b trong điều trị bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính. *Luận Án Tiến Sĩ Y học, Học Viện Quân Y*.
16. Thu Thuy, P.T., Bunchorntavakul C., Tan Dat H., et al. (2012). A randomized trial of 48 versus 24 weeks of combination pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 6 chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 56(5), 1012-1018.
17. Alter, M.J. (1997). The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 1(3), 559-68, vi-vii.
18. Choo, Q.L., Kuo G., Weiner A.J., et al. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 244(4902), 359-62.

19. NIH (1997). National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology*. 26(3 Suppl 1), 2S-10S.
20. Brillanti, S., Garson J., Foli M., et al. (1994). A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 107(3), 812-7.
21. Hoofnagle, J.H. and Seeff L.B. (2006). Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 355(23), 2444-51.
22. Ferenci, P., Laferl H., Scherzer T.M., et al. (2008). Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology*. 135(2), 451-8.
23. Hezode, C., Hirschfield G.M., Ghesquiere W., et al. (2015). Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*. 64(6), 948-56.
24. Sulkowski, M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., et al. (2014). Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 370(3), 211-21.
25. Cortez, K.J. and Kottlilil S. (2015). Beyond interferon: rationale and prospects for newer treatment paradigms for chronic hepatitis C. *Ther Adv Chronic Dis*. 6(1), 4-14.
26. Lavanchy, D. (2011). Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 17(2), 107-15.
27. WHO (2014). Hepatitis C fact sheet. Updated April 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>. Accessed March 31, 2015.

28. Mohamoud, Y.A., Mumtaz G.R., Riome S., et al. (2013). The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis. *BMC Infect Dis.* 13, 288.
29. Muhlberger, N., Schwarzer R., Lettmeier B., et al. (2009). HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health.* 9, 34.
30. Delarocque-Astagneau, E., Meffre C., Dubois F., et al. (2010). The impact of the prevention programme of hepatitis C over more than a decade: the French experience. *J Viral Hepat.* 17(6), 435-43.
31. Jauffret-Roustide, M., Le Strat Y., Couturier E., et al. (2009). A national cross-sectional study among drug-users in France: epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. *BMC Infect Dis.* 9, 113.
32. Denniston, M.M., Jiles R.B., Drobeniuc J., et al. (2014). Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010. *Ann Intern Med.* 160(5), 293-300.
33. Nelson, P.K., Mathers B.M., Cowie B., et al. (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet.* 378(9791), 571-83.
34. Papastergiou, V. and Karatapanis S. (2015). Current status and emerging challenges in the treatment of hepatitis C virus genotypes 4 to 6. *World J Clin Cases.* 3(3), 210-20.
35. Dunford, L., Carr M.J., Dean J., et al. (2012). Hepatitis C virus in Vietnam: high prevalence of infection in dialysis and multi-transfused patients involving diverse and novel virus variants. *PLoS One.* 7(8), e41266.

36. Sievert, W., Altraif I., Razavi H.A., et al. (2011). A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int.* 31 Suppl 2, 61-80.
37. Zhang, L., Celentano D.D., Le Minh N., et al. (2015). Prevalence and correlates of HCV monoinfection and HIV and HCV coinfection among persons who inject drugs in Vietnam. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 27(5), 550-6.
38. Murphy, E.L., Bryzman S.M., Glynn S.A., et al. (2000). Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). *Hepatology.* 31(3), 756-62.
39. Vandelli, C., Renzo F., Romano L., et al. (2004). Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 99(5), 855-9.
40. Garcia-Tejedor, A., Maiques-Montesinos V., Diago-Almela V.J., et al. (2015). Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 194, 173-177.
41. Mok, J., Pembrey L., Tovo P.A., et al. (2005). When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 90(2), F156-60.
42. Rupp, D. and Bartenschlager R. (2014). Targets for antiviral therapy of hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 34(1), 9-21.
43. Janssen, H.L., Reesink H.W., Lawitz E.J., et al. (2013). Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med.* 368(18), 1685-94.

44. Suzuki, T. (2011). Assembly of hepatitis C virus particles. *Microbiol Immunol.* 55(1), 12-8.
45. Dubuisson, J. and Cosset F.-L. (2014). Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *Journal of Hepatology.* 61(1, Supplement), S3-S13.
46. Chao, D.T., Abe K., and Nguyen M.H. (2011). Systematic review: epidemiology of hepatitis C genotype 6 and its management. *Aliment Pharmacol Ther.* 34(3), 286-96.
47. Chayama, K. and Hayes C.N. (2011). Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 26 Suppl 1, 83-95.
48. Messina, J.P., Humphreys I., Flaxman A., et al. (2015). Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 61(1), 77-87.
49. Wasitthanasem, R., Vongpunsawad S., Siripon N., et al. (2015). Genotypic Distribution of Hepatitis C Virus in Thailand and Southeast Asia. *PLoS ONE.* (5).
50. Thong, V.D., Akkarathamrongsin S., Poovorawan K., et al. (2014). Hepatitis C virus genotype 6: Virology, epidemiology, genetic variation and clinical implication. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 20(11), 2927-2940.
51. Kared, H., Fabre T., Bedard N., et al. (2013). Galectin-9 and IL-21 mediate cross-regulation between Th17 and Treg cells during acute hepatitis C. *PLoS Pathog.* 9(6), e1003422.
52. Rehmann, B. (2013). Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nat Med.* 19(7), 859-68.

53. Heim, M.H. and Thimme R. (2014). Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J Hepatol.* 61(1 Suppl), S14-25.
54. Tian, Z., Chen Y., and Gao B. (2013). Natural killer cells in liver disease. *Hepatology.* 57(4), 1654-62.
55. Bataller, R. and Brenner D.A. (2005). Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 115(2), 209-18.
56. Sebastiani, G., Gkouvatsos K., and Pantopoulos K. (2014). Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 20(32), 11033-53.
57. Friedman, S.L. (2008). Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev.* 88(1), 125-72.
58. Mastroianni, C.M., Lichtner M., Mascia C., et al. (2014). Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. *Int J Mol Sci.* 15(6), 9184-208.
59. Neubauer, K., Saile B., and Ramadori G. (2001). Liver fibrosis and altered matrix synthesis. *Can J Gastroenterol.* 15(3), 187-93.
60. Brass, A. and Brenndorfer E.D. (2014). The role of chemokines in hepatitis C virus-mediated liver disease. *Int J Mol Sci.* 15(3), 4747-79.
61. Karin, D., Koyama Y., Brenner D., et al. (2016). The characteristics of activated portal fibroblasts/myofibroblasts in liver fibrosis. *Differentiation.* 92(3), 84-92.
62. Sagnelli, E., Santantonio T., Coppola N., et al. (2014). Acute hepatitis C: clinical and laboratory diagnosis, course of the disease, treatment. *Infection.* 42(4), 601-10.
63. Martinello, M. and Matthews G.V. (2015). Review: Enhancing the detection and management of acute hepatitis C virus infection. *International Journal of Drug Policy.* 26, 899-910.

64. Spada, E., Mele A., Mariano A., et al. (2013). Risk factors for and incidence of acute hepatitis C after the achievement of blood supply safety in Italy: results from the national surveillance system. *J Med Virol.* 85(3), 433-40.
65. Liaw, Y.F., Chen Y.C., Sheen I.S., et al. (2004). Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 126(4), 1024-9.
66. Sagnelli, E., Coppola N., Marrocco C., et al. (2006). Hepatitis C virus superinfection in hepatitis B virus chronic carriers: a reciprocal viral interaction and a variable clinical course. *J Clin Virol.* 35(3), 317-20.
67. Santantonio, T., Wiegand J., and Gerlach J.T. (2008). Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol.* 49(4), 625-33.
68. Wang, C.C., Krantz E., Klarquist J., et al. (2007). Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis.* 196(10), 1474-82.
69. Spada, E., Amoroso P., Taliani G., et al. (2013). Role of IL28B gene polymorphism and cell-mediated immunity in spontaneous resolution of acute hepatitis C. *Clin Infect Dis.* 57(6), 803-11.
70. Coppola, N., Marrone A., Pisaturo M., et al. (2014). Role of interleukin 28-B in the spontaneous and treatment-related clearance of HCV infection in patients with chronic HBV/HCV dual infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 33(4), 559-67.
71. Westbrook, R.H. and Dusheiko G. (2014). Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology.* 61(1, Supplement), S58-S68.
72. EASL (2014). EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 60(2), 392-420.

73. Sarkar, S., Jiang Z., Evon D.M., et al. (2012). Fatigue Before, During and After Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis C: Results from the Virahep-C Study. *Journal of hepatology*. 57(5), 946-952.
74. Himoto, T. and Masaki T. (2012). Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol*. 2012, 871401.
75. Cacoub, P., Comarmond C., Domont F., et al. (2016). Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 3(1), 3-14.
76. Hulleger, S.J., Arends J.E., Rijnders B.J.A., et al. (2015). Original article: Current knowledge and future perspectives on acute hepatitis C infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 21, 797.e9-797.e17.
77. Nolte, F.S., Fried M.W., Shiffman M.L., et al. (2001). Prospective multicenter clinical evaluation of amplicor and Cobas amplicor hepatitis C virus tests. *J Clin Microbiol*. 39(11), 4005-12.
78. Hofmann, W.P., Dries V., Herrmann E., et al. (2005). Comparison of transcription mediated amplification (TMA) and reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) for detection of hepatitis C virus RNA in liver tissue. *J Clin Virol*. 32(4), 289-93.
79. Zitzer, H., Heilek G., Truchon K., et al. (2013). Second-generation Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV quantitative test for viral load monitoring: a novel dual-probe assay design. *J Clin Microbiol*. 51(2), 571-7.
80. Bowden, D.S. and Berzsenyi M.D. (2006). Chronic hepatitis C virus infection: genotyping and its clinical role. *Future Microbiol*. 1(1), 103-12.
81. Nyan, D.-C. and Swinson K.L. (2016). A method for rapid detection and genotype identification of hepatitis C virus 1–6 by one-step reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *International Journal of Infectious Diseases*. 43, 30-36.

82. Bouchardeau, F., Cantaloube J.F., Chevaliez S., et al. (2007). Improvement of hepatitis C virus (HCV) genotype determination with the new version of the INNO-LiPA HCV assay. *J Clin Microbiol.* 45(4), 1140-5.
83. Ciotti, M., Marcuccilli F., Guenci T., et al. (2010). A multicenter evaluation of the Abbott RealTime HCV Genotype II assay. *J Virol Methods.* 167(2), 205-7.
84. Massard, J., Ratziu V., Thabut D., et al. (2006). Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 44(1 Suppl), S19-24.
85. Sebastiani, G. and Alberti A. (2012). How far is noninvasive assessment of liver fibrosis from replacing liver biopsy in hepatitis C? *J Viral Hepat.* 19 Suppl 1, 18-32.
86. Cadranel, J.F., Rufat P., and Degos F. (2000). Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology.* 32(3), 477-81.
87. De Ledinghen, V. and Vergniol J. (2008). Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol.* 32(6 Suppl 1), 58-67.
88. Wong, G.L. (2013). Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterol Rep (Oxf).* 1(1), 19-26.
89. Cassinotto, C., Lapuyade B., Ait-Ali A., et al. (2013). Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography--comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. *Radiology.* 269(1), 283-92.

90. De Ledinghen, V., Vergniol J., Foucher J., et al. (2010). Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int.* 30(7), 1043-8.
91. D'Ambrosio, R., Aghemo A., Fraquelli M., et al. (2013). The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol.* 59(2), 251-6.
92. Jung, K.S. and Kim S.U. (2012). Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol.* 18(2), 163-73.
93. EASL-ALEH (2015). Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 63(1), 237-64.
94. Castera, L. (2009). Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat.* 16(5), 300-14.
95. Durango, E., Dietrich C., Seitz H.K., et al. (2013). Direct comparison of the FibroScan XL and M probes for assessment of liver fibrosis in obese and nonobese patients. *Hepat Med.* 5, 43-52.
96. Sandrin, L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., et al. (2003). Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 29(12), 1705-13.
97. Kumar, M., Sharma P., Garg H., et al. (2011). Transient elastographic evaluation in adult subjects without overt liver disease: influence of alanine aminotransferase levels. *J Gastroenterol Hepatol.* 26(8), 1318-25.
98. Roulot, D., Czernichow S., Le Clesiau H., et al. (2008). Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol.* 48(4), 606-13.

99. European Association for the Study of the LiverAsociacion Latinoamericana para el Estudio del, H. (2015). EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 63(1), 237-264.
100. Castera, L. (2011). Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 25(2), 291-303.
101. Abd El Rihim, A.Y., Omar R.F., Fathalah W., et al. (2013). Systematic Review: Role of fibroscan and APRI in detection of liver fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Arab Journal of Gastroenterology*. 14, 44-50.
102. Yosry, A., Fouad R., Alem S.A., et al. (2016). FibroScan, APRI, FIB4, and GUCI: Role in prediction of fibrosis and response to therapy in Egyptian patients with HCV infection. *Arab Journal of Gastroenterology*. 17(2), 78-83.
103. Castera, L. (2011). Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology International*. 5(2), 625-634.
104. Swain, M.G., Lai M.Y., Shiffman M.L., et al. (2010). A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 139(5), 1593-601.
105. van der Meer, A.J., Veldt B.J., Feld J.J., et al. (2012). Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 308(24), 2584-93.
106. Thomas, E., Ghany M.G., and Liang T.J. (2013). The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C. *Antivir Chem Chemother*. 23(1), 1-12.

107. Kumarapperuma, S.C., Sun Y., Jeselnik M., et al. (2007). Structural effects on the phosphorylation of 3-substituted 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazoles by human adenosine kinase. *Bioorg Med Chem Lett.* 17(11), 3203-7.
108. Ghany, M.G., Nelson D.R., Strader D.B., et al. (2011). An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 54(4), 1433-44.
109. Coppenhaver, D.H., Singh I.P., Sarzotti M., et al. (1995). Treatment of intracranial alphavirus infections in mice by a combination of specific antibodies and an interferon inducer. *Am J Trop Med Hyg.* 52(1), 34-40.
110. Keeffe, E.B. and Hollinger F.B. (1997). Therapy of hepatitis C: consensus interferon trials. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology.* 26(3 Suppl 1), 101S-107S.
111. Cheng, T.C., Chuang K.H., Chen M., et al. (2013). Sensitivity of PEGylated interferon detection by anti-polyethylene glycol (PEG) antibodies depends on PEG length. *Bioconjug Chem.* 24(8), 1408-13.
112. El Sabaawy, D., El-Haggag S., El-Bahrawy H., et al. (2015). A comparative study of variants of pegylated interferon alpha in treatment of chronic HCV patients. *APMIS.* 123(6), 482-9.
113. Kanda, T., Yokosuka O., and Omata M. (2013). Treatment of hepatitis C virus infection in the future. *Clin Transl Med.* 2(1), 9.
114. Izquierdo, L., Helle F., Francois C., et al. (2014). Simeprevir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmgenomics Pers Med.* 7, 241-9.
115. Afdhal, N., Reddy K.R., Nelson D.R., et al. (2014). Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 370(16), 1483-93.

116. Bộ Y tế Việt Nam (2013). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan vi rút C. *Ban hành kèm theo quyết định số 4817/QĐ-BYT ngày 28/11/2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế.*
117. Jensen, D.M., Krawitt E.L., Keeffe E.B., et al. (1999). Biochemical and viral response to consensus interferon (CIFN) therapy in chronic hepatitis C patients: effect of baseline viral concentration. Consensus Interferon Study Group. *Am J Gastroenterol.* 94(12), 3583-8.
118. Myers, R.P., Regimbeau C., Thevenot T., et al. (2002). Interferon for interferon naive patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* (2), CD000370.
119. Kjaergard, L.L., Krogsgaard K., and Gluud C. (2002). Ribavirin with or without alpha interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* (2), CD002234.
120. Brok, J., Gluud L.L., and Gluud C. (2005). Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* (3), CD005445.
121. McHutchison, J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., et al. (2009). Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *New England Journal of Medicine.* 361(6), 580-593.
122. Hauser, G., Awad T., Thorlund K., et al. (2014). Peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2, CD005642.
123. Rao, P., Koshy A., Philip J., et al. (2014). Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C. *World J Hepatol.* 6(7), 520-6.

124. Yang, Z., Zhuang L., Yang L., et al. (2013). Efficacy and Tolerability of Peginterferon alpha -2a and Peginterferon alpha -2b, Both plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2013, 739029.
125. Lawitz, E., Mangia A., Wyles D., et al. (2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 368(20), 1878-87.
126. Foster, G.R., Pianko S., Brown A., et al. (2015). Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology.* 149(6), 1462-70.
127. Jacobson, I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. (2014). Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 384 (9941), 403-13.
128. Scott, J., Gilles L., Fu M., et al. (2015). Simeprevir added to peginterferon and ribavirin lessens time with fatigue, depressive symptoms and functional limitations in patients with chronic hepatitis C compared with peginterferon and ribavirin: results from 1161 patients in the QUEST-1, QUEST-2 and PROMISE studies. *J Viral Hepat.* 22(8), 639-50.
129. Lawitz, E., Sulkowski M.S., Ghalib R., et al. (2014). Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet.* 384(9956), 1756-65.

130. Đinh Lý Dạ Hương (2007). Điều trị phối hợp peginterferon alfa-2a (PEGAYS) và ribavirin trong điều trị viêm gan virus C mạn tính. *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam*. II(8), 493 - 494.
131. Phạm Thị Thu Thủy, Hoàng Tấn Đạt. (2010). Thời gian điều trị tối ưu đối với bệnh nhân viêm gan siêu vi C mạn tính genotype 1. *Tạp chí gan mật Việt Nam*. 13, 15 - 22.
132. US FDA Administration (2013). Echosens' FibroScan® System. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/k123806.pdf.
133. Thurnheer, M.C., Schulz T.R., Nguyen T., et al. (2016). Regional challenges: evaluation of a hepatitis outreach programme using transient elastography (FibroScan) in Victoria. *Internal Medicine Journal*. (3), 273.
134. Yosry, A., Fouad R., Alem S.A., et al. (2016). FibroScan, APRI, FIB4, and GUCI: Role in prediction of fibrosis and response to therapy in Egyptian patients with HCV infection. *Arab Journal of Gastroenterology*.
135. Hezode, C., Castéra L., Roudot-Thoraval F., et al. (2011). Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 34(6), 656-63.
136. Wang, J.H., Changchien C.S., Hung C.H., et al. (2010). Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: Longitudinal study using FibroScan. *J Gastroenterol Hepatol*. 25(5), 964-9.
137. Vergniol, J., Foucher J., Castéra L., et al. (2009). Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *Journal Of Viral Hepatitis*. 16(2), 132-140.

138. Al-Hamoudi, W.K., Abdelrahman A.A., Helmy A., et al. (2015). The role of Fibroscan in predicting the presence of varices in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 27(11), 1307-12.
139. Hu, Z., Li Y., Li C., et al. (2015). Using Ultrasonic Transient Elastometry (FibroScan) to Predict Esophageal Varices in Patients with Viral Liver Cirrhosis. *Ultrasound Med Biol.* 41(6), 1530-7.
140. Saad, Y., Said M., Idris M.O., et al. (2013). Liver stiffness measurement by fibroscan predicts the presence and size of esophageal varices in egyptian patients with HCV related liver cirrhosis. *J Clin Diagn Res.* 7(10), 2253-7.
141. Castera, L., Pinzani M., and Bosch J. (2012). Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol.* 56(3), 696-703.
142. Masuzaki, R., Tateishi R., Yoshida H., et al. (2009). Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology.* 49(6), 1954-61.
143. Adler, M., Larocca L., Trovato F.M., et al. (2016). Original article: Evaluating the risk of hepatocellular carcinoma in patients with prominently elevated liver stiffness measurements by FibroScan: a multicentre study. *HPB.*
144. Nguyễn Đức Toàn, Trần Văn Hợp, Trần Ngọc Ánh (2009). Nghiên cứu chỉ số Fibroscan trong bệnh viêm gan mạn. *Tạp chí Gan Mật Việt Nam.* 7, 5 - 11.
145. Trần Ngọc Ánh, Đào Nguyên Khải. (2011). Fibroscan - Kỹ thuật mới trong chẩn đoán xơ gan và các biến chứng. *Tạp chí Nghiên cứu Y học.* 75(4), 38 - 44.

146. Đào Nguyên Khải, Trần Ngọc Ánh. (2013). Giá trị của Fibroscan và một số chỉ số huyết thanh trong tiên lượng xơ gan. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 83(3), 45 -51.
147. Nguyễn Thùy Dung, Bùi Vũ Huy. (2014). Đánh giá giá trị của chỉ số APRI Fbibroscan ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính. *Truyền Nhiễm Việt Nam*. 1(5), 5.
148. Liem, L.T. (2013). Liver Stiffness Values Measured by Virtual Touch ARFI in Comparison to Fibroscan TE: A Vietnamese Experience. *European Society of Radiology*. p. 14.
149. Nguyen Truong, T., Laureillard D., Lacombe K., et al. (2016). High Proportion of HIV-HCV Coinfected Patients with Advanced Liver Fibrosis Requiring Hepatitis C Treatment in Haiphong, Northern Vietnam (ANRS 12262). *PLoS One*. 11(5), e0153744.
150. Koh, C., Heller T., Haynes-Williams V., et al. (2013). Long-term outcome of chronic hepatitis C after sustained virological response to interferon-based therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 37(9), 887-94.
151. Bedossa, P. and Poynard T. (1996). An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 24(2), 289-93.
152. Bộ Y Tế (2001). *Các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90 - thế kỷ XX*. Nhà Xuất bản Y học: Hà Nội.
153. Poynard, T., McHutchison J., Manns M., et al. (2002). Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 122(5), 1303-13.
154. Hernández-Orallo, J. (2013). ROC curves for regression. *Pattern Recognition*. 46(12), 3395-3411.

155. Poon, W.-Y., Qiu S.-F., and Tang M.-L. (2015). Confidence interval construction for the Youden index based on partially validated series. *Computational Statistics & Data Analysis*. 84, 116-134.
156. Baha, W., Foulous A., Dersi N., et al. (2013). Prevalence and risk factors of hepatitis B and C virus infections among the general population and blood donors in Morocco. *BMC Public Health*. 13, 50.
157. Terrault, N.A., Dodge J.L., Murphy E.L., et al. (2013). Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 57(3), 881-9.
158. Clatts, M.C., Colon-Lopez V., Giang le M., et al. (2010). Prevalence and incidence of HCV infection among Vietnam heroin users with recent onset of injection. *J Urban Health*. 87(2), 278-91.
159. Viet, L., Lan N.T., Ty P.X., et al. (2012). Prevalence of hepatitis B & hepatitis C virus infections in potential blood donors in rural Vietnam. *Indian J Med Res*. 136(1), 74-81.
160. Pagliaro, L., Peri V., Linea C., et al. (1999). Natural history of chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 31(1), 28-44.
161. Bellentani, S., Pozzato G., Saccoccio G., et al. (1999). Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut*. 44(6), 874-880.
162. Poynard, T., Ratziu V., Charlotte F., et al. (2001). Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol*. 34(5), 730-9.
163. Consultation, W.E. (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 363(9403), 157-63.

164. Quan, V.M., Go V.F., Nam le V., et al. (2009). Risks for HIV, HBV, and HCV infections among male injection drug users in northern Vietnam: a case-control study. *AIDS Care*. 21(1), 7-16.
165. Nguyen, V.T.T., McLaws M.-L., and Dore G.J. (2007). Prevalence and risk factors for hepatitis C infection in rural north Vietnam. *Hepatology International*. 1(3), 387-393.
166. Cornberg, M., Razavi H.A., Alberti A., et al. (2011). A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int*. 31 Suppl 2, 30-60.
167. Terrault, N.A. (2002). Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*. 36(5 Suppl 1), S99-105.
168. Wandeler, G., Gsponer T., Bregenzer A., et al. (2012). Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis*. 55(10), 1408-16.
169. Lauer, G.M. and Walker B.D. (2001). Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 345(1), 41-52.
170. Seeff, L.B. (2002). Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 36(5 Suppl 1), S35-46.
171. Poynard, T., Cacoub P., Ratziu V., et al. (2002). Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 9(4), 295-303.
172. Crowe, J., Doyle C., Fielding J.F., et al. (1995). Presentation of hepatitis C in a unique uniform cohort 17 years from inoculation. *Gastroenterology*. 108(4, Supplement 3), A1054.
173. Craxi, A., Laffi G., and Zignego A.L. (2008). Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease. *Mol Aspects Med*. 29(1-2), 85-95.
174. Sene, D., Saadoun D., Limal N., et al. (2007). [Update in Hepatitis C virus associated extrahepatic manifestations]. *Rev Med Interne*. 28(6), 388-93.

175. Cacoub, P., Gragnani L., Comarmond C., et al. (2014). Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis.* 46 Suppl 5, S165-73.
176. Chou, R., Cottrell E.B., Wasson N., et al. (2013). Screening for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 158(2), 101-8.
177. Yu, M.L. and Chuang W.L. (2009). Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J Gastroenterol Hepatol.* 24(3), 336-45.
178. Huy, B.V., Vernavong K., and Kinh N.V. (2014). HBV and HCV Coinfection among HIV/AIDS Patients in the National Hospital of Tropical Diseases, Vietnam. *AIDS Res Treat.* 2014, 581021.
179. Tran, H.T., Ushijima H., Quang V.X., et al. (2003). Prevalence of hepatitis virus types B through E and genotypic distribution of HBV and HCV in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Hepatol Res.* 26(4), 275-280.
180. Pham, D.A., Leuangwutiwong P., Jittmittraphap A., et al. (2009). High prevalence of Hepatitis C virus genotype 6 in Vietnam. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 27(2-3), 153-60.
181. Tong, M.J., el-Farra N.S., Reikes A.R., et al. (1995). Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med.* 332(22), 1463-6.
182. Seeff, L.B., Hollinger F.B., Alter H.J., et al. (2001). Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology.* 33(2), 455-63.
183. Zignego, A.L., Ferri C., Pileri S.A., et al. (2007). Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis.* 39(1), 2-17.

184. Rosenthal, E. and Cacoub P. (2015). Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. *Lupus*. 24(4-5), 469-82.
185. Đinh Lý Dạ Hương. (2004). Đánh giá hiệu quả điều trị phối hợp Interferon alfa-2b + Ribavirin trong điều trị viêm gan siêu vi C mãn tính. *Tạp chí Thông Tin Y Dược Bộ Y Tế. Số chuyên đề gan mật*. p. 27 - 29.
186. Wang, M., Zheng W., Zhang H., et al. (2014). [Short-term curative effect of ribavirin combination therapy with pegylated interferon alfa-2a vs. interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 22(4), 255-9.
187. AASLD - IDSA (2014). Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: <http://hcvguidelines.org/full-report-view>. Accessed July 16, 2014.
188. Nguyen, N.H., VuTien P., Garcia R.T., et al. (2010). Response to pegylated interferon and ribavirin in Asian American patients with chronic hepatitis C genotypes 1 vs 2/3 vs 6. *J Viral Hepat*. 17(10), 691-7.
189. Liu, C.H., Liu C.J., Lin C.L., et al. (2008). Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 47(10), 1260-9.
190. Aziz, H., Gil M.L., Waheed Y., et al. (2011). Evaluation of prognostic factors for Peg Interferon alfa-2b plus ribavirin treatment on HCV infected patients in Pakistan. *Infection, Genetics and Evolution*. 11(3), 640-645.
191. Sandoval-Ramirez, J.L., Mata-Marin J.A., Huerta Garcia G., et al. (2015). Responses to peginterferon alfa-2a vs alfa-2b plus ribavirin in a Mexican population with chronic hepatitis C. *J Infect Dev Ctries*. 9(3), 267-73.

192. Berak, H., Laskus T., Kołakowska-Rządźka A., et al. (2014). Peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b combined with ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C: Results of a prospective single-centre study. *Advances in Medical Sciences*. 59(2), 261-265.
193. Zheng, H., Li M., Chi B., et al. (2015). IL28B rs12980275 variant as a predictor of sustained virologic response to pegylated-interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 39(5), 576-583.
194. D'Ambrosio, R., Aghemo A., Rumi M.G., et al. (2012). A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*. 56(2), 532-43.
195. Ellis, E.L. and Mann D.A. (2012). Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol*. 56(5), 1171-80.
196. Lee, Y.A. and Friedman S.L. (2014). Reversal, maintenance or progression: what happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? *Antiviral Res*. 107, 23-30.
197. Poynard, T., McHutchison J., Manns M., et al. (2002). Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 122(5), 1303-1313.
198. Camma, C., Di Bona D., Schepis F., et al. (2004). Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology*. 39(2), 333-42.
199. Vukobrat-Bijedic, Z., Husic-Selimovic A., Mehinovic L., et al. (2014). Analysis of effect of antiviral therapy on regression of liver fibrosis in patient with HCV infection. *Mater Sociomed*. 26(3), 172-6.

200. Goodman, Z.D., Becker R.L., Jr., Pockros P.J., et al. (2007). Progression of fibrosis in advanced chronic hepatitis C: evaluation by morphometric image analysis. *Hepatology*. 45(4), 886-94.
201. Poynard, T., Moussalli J., Munteanu M., et al. (2013). Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 59, 675-683.
202. Maylin, S., Martinot–Peignoux M., Moucari R., et al. (2008). Eradication of Hepatitis C Virus in Patients Successfully Treated for Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 135(3), 821-829.
203. Fried, M.W., Hadziyannis S.J., Shiffman M.L., et al. (2011). Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 55(1), 69-75.
204. Regev, A., Berho M., Jeffers L.J., et al. (2002). Original contribution: Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 97, 2614-2618.
205. Amarapurkar, D. and Amarapurkar A. (2015). Indications of Liver Biopsy in the Era of Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 5(4), 314-319.
206. Ogawa, E., Furusyo N., Toyoda K., et al. (2009). The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Research*. 83(2), 127-134.
207. Martinez, S.M., Foucher J., Combis J.M., et al. (2012). Longitudinal liver stiffness assessment in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *PLoS One*. 7(10), e47715.

208. Arena, U., Vizzutti F., Corti G., et al. (2008). Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 47(2), 380-4.
209. Russo, M.W. and Fried M.W. (2003). Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 124(6), 1711-1719.
210. Kumar, K.S., Russo M.W., Borczuk A.C., et al. (2002). Significant pulmonary toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 97(9), 2432-40.
211. Jain, K., Lam W.C., Waheeb S., et al. (2001). Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin. *Br J Ophthalmol*. 85(10), 1171-3.
212. Olariu, M., Olariu C., and Olteanu D. (2010). Thrombocytopenia in chronic hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis*. 19(4), 381-385.
213. Carella, C., Mazziotti G., Amato G., et al. (2004). Interferon- α -related thyroid disease: Pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects (English). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 89(8), 3656-3661.
214. Hwang, Y., Kim W., Kwon S.Y., et al. (2015). Incidence of and risk factors for thyroid dysfunction during peginterferon alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *Korean J Intern Med*. 30(6), 792-800.
215. Hayashi, N. and Takehara T. (2006). Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J Gastroenterol*. 41(1), 17-27.
216. Kondo, C., Atsukawa M., Tsubota A., et al. (2012). An open-label randomized controlled study of pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with versus without fluvastatin. *J Viral Hepat*. 19(9), 615-22.

217. Frei, P., Leucht A.-K., Held U., et al. (2014). Elderly age is not a negative predictive factor for virological response to therapy with pegylated interferon-[alpha] and ribavirin in chronic hepatitis C virus patients. *Liver International*. (4), 551.
218. Yang, Z., Lu Y., Xu Q., et al. (2016). Virologic responses and tolerance of peginterferon alfa plus ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection in different age categories. *Niger J Clin Pract*. 19(1), 133-9.
219. Di Marco, V., Covolo L., Calvaruso V., et al. (2013). Who is more likely to respond to dual treatment with pegylated-interferon and ribavirin for chronic hepatitis C? A gender-oriented analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 20(11), 790-800.
220. Manns, M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., et al. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 358(9286), 958-65.
221. Mizuta, T., Kawaguchi Y., Eguchi Y., et al. (2010). Whole-body insulin sensitivity index is a highly specific predictive marker for virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high viral load. *Dig Dis Sci*. 55(1), 183-9.
222. Eslam, M., Aparcero R., Kawaguchi T., et al. (2011). Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 34(3), 297.
223. Ferenci, P. (2012). Response guided therapy in patients with chronic hepatitis C - yesterday, today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 26(4), 463-9.

224. Jensen, D.M., Morgan T.R., Marcellin P., et al. (2006). Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*. 43(5), 954-60.
225. Yu, M.L., Dai C.Y., Huang J.F., et al. (2008). Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology*. 47(6), 1884-93.
226. Kim, Y.J., Jang B.K., Kim E.S., et al. (2012). Rapid normalization of alanine aminotransferase predicts viral response during combined peginterferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C patients. *Korean J Hepatol*. 18(1), 41-7.
227. Dogan, U.B., Akin M.S., and Yalaki S. (2013). Alanine aminotransferase normalization at week 8 predicts viral response during hepatitis C treatment. *World J Gastroenterol*. 19(46), 8678-86.
228. Guido, M., Mangia A., and Faa G. (2011). Chronic viral hepatitis: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. 43, Supplement 4, S331-S343.
229. Morgan, T.R., Ghany M.G., Kim H.Y., et al. (2010). Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 52(3), 833-44.
230. Veldt, B.J., Heathcote E.J., Wedemeyer H., et al. (2007). Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 147(10), 677-84.
231. Shiffman, M.L., Morishima C., Dienstag J.L., et al. (2009). Effect of HCV RNA suppression during peginterferon alfa-2a maintenance therapy on clinical outcomes in the HALT-C trial. *Gastroenterology*. 137(6), 1986-94.

232. Dyal, H.K., Aguilar M., Bhuket T., et al. (2015). Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 60(9), 2813-24.
233. Cross, T.J., Quaglia A., Hughes S., et al. (2009). The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat.* 16(7), 492-9.
234. Castera, L., Hezode C., Roudot-Thoraval F., et al. (2003). Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut.* 52(2), 288-92.
235. Deuffic-Burban, S., Poynard T., and Valleron A.J. (2002). Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. *J Viral Hepat.* 9(2), 114-22.
236. Kirk, G.D., Mehta S.H., Astemborski J., et al. (2013). HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 158(9), 658-66.
237. Oliveira, A.C., Bortotti A.C., Nunes N.N., et al. (2014). Association between age at diagnosis and degree of liver injury in hepatitis C. *Braz J Infect Dis.* 18(5), 507-11.
238. Rueger, S., Bochud P.Y., Dufour J.F., et al. (2015). Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut.* 64(10), 1605-15.
239. Li, J.F., Liu S., Ren F., et al. (2014). Fibrosis progression in interferon treatment-naïve Chinese plasma donors with chronic hepatitis C for 20 years: a cohort study. *Int J Infect Dis.* 27, 49-53.

240. Di Martino, V., Lebray P., Myers R.P., et al. (2004). Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology*. 40(6), 1426-33.
241. Thein, H.H., Yi Q., Dore G.J., et al. (2008). Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 48(2), 418-31.
242. Wiese, M., Fischer J., Lobermann M., et al. (2014). Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection. *Hepatology*. 59(1), 49-57.
243. Lim, J.K., Tate J.P., Fultz S.L., et al. (2014). Relationship between alcohol use categories and noninvasive markers of advanced hepatic fibrosis in HIV-infected, chronic hepatitis C virus-infected, and uninfected patients. *Clin Infect Dis*. 58(10), 1449-58.
244. Poynard, T., Bedossa P., and Opolon P. (1997). Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 349(9055), 825-32.
245. Stepanova, M., Aquino R., Alsheddi A., et al. (2010). Clinical predictors of fibrosis in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 31(10), 1085-94.
246. Hourigan, L.F., Macdonald G.A., Purdie D., et al. (1999). Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*. 29(4), 1215-9.
247. Binh, T.Q., Phuong P.T., Nhung B.T., et al. (2014). Metabolic syndrome among a middle-aged population in the Red River Delta region of Vietnam. *BMC Endocr Disord*. 14, 77.

248. Terrault, N.A., Im K., Boylan R., et al. (2008). Fibrosis progression in African Americans and Caucasian Americans with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 6(12), 1403-11.
249. Bochud, P.Y., Cai T., Overbeck K., et al. (2009). Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 51(4), 655-66.
250. Probst, A., Dang T., Bochud M., et al. (2011). Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression--a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 18(11), 745-59.
251. Bruno, S., Crosignani A., Maisonneuve P., et al. (2007). Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology.* 46(5), 1350-6.
252. Maylin, S., Laouénan C., Martinot-Peignoux M., et al. (2012). Role of hepatic HCV-RNA level on the severity of chronic hepatitis C and response to antiviral therapy. *Journal of Clinical Virology.* 53(1), 43-47.
253. Morishima, C., Shiffman M.L., Dienstag J.L., et al. (2012). Reduction in Hepatic Inflammation Is Associated With Less Fibrosis Progression and Fewer Clinical Outcomes in Advanced Hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 107(9), 1388-98.
254. Lu Quốc Hùng, Trần Việt Tú. (2015). Nghiên cứu mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest của các giai đoạn xơ gan. *Y học Việt Nam.* 1, 124 - 129.
255. Stasi, C., Arena U., Zignego A.L., et al. (2013). Longitudinal assessment of liver stiffness in patients undergoing antiviral treatment for hepatitis C. *Dig Liver Dis.* 45(10), 840-3.

256. Castera, L., Foucher J., Bernard P.H., et al. (2010). Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 51(3), 828-35.
257. Kumagai, E., Korenaga K., Korenaga M., et al. (2016). Appropriate use of virtual touch quantification and FibroScan® M and XL probes according to the skin capsular distance. *Journal of Gastroenterology*. 51(5), 496-505.
258. Sasso, M., Audiere S., Kemgang A., et al. (2016). Liver Steatosis Assessed by Controlled Attenuation Parameter (CAP) Measured with the XL Probe of the FibroScan: A Pilot Study Assessing Diagnostic Accuracy. *Ultrasound Med Biol*. 42(1), 92-103.
259. Crespo, G., Fernández-Varo G., Mariño Z., et al. (2012). ARFI, FibroScan®, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: A prospective study. *Journal of Hepatology*. 57(2), 281-287.
260. Poynard, T., de Ledinghen V., Zarski J.-P., et al. (2011). FibroTest® and Fibroscan® performances revisited in patients with chronic hepatitis C. Impact of the spectrum effect and the applicability rate. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 35(11), 720-730.
261. Wong, G.L., Wong V.W., Chim A.M., et al. (2011). Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol*. 26(2), 300-5.
262. Das, K., Sarkar R., Ahmed S.M., et al. (2012). "Normal" liver stiffness measure (LSM) values are higher in both lean and obese individuals: a population-based study from a developing country. *Hepatology*. 55(2), 584-93.

263. Lu Quốc Hùng, Trần Việt Tú. (2015). Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm của Fibroscan trong xơ gan. *Y học Việt Nam*. 436(1), 56 - 62.
264. Bureau, C., Metivier S., Peron J.M., et al. (2008). Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 27(12), 1261-8.
265. El Saadany, S., Soliman H., Ziada D.H., et al. (2016). Fibroscan versus liver biopsy in the evaluation of response among the Egyptian HCV infected patients to treatment. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 47(1), 1-7.
266. Vizzutti, F., Arena U., Romanelli R.G., et al. (2007). Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 45(5), 1290-7.
267. Wong, G.L., Wong V.W., Choi P.C., et al. (2009). Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 24(6), 1002-7.
268. Sagir, A., Erhardt A., Schmitt M., et al. (2008). Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology*. 47(2), 592-5.
269. Millonig, G., Reimann F.M., Friedrich S., et al. (2008). Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology*. 48(5), 1718-23.
270. Trifan, A., Sfarti C., Cojocariu C., et al. (2011). Increased liver stiffness in extrahepatic cholestasis caused by choledocholithiasis. *Hepat Mon*. 11(5), 372-5.

Phụ lục 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Mã BA.....

Số BA:.....

I. HÀNH CHÍNH

Họ và tên :..... Tuổi:.....Giới: Nam Nữ

Địa chỉ:.....

Nghề nghiệp:.....Điện thoại:

Ngày bắt đầu điều trị:...../...../.....;

II. TIỀN SỬ

2.1. Anti-HCV dương tính , từ khi nào...../...../.....

2.2. Ước tính thời gian nhiễm HCV:năm

2.3. Đường lây HCV (có thể)

Sử dụng ma túy TM (IDU)	<input type="checkbox"/>	Quan hệ TD không an toàn	<input type="checkbox"/>
Truyền máu	<input type="checkbox"/>	Phẫu thuật	<input type="checkbox"/>
Lây truyền mẹ con	<input type="checkbox"/>	Xăm trổ	<input type="checkbox"/>
Không rõ :	<input type="checkbox"/>		

2.4. Bệnh mạn tính khác

Có không

Nếu có, cụ thể

2.5. Uống rượu: Có nếu có, số lượng/ngày, không

III. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

3.1. Ribavirin + PegIntrol 100 µg

3.2. Ribavirin + PegIntrol 80 µg

3.3. Ribavirin + PegIntrol 50 µg

3.4. Thời gian điều trị: 24 tuần 48 tuần khác , cụ thể

IV. LÂM SÀNG

Chỉ số NC	Bắt đầu điều trị	Tuần 4	Tuần 12	Tuần 24	Tuần 48
Cân nặng (Kg)					
Chiều cao (cm)					
Mệt mỏi, chán ăn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Đau hạ sườn phải	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vàng da, vàng mắt					
- Không	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Nhẹ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Trung bình	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Nặng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Phù					
- Không	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Nhẹ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Trung bình	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Nặng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Xuất huyết dưới da					
- Không	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Nhẹ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Trung bình	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Nặng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gan to cm dưới bờ sườn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lách to cm dưới bờ sườn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuần hoàn bàng hệ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Viêm TM ngoại vi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mày đay	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sốt Nhiệt độ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Đau khớp Vị trí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thời điểm xuất hiện
Viêm nhiễm tại điểm tiêm Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Chỉ số NC	Bắt đầu điều trị	Tuần 4	Tuần 12	Tuần 24	Tuần 48
Đau đầu Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mệt mỏi có ý nghĩa Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Run chân tay Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H/C giả cúm Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Suy nhược Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gầy sút cân Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Buồn nôn Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nôn Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Khô miệng Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chán ăn Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ỉa chảy Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Đau bụng Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Chỉ số NC	Bắt đầu điều trị	Tuần 4	Tuần 12	Tuần 24	Tuần 48
Chóng mặt Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mất ngủ Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kích thích Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trầm cảm Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mất tập trung Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rối loạn cảm xúc Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rụng tóc Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ngứa Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Khô da Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Phát ban Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ho Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Khó thở Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Đau cơ, đau hệ vận động Ngày xuất hiện	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Giảm ham muốn TD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

V. CẬN LÂM SÀNG

Chỉ số NC	Bắt đầu điều trị	Tuần 4	Tuần 12	Tuần 24	Tuần 48
ALT (U/L)					
AST (U/L)					
GGT (U/L)					
Ure (mmol/L)					
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)					
Glucose (mmol/L)					
Bilirubin TP (mcmol/L)					
Bilirubin TT (mcmol/L)					
Bilirubin GT (mcmol/L)					
Protein huyết tương (g/L)					
Albumin huyết tương (g/L)					
Tỷ lệ A/G					
Tỷ lệ PT (%)					
INR					
Hồng cầu ($\times 10^{12}/\text{L}$)					
HGB (g/L)					
Hematocrit (%)					
Tiểu cầu ($\times 10^9/\text{L}$)					
Bạch cầu ($\times 10^9/\text{L}$)					
BC ĐNNT (%)					
TSH (ng/L)					
FT3 (ng/L)					
FT4 (pg/L)					
Kiểu gen HCV (1-6)					
AFP (ng/L)					
Nước tiểu					

Kết quả tải lượng virus

	Trước ĐT	Tuần 4	Tuần 12	Tuần 24	Tuần 48	24 tuần sau ĐT
HCV-RNA (U/L)						

VI. KẾT QUẢ MÔ BỆNH HỌC

Chỉ số NC	Trước điều trị	Sau điều trị
Fibroscan gan		
KPa
Độ F	F0 <input type="checkbox"/> F1 <input type="checkbox"/> F2 <input type="checkbox"/> F3 <input type="checkbox"/> F4 <input type="checkbox"/>	F0 <input type="checkbox"/> F1 <input type="checkbox"/> F2 <input type="checkbox"/> F3 <input type="checkbox"/> F4 <input type="checkbox"/>
Sinh thiết gan		
Độ hoạt động	A1 <input type="checkbox"/> A2 <input type="checkbox"/> A3 <input type="checkbox"/>	A1 <input type="checkbox"/> A2 <input type="checkbox"/> A3 <input type="checkbox"/>
Mức độ xơ hóa	F0 <input type="checkbox"/> F1 <input type="checkbox"/> F2 <input type="checkbox"/> F3 <input type="checkbox"/> F4 <input type="checkbox"/>	F0 <input type="checkbox"/> F1 <input type="checkbox"/> F2 <input type="checkbox"/> F3 <input type="checkbox"/> F4 <input type="checkbox"/>

Xử trí tác dụng phụ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Phụ lục 2

PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Hà Nội ngàytháng năm 20..

Mã số:

Tên đề tài:

Đánh giá kết quả điều trị của peginterferon alpha-2b kết hợp ribavirin ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính và giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan

Đây là nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh Viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương nhằm thu thập các thông tin liên quan đến tình trạng viêm gan virus C và tiến triển của bệnh này bằng theo dõi triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm.

Việc tham gia nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện. Trong quá trình thăm khám, phỏng vấn, việc anh/chị trả lời chính xác là vô cùng quan trọng đối với nghiên cứu. Vì vậy chúng tôi mong muốn anh/chị sẽ hợp tác và giúp chúng tôi có được những thông tin chính xác nhất.

Trong quá trình theo dõi, anh/chị sẽ được chỉ định tiến hành xét nghiệm sinh thiết gan. Đây là một xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán chính xác nguyên nhân gây bệnh, giai đoạn tiến triển và tiên lượng bệnh. Khi tiến hành sinh thiết anh/chị có thể bị đau, chúng tôi sẽ điều trị cho anh/chị bằng các thuốc giảm đau.

Để đảm bảo tính riêng tư, toàn bộ các thông tin anh/chị cung cấp sẽ được chúng tôi tổng hợp cùng với các thông tin thu thập từ các anh/chị khác và hoàn toàn được bảo mật.

Trong quá trình nghiên cứu, nếu không muốn, anh/chị có thể từ chối và có quyền rút ra khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào. Khi đó mọi thông tin về anh/chị sẽ không được sử dụng.

Mọi câu hỏi liên quan đến nghiên cứu này xin liên hệ với:

Nghiên cứu viên: Ngô Anh Thế, điện thoại: 0902210218,

Email: anhthe07@gmail.com

Anh/chị có đồng ý tham gia nghiên cứu này không? có , không

Tên và chữ ký người nghiên cứu Tên và chữ ký người tham gia nghiên cứu

Phụ lục 3

PHIẾU ĐỒNG Ý SINH THIẾT GAN

Hà Nội ngàytháng năm 20..

Mã số: **Lần sinh thiết thứ:** 1 , 2

Tên đề tài:

Đánh giá kết quả điều trị của peginterferon alpha-2b kết hợp ribavirin ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính và giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan

Đây là nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh Viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương nhằm thu thập các thông tin liên quan đến tình trạng viêm gan virus C và tiến triển của bệnh này bằng theo dõi triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm sinh thiết gan.

Anh/chị sẽ được tiến hành xét nghiệm sinh thiết gan. Đây là một xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán chính xác nguyên nhân gây bệnh, giai đoạn tiến triển và tiên lượng bệnh VGVRCMT. Khi tiến hành sinh thiết anh/chị có thể bị đau, chúng tôi sẽ điều trị cho anh/chị bằng các thuốc giảm đau.

Việc đồng ý sinh thiết gan là hoàn toàn tự nguyện. Trong quá trình sinh thiết gan có thể có một số dấu hiệu khó chịu như đau, chảy máu, phải nằm nghỉ ngơi tại chỗ trong vòng 6h. Vì vậy chúng tôi mong muốn anh/chị sẽ hợp tác và thông báo ngay cho chúng tôi khi có bất kỳ dấu hiệu bất thường nào.

Để đảm bảo tính riêng tư, toàn bộ các thông tin anh/chị cung cấp sẽ được chúng tôi tổng hợp cùng với các thông tin thu thập từ các anh/chị khác và hoàn toàn được bảo mật.

Anh/chị có thể từ chối và có quyền từ chối sinh thiết bất cứ khi nào. Khi đó mọi thông tin về anh/chị sẽ không được sử dụng.

Mọi câu hỏi liên quan đến nghiên cứu này xin liên hệ với:

Nghiên cứu viên: Ngô Anh Thế, điện thoại: 0902210218,

Email: anhthe07@gmail.com

Anh/chị có đồng ý sinh thiết gan không? có , không

Tên và chữ ký người nghiên cứu **Tên và chữ ký người tham gia nghiên cứu**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGÔ ANH THẾ

SINH GIỚI KẾT QUẢ SIÊU TRĐ CẢ
PEGINTERFERON ALPHA - 2b KẾT HẬP
RIBAVIRIN Ề BỆNH NHẬN VIÊM GAN
VIRUS C M¹N TÍNH
VỤ GIỚI TRĐ CẢ FIBROSCAN TRONG
CHÈN SỐ N XỨ HẢ GAN

Chuyên ngành: Truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới

Mã số : 62720153

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Bùi Vũ Huy

2. PGS.TS. Trịnh Thị Ngọc

HÀ NỘI - 2017

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đối với PGS.TS. Bùi Vũ Huy, PGS.TS. Trịnh Thị Ngọc - các thầy đã trực tiếp hướng dẫn, tận tâm giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn PGS.TS. Nguyễn Văn Kính – Giám đốc Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, Trưởng Bộ môn Truyền nhiễm Trường Đại học Y Hà Nội -Thầy đã chỉ bảo và giúp đỡ cho tôi những kinh nghiệm trong nghiên cứu lâm sàng.

Tôi xin trân trọng cảm ơn PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng, Ths Vũ Thị Nhung, Trung tâm Giải Phẫu bệnh, Bệnh Viện Bạch Mai đã giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu, thu thập số liệu và cung cấp hình ảnh mô bệnh học.

Tôi xin chân thành cảm ơn Phòng Đào tạo sau đại học, Bộ môn Truyền nhiễm -Trường Đại học Y Hà Nội đã quan tâm giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các thầy trong Hội đồng bảo vệ cấp Bộ môn, cấp Trường đã góp ý cho tôi nhiều ý kiến sâu sắc và quý báu để luận án được hoàn thiện.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến Đảng Ủy, Ban Giám đốc, toàn thể cán bộ, nhân viên khoa Truyền nhiễm - Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp đã nhiệt tình tạo điều kiện giúp đỡ cho tôi trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời tri ân trân trọng nhất tới Thầy Ngô Việt Hùng và Cô Bùi Bích Thủy, những người thầy đã đặt những viên gạch đầu tiên trên con đường học tập nghiên cứu. Tôi luôn ghi nhớ câu nói của Thầy: “Học trò không bao giờ bằng Thầy, nhưng nếu cố gắng học trò sẽ đi trên con đường mà Thầy đã đi”.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ths Nguyễn Ngọc Phúc và toàn thể nhân viên khoa Viêm Gan Bệnh viện Bệnh nhiệt đới đã tạo mọi điều tốt nhất để tôi có thể hoàn thiện nghiên cứu này.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ths Phạm Thị Hạnh Phúc và toàn thể nhân viên khoa Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp đã quan tâm giúp đỡ, tạo điều kiện tốt nhất để tôi có thể hoàn thành công việc học tập, nghiên cứu.

Tôi xin cảm ơn các anh chị đồng nghiệp, bạn bè và những bệnh nhân trong nghiên cứu đã hợp tác và giúp đỡ cho tôi trong quá trình nghiên cứu.

Nhân dịp này, xin được bày tỏ lòng yêu thương và kính trọng sâu sắc tới Bố Mẹ-những người đã có công sinh thành và dạy dỗ. Cảm ơn vợ và các con yêu quý-nguồn động viên tinh thần lớn nhất giúp tôi hoàn thành nhiệm vụ học tập và nghiên cứu.

Luận án được hoàn thành trong sự thương yêu khích lệ của gia đình, các anh chị em. Tôi xin phép được coi luận án này như một món quà tinh thần tặng những người thân yêu của gia đình, các Thầy Cô giáo, đồng nghiệp và bạn bè.

Tác giả luận án

Ngô Anh Thế

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Ngô Anh Thế, nghiên cứu sinh khóa 30, chuyên ngành Truyền nhiễm và bệnh nhiệt đới, Trường Đại Học Y Hà Nội, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Bùi Vũ Huy và PGS.TS. Trịnh Thị Ngọc.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu cho phép lấy số liệu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về những cam kết này.

Tác giả luận án

Ngô Anh Thế

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases (Hiệp Hội gan mật Hoa Kỳ)
ADN	A xít De-o-ô-xy-ri-bô-nu-clê-ích
AFP	Alfa fetus protein
ALT	Alanine aminotransferase
APRI	Aspartate aminotransferase – to – platelet ratio index (chỉ số APRI)
AUROC	Diện tích dưới đường cong (Area Under the ROC curves)
RNA	A xít Ri-bô-nu-clê-ích
AST	Aspartate aminotransferase
BMI	Body mass index (Chỉ số khối cơ thể)
BVBNĐTU	Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương
DAA	Direct acting antivirals (Thuốc kháng virus tác động trực tiếp)
ĐƯVR	Đáp ứng virus
ĐƯVRBV	Đáp ứng virus bền vững
ĐƯVRM	Đáp ứng virus muộn
ĐƯVRN	Đáp ứng virus nhanh
ĐƯVRS	Đáp ứng virus sớm
EASL	European Association for the Study of the Liver (Hiệp Hội gan mật châu Âu)
Hb	Hemoglobin (huyết cầu tố)
HBV	Hepatitis B Virus (Virus viêm gan B)
HCC	Hepatocellular Carcinoma (Ung thư nguyên phát tế bào gan)

HIV	Human immunodeficiency virus (Virus gây suy giảm miễn dịch ở người)
IFN	Interferon
INR	International normal ratio
NS	Non Structure (Không cấu trúc)
PegIFN alfa	Peginterferon alfa
PegIFN alfa-2b + RBV	Peginterferon alfa-2b kết hợp ribavirin
RBV	Ribavirin
RT-PCR	Real time Polymerase Chain Reaction (Phản ứng khuếch đại gen thời thực)
SLBC	Số lượng bạch cầu
SLBCTT	Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính
SLHC	Số lượng hồng cầu
SLTC	Số lượng tiểu cầu
TLVR	Tải lượng virus
$\bar{X} \pm SD$	Trung bình \pm độ lệch chuẩn
UI	Unit Internationale (Đơn vị Quốc tế)
VGVRMT	Viêm gan virus C mạn tính
HCV	Virus viêm gan C
TCYTTG	Tổ chức y tế Thế giới (World Health Organisation)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Lịch sử bệnh viêm gan virus C mạn tính	3
1.2. Tình hình dịch tễ học viêm gan virus C	3
1.3. Đường lây truyền	4
1.4. Đặc điểm virus học	5
1.4.1. Cấu trúc virus viêm gan C	5
1.4.2. Cấu trúc bộ gen của virus viêm gan C	5
1.4.3. Sự nhân lên của virus viêm gan C	7
1.4.4. Các kiểu gen của virus viêm gan C	8
1.5. Sinh bệnh học viêm gan virus C	9
1.5.1. Cơ chế gây tổn thương tế bào gan	9
1.5.2. Sự hình thành xơ hóa gan	10
1.6. Chẩn đoán viêm gan virus C	12
1.6.1. Lâm sàng	12
1.6.2. Cận lâm sàng	14
1.7. Điều trị VGVRCMT	22
1.7.1. Mục tiêu điều trị	22
1.7.2. Chỉ định điều trị	22
1.7.3. Các thuốc điều trị VGVRCMT	23
1.7.4. Phác đồ điều trị	28
1.7.5. Đánh giá hiệu quả điều trị	29
1.7.6. Các tác dụng không mong muốn	31
1.8. Tình hình nghiên cứu về VGVRCMT trên Thế giới và Việt Nam	32
1.8.1. Một số nghiên cứu về điều trị VGVRCMT trên Thế giới	32
1.8.2. Tình hình nghiên cứu về điều trị VGVRCMT tại Việt Nam	34
1.8.3. Tình hình nghiên cứu về Fibroscan trên Thế giới và Việt Nam	35

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu	39
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	39
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	40
2.3. Phương pháp nghiên cứu	41
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu	42
2.3.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu	42
2.3.3. Phương pháp tiến hành	42
2.4. Các kỹ thuật cận lâm sàng được áp dụng trong nghiên cứu	48
2.4.1. Xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu, virus	48
2.4.2. Sinh thiết gan	49
2.4.3. Xác định mức độ xơ hóa gan bằng Fibroscan	54
2.5. Các tiêu chuẩn đánh giá	54
2.5.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán VGVRCMT	54
2.5.2. Tiêu chuẩn đánh giá xét nghiệm huyết học và sinh hóa	55
2.5.3. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng virus	56
2.5.4. Một số tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị khác	56
2.6. Thu thập và xử lý số liệu	57
2.7. Đạo đức nghiên cứu	59
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60
3.1. Một số đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	60
3.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học	60
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân VGVRCMT trước điều trị	62
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân VGVRCMT trước điều trị	63
3.2. Kết quả điều trị VGVRCMT bằng phác đồ peginterferon alfa -2b phối hợp ribavirin	66
3.2.1. Kết quả điều trị về lâm sàng	67
3.2.2. Kết quả điều trị về xét nghiệm	68

3.2.3. Các tác dụng không mong muốn	76
3.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.	79
3.3. Kết quả nghiên cứu giá trị của Fibroscan so sánh với mô bệnh học ở bệnh nhân VGVRCMT.....	82
3.3.1. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học	82
3.3.2. Kết quả nghiên cứu về giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT.....	89
Chương 4: BÀN LUẬN	95
4.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu.....	95
4.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học.....	95
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....	97
4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng	97
4.2. Kết quả điều trị VGVRCMT bằng phác đồ peginterferon alfa – 2b phối hợp ribavirin.....	98
4.2.1. Kết quả điều trị về lâm sàng	99
4.2.2. Kết quả điều trị về xét nghiệm.....	101
4.2.3. Các tác dụng không mong muốn	110
4.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị	113
4.3. Kết quả nghiên cứu giá trị của Fibroscan so sánh với mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính.....	117
4.3.1. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học	117
4.3.2. Giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT.....	124
KẾT LUẬN	133
KIẾN NGHỊ	135
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Một số chỉ số đánh giá mức độ xơ hóa gan.....	20
Bảng 1.2:	Phân loại đáp ứng virus	30
Bảng 1.3:	Các tác dụng không mong muốn của peginterferon + ribavirin	31
Bảng 2.1:	Thời điểm, các chỉ số đánh giá kết quả nghiên cứu và tác dụng không mong muốn của thuốc	47
Bảng 2.2:	Các dạng tổn thương mô bệnh học	52
Bảng 2.3:	Phân loại giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir.....	53
Bảng 2.4:	Tiêu chuẩn đánh giá chỉ số hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu.....	55
Bảng 2.5:	Tiêu chuẩn đánh giá men ALT, AST, bilirubin.....	55
Bảng 3.1:	Đặc điểm nhân khẩu học bệnh nhân nghiên cứu	60
Bảng 3.2:	Đặc điểm nghề nghiệp, địa dư và nguy cơ lây nhiễm HCV	61
Bảng 3.3:	Triệu chứng lâm sàng	62
Bảng 3.4:	Kết quả xét nghiệm huyết học	63
Bảng 3.5:	Kết quả xét nghiệm chức năng gan.....	64
Bảng 3.6:	Kết quả xét nghiệm chức năng thận, tuyến giáp và đường máu	65
Bảng 3.7:	Tải lượng virus viêm gan C trước điều trị	65
Bảng 3.8:	Phân bố bệnh nhân theo 2 nhóm điều trị	66
Bảng 3.9:	Đánh giá kết quả điều trị của 90 bệnh nhân tham gia nghiên cứu ..	67
Bảng 3.10:	Thay đổi xét nghiệm chức năng gan trong quá trình điều trị.....	68
Bảng 3.11:	Đáp ứng virus trong quá trình điều trị.....	69
Bảng 3.12:	Đáp ứng virus theo kiểu gen.....	70
Bảng 3.13:	Các dạng tổn thương mô bệnh học trên tiêu bản sinh thiết gan trước và sau điều trị	72
Bảng 3.14:	Xu hướng thay đổi mức độ xơ hóa gan trước và sau điều trị	73
Bảng 3.15:	Thay đổi độ hoạt động viêm hoại tử trước và sau điều trị	74
Bảng 3.16:	Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.....	76

Bảng 3.17:	Thay đổi xét nghiệm huyết học trong quá trình điều trị.....	77
Bảng 3.18:	Tác dụng không mong muốn về huyết học.....	77
Bảng 3.19:	Thay đổi xét nghiệm chức năng thận, chức năng tuyến giáp và AFP trong quá trình điều trị.....	78
Bảng 3.20:	Liên quan giữa yếu tố nhân khẩu học với tình trạng ĐUVR.....	79
Bảng 3.21:	Yếu tố kiểu gen, tải lượng virus với các tình trạng ĐUVR.....	79
Bảng 3.23:	Tương quan giữa chỉ số xét nghiệm với tình trạng ĐUVR.....	80
Bảng 3.24:	Mối tương quan giữa chỉ số nghiên cứu với kết quả mô bệnh học sau điều trị.....	81
Bảng 3.25:	Đối chiếu sự thay đổi mức độ xơ hóa gan với ĐUVR.....	82
Bảng 3.26:	Tổn thương mô bệnh học trên tiêu bản sinh thiết gan.....	83
Bảng 3.27:	Đối chiếu kết quả sinh thiết với các yếu tố nhân khẩu học.....	86
Bảng 3.28:	Tương quan giữa yếu tố nhân khẩu học với xơ hóa gan.....	86
Bảng 3.29:	Đối chiếu lâm sàng và mức độ xơ hóa gan trước điều trị.....	87
Bảng 3.30:	Đối chiếu kết quả sinh thiết gan và xét nghiệm huyết học.....	87
Bảng 3.31:	Mối tương quan giữa các chỉ số huyết học với mức độ xơ hóa gan trước điều trị.....	88
Bảng 3.32:	Đối chiếu kết quả sinh thiết gan và xét nghiệm chức năng gan.....	88
Bảng 3.33:	Đối chiếu kết quả sinh thiết gan với chỉ số RNA – HCV.....	89
Bảng 3.34:	Điểm cắt của Fibroscan ở các giai đoạn xơ hóa gan.....	89
Bảng 3.35:	Độ tin cậy của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan.....	91
Bảng 3.36:	Kết quả Fibroscan theo phân loại Metavir trước điều trị.....	92
Bảng 3.37:	Đối chiếu kết quả Firoscan và một số yếu tố nhân khẩu học.....	93
Bảng 3.38:	Đối chiếu kết quả Fibroscan và các chỉ số huyết học.....	94
Bảng 3.39:	Đối chiếu kết quả Fibroscan và các chỉ số sinh hóa.....	94

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Phân bố kiểu gen HCV của bệnh nhân nghiên cứu	66
Biểu đồ 3.2:	Thay đổi lâm sàng trong quá trình điều trị	67
Biểu đồ 3.3:	Mức độ xơ hóa gan theo kết quả sinh thiết gan trước và sau điều trị	71
Biểu đồ 3.4:	So sánh độ hoạt động hoại tử viêm theo kết quả sinh thiết gan trước và sau điều trị	74
Biểu đồ 3.5:	Mức độ xơ hóa gan theo Fibroscan trước và sau điều trị	75
Biểu đồ 3.6:	Đối chiếu kết quả Fibroscan trước và sau điều trị.....	75
Biểu đồ 3.7:	Mức độ xơ hóa gan theo phân loại Metavir	82
Biểu đồ 3.8:	Độ hoạt động hoại tử viêm theo mô bệnh học	84
Biểu đồ 3.9:	Giá trị dưới đường cong của Fibroscan	90
Biểu đồ 3.10:	Đối chiếu kết quả Fibroscan với kết quả sinh thiết gan	93

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1:	Sơ đồ cấu trúc bộ gen của HCV.....	5
Hình 1.2:	Vòng đời HCV.....	8
Hình 1.3:	Vai trò của tế bào hình sao trong quá trình hình thành xơ hóa gan và các hậu quả của bệnh gan mạn tính.....	12
Hình 1.4:	Cấu trúc phân tử ribavirin.....	23
Hình 1.5:	Vòng đời và các đích tác động của các DAA.....	27
Hình 2.1:	Sơ đồ nghiên cứu.....	41
Hình 2.2:	Máy đo tải lượng virus và giải trình tự gen.....	48
Hình 2.3:	Súng và kim sinh thiết Bard® Magnum®.....	49
Hình 2.4:	Sinh thiết gan tại khoa Viêm gan, BVBNĐTU.....	51
Hình 2.5:	Lược đồ đánh giá độ hoạt động theo Metavir.....	53
Hình 2.6:	Đánh giá mức độ xơ hóa gan bằng Fibroscan tại BVBNĐTU.....	54
Hình 3.1:	Kết quả sinh thiết trước và sau điều trị.....	73
Hình 3.2:	Ảnh chụp tiêu bản các giai đoạn xơ hóa gan từ F0 – F1.....	84
Hình 3.3:	Ảnh chụp tiêu bản các giai đoạn xơ hóa gan từ F2 – F3.....	85
Hình 3.4:	Ảnh chụp tiêu bản giai đoạn xơ gan.....	85
Hình 3.5:	Độ cứng của gan trên Fibroscan.....	92

5,8,12,23,27,49,51,54, 66,67,71,73,74,75,82,84,85,90,92,93

1-4,6,7,9-11,13-22,24-26,28-48,50,52,53,55-65,68-70,72,76-81,83,86-89,91,94-