

A. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, viêm gan virus C mãn tính (VGVRCMT) được ghi nhận là vấn đề sức khỏe cộng đồng, với khoảng 3% dân số trên thế giới được xác định mắc bệnh.

Trong những năm gần đây, để đáp ứng nhu cầu điều trị, Tổ chức Y tế thế giới (TCYTGT) và các Hiệp hội gan mật trên thế giới đã khuyến cáo một số phác đồ điều trị VGVRCMT, cũng như các biện pháp theo dõi và đánh giá kết quả điều trị. Các kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng có sự phân bố khác nhau của 6 genotype virus viêm gan C (HCV), là căn nguyên gây bệnh, theo khu vực địa lý và giữa các genotype cũng có sự đáp ứng điều trị khác nhau đối với thuốc kháng virus. Ngoài các biện pháp đánh giá kết quả điều trị dựa vào lâm sàng, chức năng gan, đáp ứng virus học, TCYTGT cũng khuyến cáo mạnh việc sử dụng xét nghiệm Fibroscan để theo dõi tiến triển của tổn thương gan, thay thế cho xét nghiệm sinh thiết gan. Vì vậy, các phác đồ điều trị và xét nghiệm Fibroscan đang được khuyến cáo cần được đánh giá cụ thể theo từng chủng tộc, màu da và giai đoạn khác nhau của bệnh VGVRCMT.

Tại Việt Nam, theo một số điều tra tỷ lệ mắc bệnh VGVRCMT là 2-3%. Do nhu cầu thực tế, trong những năm gần đây Bộ Y tế Việt Nam đã ban hành một số phác đồ điều trị dựa trên các khuyến cáo của TCYTGT. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn còn ít công trình nghiên cứu chuyên sâu đánh giá kết quả điều trị của các phác đồ kháng virus viêm gan C tại Việt Nam.

Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi tiến hành đề tài: ***“Đánh giá kết quả điều trị của peginterferon alpha-2b kết hợp ribavirin ở bệnh nhân VGVRCMT 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*

TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Một số công trình nghiên cứu đang tiến hành đánh giá hiệu quả của từng phác đồ điều trị trên người Việt Nam. Tuy nhiên các nghiên cứu chưa đánh giá hiệu quả điều trị dài hạn của phác đồ pegIFN α -2b + RBV. Hơn thế nữa, các nghiên cứu mới dừng lại ở mức đánh giá kết quả điều trị thông qua các chỉ số thiết yếu, như biểu hiện lâm sàng, chức năng gan, đáp ứng virus học. Việc đánh giá kết quả điều trị dựa trên bằng

chúng mô bệnh học còn rất hạn chế, mặc dù đây là yếu tố rất quan trọng đối với tiên lượng xa sau điều trị bằng thuốc kháng virus. Hơn nữa, tuy xét nghiệm Fibroscan được TCYTTG khuyến cáo dùng để theo dõi tiến triển sau điều trị, nhưng cho đến nay vẫn chưa được đánh giá giá trị trên người Việt Nam.

Ý nghĩa thực tiễn và đóng góp mới:

1. Xác định được thay đổi mô bệnh học nhu mô gan ở bệnh nhân VGVRMT trước và sau điều trị bằng phác đồ pegIFN alfa-2b + RBV.
2. Đánh giá được kết quả điều trị của phác đồ pegIFN alfa-2b + RBV trên bệnh nhân VGVRMT tại Việt Nam.
3. Xác định được giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRMT tại Việt Nam.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án dài 135 trang, gồm 4 chương: Chương 1: Tổng quan 36 trang; Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 21 trang; Chương 3: Kết quả nghiên cứu 35 trang; Chương 4: Bàn luận 38 trang. Luận án có 47 bảng, 10 biểu đồ, 16 hình ảnh, 270 tài liệu tham khảo cả tiếng Việt và tiếng Anh.

B. NỘI DUNG LUẬN ÁN

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học: HCV lây truyền chủ yếu qua đường máu. Theo thông báo của TCYTTG, hiện nay trên toàn cầu có khoảng 130 – 170 triệu người nhiễm HCV. Tại Việt Nam, theo một số kết quả điều tra, tỷ lệ nhiễm HCV dao động trong khoảng 2% - 3% dân số.

1.2. Đặc điểm virus học: HCV thuộc họ Flaviviridae, đường kính 55 – 65 nm, trọng lượng phân tử 4106 daltons. Lớp vỏ lipid chứa các protein E1 và E2. Bộ gen của HCV là một chuỗi đơn RNA cực tính dương, gồm 9.400 nucleotide, đóng vai trò quan trọng trong quá trình nhân lên của HCV và điều hòa quá trình giải mã.

Có ít nhất 6 kiểu gen HCV và 50 dưới nhóm khác nhau đã được xác định. Các kết quả nghiên cứu trên thế giới cho thấy các kiểu gen có sự phân bố địa lý và đáp ứng với điều trị bằng thuốc kháng virus rất khác nhau.

1.3. Diễn biến nhiễm HCV mạn tính

Diễn biến VGVRMT: Theo các nghiên cứu 90% số trường hợp nhiễm HCV cấp không biểu hiện lâm sàng và 85% sẽ tiến triển thành VGVRMT. Diễn biến của VGVRMT từ khi nhiễm HCV đến khi xuất hiện xơ gan, ung thư gan thường kéo dài trong khoảng 25 – 30

năm. Khoảng 25% các trường hợp VGVRCMT sẽ tiến triển tới xơ gan, trong số đó có khoảng 5% sẽ tiến triển tới ung thư gan.

Sự hình thành xơ hóa gan: HCV kích thích các tế bào viêm sản xuất ra các trung gian hóa học, từ đó hoạt hóa các tế bào hình sao. Tế bào hình sao đã hoạt hóa kích thích viêm, tăng cường sản xuất các sợi collagen. Sợi collagen được sản xuất quá mức lắng đọng ở khoảng gian bào gây rối loạn cấu trúc nhu mô gan, hình thành xơ hóa gan.

1.4. Lâm sàng và xét nghiệm: Nhiễm HCV cấp không biểu hiện lâm sàng. Các trường hợp được phát hiện do ngẫu nhiên khi khám sức khỏe định kỳ. Trong VGVRCMT có thể có một số triệu chứng như: mệt mỏi, chán ăn, vàng da, gan lách to và một số biểu hiện ngoài gan.

Xét nghiệm: Có thể có thấy tăng ALT, AST từ 2-3 lần ngưỡng giá trị bình thường, kèm theo giảm protein, albumin, tỷ lệ prothrombin... Xét nghiệm mô bệnh học có thể gặp mức độ xơ hóa gan từ nhẹ đến xơ gan.

Các phương pháp đánh giá mức độ xơ hóa gan

Sinh thiết gan: Là tiêu chuẩn vàng để đánh giá mức độ xơ và hoạt động viêm hoại tử của gan. Tuy nhiên kỹ thuật này có nhiều hạn chế như có các tai biến, ít được người bệnh chấp thuận và một số sai sót kỹ thuật.

Fibroscan: Dựa trên nguyên tắc xác định độ cứng của gan từ đó xác định được mức độ xơ hóa gan theo phân loại Metavir. Kỹ thuật này được Sandrin L nghiên cứu và đề xuất ứng dụng trong đánh giá mức độ xơ hóa gan. Fibroscan cũng đã được nhiều nghiên cứu ghi nhận có giá trị đánh giá mức độ xơ hóa gan và khắc phục được các hạn chế của sinh thiết gan. Vì vậy năm 2014 TCYTTG đã khuyến cáo sử dụng Fibroscan để đánh giá tình trạng xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRCMT.

1.5. Chẩn đoán

Chẩn đoán VGVRC dựa vào xét nghiệm anti-HCV và ARN-HCV. Xét nghiệm kiểu gen HCV nhằm mục đích lựa chọn phác đồ thuốc kháng virus và tiên lượng điều trị. Tải lượng virus (TLVR) là xét nghiệm quan trọng trong theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị.

1.6. Điều trị VGVRCMT

1.6.1. Mục tiêu điều trị VGVRCMT: Là loại bỏ hoàn toàn HCV ra khỏi cơ thể, tức là đạt được đáp ứng virus bền vững (ĐUVRBV), hay khỏi bệnh.

1.6.2. Chỉ định điều trị: Theo khuyến cáo của TCYTTG, tất cả các bệnh nhân nhiễm HCV cần được điều trị thuốc kháng virus trừ các trường hợp có tiên lượng tử vong gần.

1.6.3. Phác đồ điều trị

1.6.4.1. Phác đồ khuyến cáo của TCYTTG và các hiệp hội gan mật thế giới: Phác đồ ưu tiên là các pegIFN + RBV, hoặc phối hợp phác đồ ưu tiên với thuốc DAA tùy thuộc vào kiểu gen, đáp ứng virus, tính sẵn có và điều kiện kinh tế. Thời gian điều trị cũng phụ thuộc vào kiểu gen, đáp ứng virus nhanh (ĐƯVRN).

1.6.4.2. Phác đồ của Bộ Y tế Việt Nam: Năm 2013 của Bộ Y tế Việt Nam đề xuất sử dụng các phác đồ sử dụng pegIFN + RBV, phối hợp thêm với thuốc DAA nếu thất bại với phác đồ ưu tiên.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 90 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán VGVRMCT và các tiêu chuẩn điều trị bằng phác đồ pegIFN α -2b + RBV, cũng như sinh thiết gan.

2.2. Địa điểm và thời gian: Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương (BVBNĐTU), trong thời gian từ tháng 1 năm 2012 đến tháng 12 năm 2015.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Đối với mục tiêu 1: Nghiên cứu tiến 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.

2.3.2. Cách chọn mẫu: Tất cả bệnh nhân nhập viện trong giai đoạn nghiên cứu, đồng ý tham gia nghiên cứu và đáp ứng đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu, được chọn vào theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện có chủ đích.

2.3.3. Phương pháp tiến hành

2.3.3.1. Sàng lọc bệnh nhân: 110 bệnh nhân có độ tuổi từ 18 trở lên có chẩn đoán VGVRMCT được chúng tôi tư vấn về bệnh VGVRMCT và các tiêu chuẩn để chọn vào nghiên cứu. Sau khi bệnh nhân ký thỏa thuận tham gia nghiên cứu, chúng tôi tiến hành các xét nghiệm sàng lọc. Có 95 bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Kết thúc giai đoạn sàng lọc, chúng tôi chọn được 90 bệnh nhân nghiên cứu đáp ứng đủ các tiêu chuẩn chọn và loại trừ.

2.3.3.2. Các bước tiến hành nghiên cứu điều trị

Bệnh nhân được tư vấn đầy đủ về các giải pháp điều trị, các bước tiến hành của nghiên cứu và được mời ký bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu.

Phác đồ điều trị được sử dụng trong nghiên cứu là: pegIFN α -2b + RBV, theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Viêm gan virus C” của Hiệp hội gan mật Hoa Kỳ năm 2009.

- Thời gian điều trị 24 tuần: Nếu nhiễm HCV kiểu gen 2, 3 hoặc có kiểu gen 1, 4 hoặc 6 nhưng TLVR trước điều trị < 4×10^5 UI/ml và đạt ĐUVRN.

- Thời gian điều trị 48 tuần: Nếu nhiễm HCV kiểu gen 1, hoặc 4 hoặc 6, hoặc kiểu gen không xác định và có TLVR trước điều trị > 4×10^5 UI/ml và không đạt ĐUVRN.

2.3.4. Đánh giá kết quả nghiên cứu

2.3.4.1. Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ pegIFN alfa-2b + RBV

a) Đánh giá kết quả điều trị

Lâm sàng: Đánh giá các biểu hiện toàn thân và các biểu hiện của bệnh gan mạn tính như vàng da, vàng mắt, đau hạ sườn phải, gan to, lách to...

Xét nghiệm: Đánh giá kết quả điều trị được dựa trên các xét nghiệm

- Chức năng gan: ALT, AST, bilirubin, albumin, prothrombin
- Virus: Dựa theo tiêu chuẩn của Hiệp hội gan mật Mỹ, bao gồm đáp ứng virus nhanh (ĐUVRN), đáp ứng virus sớm (ĐUVRs), đáp ứng virus muộn (ĐUVRM), kết thúc điều trị và đáp ứng virus bền vững (ĐUVRBV)
- Mô bệnh học: Đánh giá mức độ xơ hóa gan, tổn thương mô bệnh học dựa theo bảng phân loại Metavir. Sự thay đổi mức độ xơ hóa gan sau điều trị được chia thành 3 tình trạng: Cải thiện, không thay đổi và nặng thêm.

b) Đánh giá tác dụng không mong muốn

Lâm sàng: Phát hiện tác dụng không mong muốn xuất hiện trong quá trình điều trị

Xét nghiệm: Bao gồm công thức máu, chức năng thận, tuyến giáp.

2.3.4.2. Đánh giá giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan

Fibroscan và sinh thiết gan được tiến hành đồng thời tại thời điểm trước điều trị ở tất cả 90 bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Kết quả Fibroscan được đối chiếu và so sánh với kết quả mô bệnh học dựa theo các thuật toán thống kê.

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, TLVR, kiểu gen và sinh thiết gan được thực hiện tại BVBNĐTƯ.

Tải lượng virus được thực hiện bằng kỹ thuật HCV-RNA Real Time PCR 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 gene trên hệ thống AB 3130XL

2.4.2. Sinh thiết gan

Sinh thiết gan bằng kỹ thuật sinh thiết qua da dưới hướng dẫn siêu âm. Xử lý và xác định mức độ xơ hóa gan theo phân loại Metavir và được thực hiện tại Trung tâm Giải Phẫu bệnh, Bệnh viện Bạch Mai.

2.4.3. Xác định mức độ xơ hóa gan bằng Fibroscan: Bằng máy FIBROSCAN®502 Echosen. Kết quả là trung bình của 10 lần thăm dò, thể hiện dưới dạng kPa, xác định mức độ xơ hóa gan theo phân loại Metavir.

2.5. Các tiêu chuẩn đánh giá

Các chỉ số xét nghiệm được phân loại theo hàng số sinh học của người Việt Nam.

Đánh giá kết quả điều trị: Kết quả tốt: Nếu sau kết thúc điều trị 24 tuần, TLVR dưới ngưỡng phát hiện và xét nghiệm chức năng gan trong ngưỡng giá trị bình thường; Thất bại điều trị: Nếu phải ngừng điều trị do không đáp ứng điều trị, hoặc tái phát, hoặc xét nghiệm chức năng gan không trở về ngưỡng bình thường.

Đánh giá đáp ứng virus: ĐỦVRBV nếu sau kết thúc điều trị 24 tuần, TLVR dưới ngưỡng phát hiện. Tái phát nếu sau kết thúc điều trị 24 tuần, TLVR trên ngưỡng phát hiện.

2.6. Phân tích số liệu

Dữ liệu nghiên cứu được quản lý và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Sử dụng các thuật toán thống kê để xác định mối tương quan, và so sánh sự khác biệt. Sử dụng đường cong ROC, AUROC, chỉ số Youden để xác định giá trị của Fibroscan. Kết quả kiểm định có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

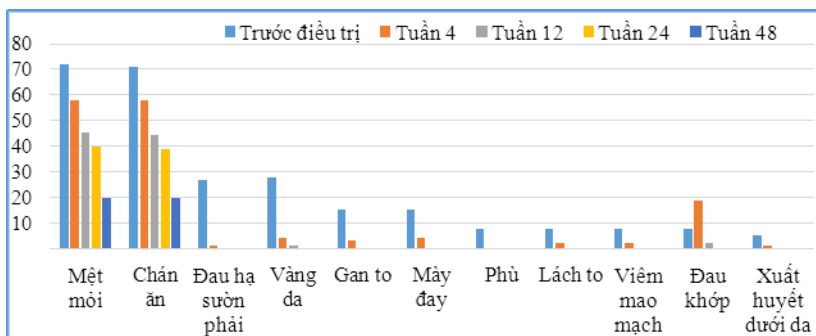
2.7. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức BVBNĐTU thông qua. Bệnh nhân được giải thích đầy đủ về nghiên cứu, tính cần thiết của các xét nghiệm, đánh giá kết quả điều trị, sinh thiết gan và Fibroscan, được ký thỏa thuận tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền rút lui khỏi nghiên cứu vì bất cứ lý do gì. Các thông tin về bệnh nhân được mã hóa và bảo mật.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả điều trị VGVRCMT bằng phác đồ pegIFN α -2b + RBV

Nhóm điều trị 24 tuần là 15 bệnh nhân (16,67%) và nhóm điều trị 48 tuần là 75 bệnh nhân (83,33%). Kết quả như sau:

3.1.1. Kết quả điều trị về lâm sàng



Biểu đồ 3.1: Thay đổi lâm sàng trong quá trình điều trị

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

Bảng 3.1: Kết quả điều trị dựa trên lâm sàng của 90 bệnh nhân

	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.

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%.

3.1.2. Kết quả điều trị về xét nghiệm

Bảng 3.2: Thay đổi xét nghiệm chức năng gan

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

Nồng độ ALT, AST và bilirubin cải thiện từ tuần 4 và trở về giới hạn bình thường vào tuần 12. Nồng độ GGT giảm dần từ tuần 4 và trở về ngưỡng bình thường vào tuần 24. Nồng độ protein và albumin máu vẫn ổn định trong ngưỡng sinh lý, albumin máu có giảm nhẹ tại tuần thứ 4 và 12.

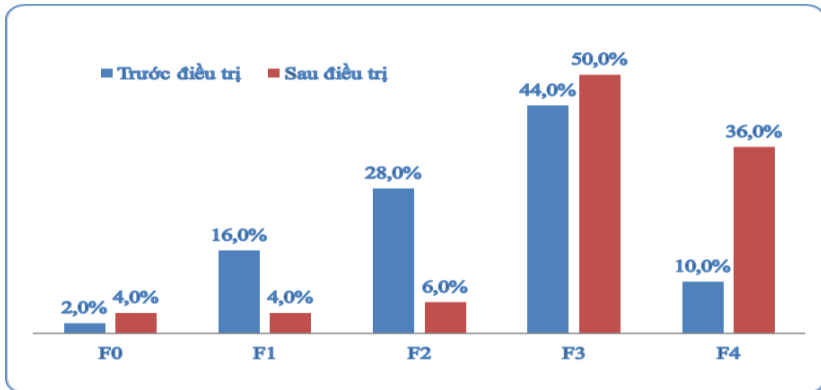
Bảng 3.3: Đáp ứng virus trong quá trình điều trị (n = 90)

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

^a) 3 Bệnh nhân ngừng điều trị sau tuần 24 do không ĐƯVR; ^b) 2 BN ngừng điều trị vào tuần 36 và 44 do tác dụng không mong muốn của thuốc, nhưng đều có TLVR dưới ngưỡng phát hiện sau 24 tuần ngừng thuốc. ^c) 3 BN trên ngưỡng từ tuần 24 và 4 BN trên ngưỡng sau khi kết thúc điều trị.

- Nhóm điều trị 24 tuần: ĐUVRN đạt 100% và sau kết thúc điều trị 24 tuần ĐUVRBV 100% đạt.
- Nhóm điều trị 48 tuần: Sau 4 tuần 57,33% đạt ĐUVRN. Sau 12 tuần 85,33% có ĐUVRN. Sau 24 tuần 96% đạt ĐUVRM, có 4,0% phát hiện được virus và ngừng điều trị. Sau 48 tuần 72/75 bệnh nhân có TLVR dưới ngưỡng phát hiện. Sau khi kết thúc điều trị 24 tuần, 88% đạt ĐUVRBV, nhưng 4,44% có TLVR trên ngưỡng phát hiện (tái phát).
- Tính chung 2 nhóm: Tỷ lệ đạt ĐUVRBV 92,22%, thất bại điều trị 7,78%.

Trong số 90 bệnh nhân nghiên cứu, 50 bệnh nhân được sinh thiết gan trước và sau điều trị. Kết quả mô bệnh học như sau:



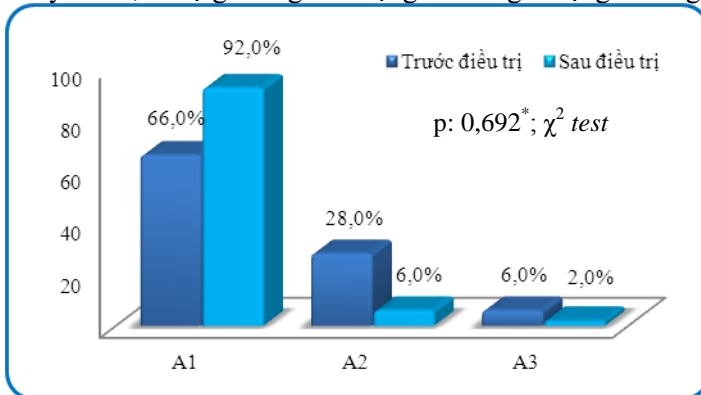
Biểu đồ 3.2: Mức độ xơ hóa gan theo kết quả sinh thiết trước và sau điều trị

Sau điều trị có sự gia tăng mức độ xơ hóa gan nặng. Cụ thể giai đoạn F3 từ 44,0% chuyển thành 50% và F4 từ 10,0% chuyển thành 36,0% ($p > 0,05$).

Bảng 3.4: Các dạng tổn thương mô bệnh học trước và sau điều trị

Dạng tổn thương mô bệnh học		Trước điều trị n (%)	Sau điều trị n (%)
Hoại tử mô găm	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 tiêu thụ	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)

Sau điều trị, tất cả các dạng hoại tử viêm có xu hướng mất đi hoặc cải thiện. Tuy nhiên, có sự gia tăng tình trạng xơ hóa gan nặng và xơ gan.

**Biểu đồ 3.3: Độ hoạt động hoại tử viêm trên sinh thiết gan trước & sau điều trị**

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).

3.1.3. Các tác dụng không mong muốn

Bảng 3.5: Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Tác dụng không mong muốn	n	%
Gây sút cân, suy nhược	71	78,89
Sốt, hội chứng giả cúm	65	72,22
Viêm nhiễm tại điểm tiêm	62	68,89
Đau đầu, chóng mặt, mất ngủ	54	60,00
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

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

Bảng 3.6: Tác dụng không mong muốn về huyết học

Thời điểm Chỉ số	Tuần 4 (N = 90)	Tuần 12 (N = 90)	Tuần 24 (N = 90)	Tuần 48 (N = 73)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hemoglobin (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)
Số lượng tiểu cầu (SLTC; G/L)				
< 25	0	0	0	0
25 - 50	0	0	1 (1,11)	1 (1,37)
Số lượng bạch cầu (SLBC; G/L)				
< 1,0	1 (1,11)	1 (1,11)	0	0
1,0 – 1,5	0	0	1 (1,11)	1 (1,37)
Số lượng bạch cầu trung tính (SLBCTT; G/L)				
< 0,5	0	0	0	1 (1,37)
0,5 – 0,7	0	2 (2,22)	2 (2,22)	0

*Nhóm điều trị 48 tuần có 75 bệnh nhân, trong đó 2 bệnh nhân dừng điều trị vì không ĐƯVR

Trong quá trình điều trị:

- Hb giảm nặng (< 85 g/L) gặp ở 2,22% - 5,48% và xuất hiện sớm.
- SLBC giảm rất nặng ($< 1,0$ G/L) gặp 1,11% vào tuần thứ 4 và tuần 12. Ở tuần 24 và 48, có 1,11% giảm SLBC nặng (1 – 1,5G/L). SLBCTT giảm rất nặng ($< 0,5$ G/L) gặp 1,37% ở tuần 48 (nên vẫn hoàn thành liệu trình điều trị).
- SLTC giảm nặng ($25 - 50^G/L$) gặp 1,11% và 1,37% ở tuần 24 và 48.

Bảng 3.7: 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 ± 1,16	4,6 ± 1,1 $p^1: 0,156$	4,51 ± 1,1 $p^2: 0,689$	4,40 ± 1,1 $p^3: 0,652$	4,48 ± 1,1 $p^4: 0,527$
Creatinin (µmol/L)	81,97 ± 15,41	83,9 ± 12,6 $p^1: 0,163$	82,5 ± 13,8 $p^2: 0,733$	83,6 ± 13,6 $p^3: 0,334$	84,1 ± 14,0 $p^4: 0,484$
Glucose (mmol/L)	5,31 ± 1,52	5,2 ± 1,07 $p^1: 0,349$	5,3 ± 1,20 $p^2: 0,905$	5,2 ± 0,78 $p^3: 0,655$	5,6 ± 3,4 $p^4: 0,440$
TSH (pUI/L)	1,64 ± 0,8	1,9 ± 0,9 $p^1: 0,023$	1,9 ± 1,1 $p^2: 0,003$	1,9 ± 1,0 $p^3: 0,016$	1,8 ± 0,9 $p^4: 0,006$
FT3 (µg/L)	4,75 ± 2,76	5,0 ± 5,2 $p^1: 0,415$	9,3 ± 20,6 $p^2: 0,030$	10,8 ± 24,8 $p^3: 0,017$	8,7 ± 31,7 $p^4: 0,296$
FT4 (µg/L)	15,33 ± 4,14	14,9 ± 2,5 $p^1: 0,188$	14,8 ± 2,1 $p^2: 0,095$	15,1 ± 3,8 $p^3: 0,328$	25,2 ± 3,3 $p^4: 0,473$
AFP (ng/L)	11,26 ± 18,16	7,4 ± 11,4 $p^1: 0,00$	6,2 ± 7,6 $p^2: 0,00$	5,3 ± 5,4 $p^3: 0,001$	4,8 ± 4,9 $p^4: 0,002$

- Nồng độ FT3 trong máu tăng ở tuần thứ 12 cho đến tuần 48 ($p < 0,05$). Nồng độ FT4 luôn dao động bất thường và tăng cao ở tuần 48. Nồng độ TSH tăng từ tuần thứ 4 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 quá trình điều trị. Nồng độ AFP máu giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

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

Bảng 3.8: Yếu tố kiểu gen, tải lượng virus với các tình trạng ĐUVR

Yếu tố \ Đáp ứng virus	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 >4x 10 ⁵ UI/ml	0,81	0,67	0,33	0,26	0,45

Kiểu gen HCV, TLVR cao không liên quan với ĐUVR ($p > 0,05$). TLVR có liên quan với ĐUVRs và ĐUVRM ($p < 0,05$). TLVR trước điều trị liên quan chặt chẽ với ĐUVRBV ($p < 0,001$).

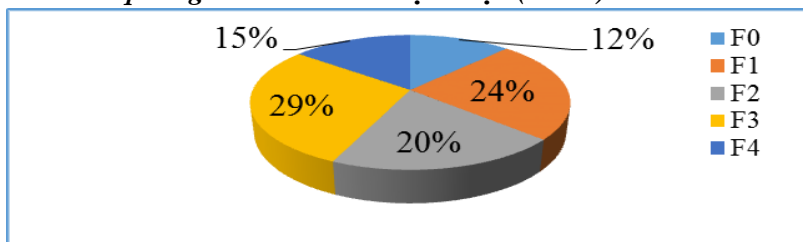
Bảng 3.9: Tương quan giữa tình trạng ĐUVR với ĐUVRBV

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

Yếu tố tiên lượng của ĐUVRBV là ĐUVRN và ĐUVRM. ĐUVRs không phải là yếu tố tiên lượng ĐUVRBV.

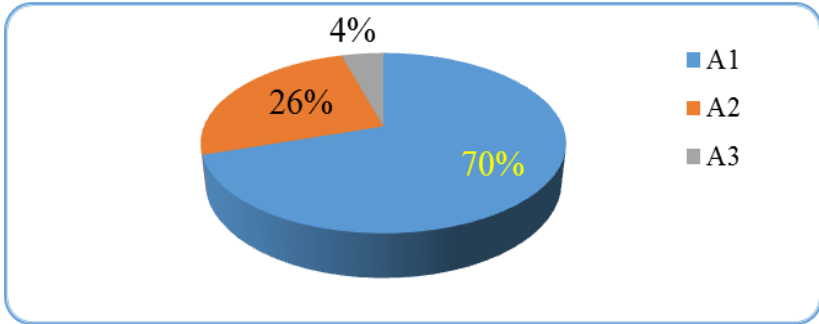
3.2. Kết quả nghiên cứu giá trị của Fibroscan so sánh với mô bệnh học ở bệnh nhân VGVRCMT

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



Biểu đồ 3.4: 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).



Biểu đồ 3.5: Độ hoạt động hoại tử viêm theo mô bệnh học

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).

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

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

Bảng 3.10: 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

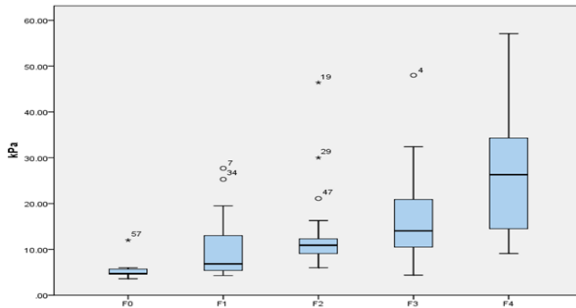
Nhận xét: Điểm cắt của Fibroscan tương ứng là: F1 là 6,0 kPa, AUROC: 0,91, độ nhạy 88,61%, độ đặc hiệu 81,82%; F2 là 7,2 kPa, AUROC: 0,84, độ nhạy 96,49%, độ đặc hiệu 69,70%; F3 là 12,3 kPa, AUROC: 0,80, độ nhạy 71,79%, độ đặc hiệu 78,43%; và F4 là 14,3 kPa, AUROC: 0,81, độ nhạy 76,19%, độ đặc hiệu 88,41%.

3.2.2.2. Kết quả Fibroscan

Bảng 3.11: 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 ± 0,37
F1	13	14,44	5,86 ± 0,58
F2	18	20,00	8,28 ± 0,74
F3	18	20,00	10,98 ± 0,81
F4	35	38,89	24,0 ± 1,11
Fibroscan	14,65 ± 10,95 kPa		

Nhận xét: Theo phân loại Metavir, trước điều trị 58,89 % 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 ± 10,95 kPa .



Biểu đồ 3.6: Đối chiếu kết quả Fibroscan với kết quả sinh thiết gan

Có sự tương quan giữa mức độ xơ hóa gan và độ cứng của gan trên Fibroscan, độ cứng càng cao thì mức độ xơ hóa gan càng nặng ($p > 0,05$).

3.2.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng

Bảng 3.12: Đối chiếu kết quả Fibroscan với một số yếu tố nhân khẩu học

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

Mức độ xơ hóa gan trên Fibroscan có mối tương quan với độ tuổi ($p < 0,05$; CI95%: 0,024 – 0,031), nhưng không có mối tương quan với số giới, BMI, uống rượu và số lượng rượu.

Bảng 3.13: Đối chiếu kết quả Fibroscan với 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

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

Bảng 3.14: Đối chiếu kết quả Fibroscan với 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

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 TT, bilirubin TT, glucose, protein và albumin máu ($p > 0,05$).

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. 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 ĐUVRBV từ đó bình thường hóa chức năng gan, cải thiện triệu chứng lâm sàng, đồng thời dự phòng và hạn chế các biến chứng của bệnh gan mạn tính.

Kết quả điều trị trên lâm sàng: Trong nghiên cứu này, các biểu hiện lâm sàng được cải thiện sớm và rõ rệt. Cụ thể, biểu hiện vàng da, gan to, mày đay, phù, lách to đều cải thiện trong 24 tuần đầu. Tuy nhiên tình trạng mệt mỏi và chán ăn vẫn tồn tại kéo dài ở 20% số bệnh nhân. Các biểu hiện này, theo ý kiến của chúng tôi có thể có liên quan đến tác dụng không mong muốn của thuốc. Tương tự, Sarkar S. và P.T.T.Thủy cũng ghi nhận tình trạng mệt mỏi kéo dài trong quá trình điều trị nhưng mất đi ngay khi kết thúc điều trị.

Đánh giá kết quả điều trị trên lâm sàng, chúng tôi ghi nhận có 92,22% bệnh nhân đạt kết điều trị quả tốt, 3,33% bệnh nhân thất bại điều trị và 4,44% bệnh nhân tái phát.

Kết quả điều trị trên xét nghiệm: Kết quả nghiên cứu cho thấy các chỉ số sinh hóa chức năng gan cũng được cải thiện 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. Ngoài ALT, chúng tôi cũng ghi nhận có sự cải thiện các chỉ số sinh hóa chức năng gan khác như AST, GGT, bilirubin toàn phần. Nghiên cứu của Rao P.; Wang M. và một số tác giả khác cũng chứng minh phác đồ này góp phần cải thiện tình trạng hủy hoại tế bào gan.

Về đáp ứng virus: Tỷ lệ bệnh nhân đạt được ĐUVRN là 64,44% sau 4 tuần điều trị. 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 57,33%. Tỷ lệ bệnh nhân đạt được ĐUVRN tính chung cho cả hai nhóm là 87,78%, nhóm bệnh nhân điều trị 24 tuần đạt 100% và nhóm bệnh nhân điều trị 48 tuần đạt 85,33%.

Đánh giá ĐƯVRBV ở thời điểm sau khi ngừng điều trị 24 tuần cho thấy: Nhóm điều trị 48 tuần tỷ lệ đạt ĐƯVRBV là 88,0% và có 4 (4,44%) bệnh nhân có TLVR trên ngưỡng phát hiện, chúng tôi xác định là tái phát; Nhóm điều trị 24 tuần, tỷ lệ đạt ĐƯVRBV là 100%. Nếu tính riêng cho từng kiểu gen, tỷ lệ đạt ĐƯVRBV ở bệnh nhân nhiễm HCV mang kiểu gen 1 là 86,97%, kiểu gen 6 là 97,3%. Tính chung cho cả 90 bệnh nhân được điều trị, tỷ lệ đạt ĐƯVRBV là 92,22%, tuy nhiên cũng có 7,78% số trường hợp thất bại điều trị. Theo P.T.T.Thủy tỷ lệ đạt ĐƯVRBV dao động 71% - 90%. Nghiên cứu của Nguyen N.H cho thấy tỷ lệ đạt ĐƯVRBV ở các bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 6 lên tới 74%.

Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ đạt ĐƯVRBV cao ở bệnh nhân VGRCMT được điều trị bằng phác đồ pegIFN α -2b + RBV.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã đánh giá sự thay đổi mô bệnh học ở 50 bệnh nhân nghiên cứu dựa trên kết quả sinh thiết gan trước và sau điều trị. Kết quả cho thấy, dạng tổn thương hoại tử mỗi găm, hoại tử tiểu thùy đều cải thiện. Hoại tử cầu nổi khỏi hoàn toàn. Tuy nhiên có sự gia tăng dạng tổn thương viêm khoảng cửa. Về mức độ hoạt động viêm hoại tử: Cải thiện là 17/50 (34%) và không thay đổi là 29/50 (58%), nặng thêm là 4 (8%) bệnh nhân. Về tình trạng xơ hóa gan: Cải thiện gặp ở 8 (16,0%), không thay đổi ở 17 (34,0%) và tiến triển nặng thêm gặp ở 25 (50,0%) bệnh nhân. Hiện vẫn còn ý kiến trái chiều về xu hướng biến thay đổi mức độ xơ hóa gan sau điều trị. Theo D'Ambrosio R. có sự cải thiện đáng kể mức độ xơ hóa gan sau điều trị. Tuy nhiên cũng như nghiên cứu của chúng tôi, Goodman Z.D thấy rằng có sự gia tăng mức độ xơ hóa gan ở một số bệnh nhân sau điều trị bằng thuốc kháng virus.

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi cho rằng mặc dù đạt được ĐƯVRBV, tình trạng xơ hóa gan vẫn có thể tiến triển nặng thêm sau khi điều trị bằng thuốc kháng virus. Vì vậy, theo dõi dài hạn tiến triển xơ hóa gan sau điều trị nhằm phát hiện sớm các biến chứng là cần thiết. Tuy nhiên cũng cần có thêm nghiên cứu để đánh giá sự thay đổi mô bệnh học gan sau điều trị nhằm đánh giá các xu hướng tiến triển mô bệnh học gan.

Về tác dụng không mong muốn: 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 thời gian dùng pegIFN. Tình trạng đau đầu, chóng mặt, mất ngủ gặp ở 66,0% bệnh nhân, thường xuất hiện sớm cùng với sốt và hội chứng giả cúm. Tình trạng suy nhược và gầy sút cân xuất hiện muộn. Các biểu hiện về tâm thần kinh có thể gặp là giảm ham muốn, run tay, mất tập trung, trầm cảm và kích thích. Viêm nhiễm hoặc phản ứng tại điểm tiêm là tác dụng phụ hay gặp trên da. Các rối loạn hô hấp có thể gặp bao gồm viêm phổi kẽ, viêm phế quản, viêm phổi nhiễm khuẩn, lao phổi sau 4 tuần điều trị. Các tác giả như McHutchison J.G. và Russo M.W. cũng thông báo về các tác dụng không mong muốn tương tự khi điều trị bằng phác đồ pegIFN + RBV.

Các tác dụng phụ khác như biểu hiện thiếu máu xuất hiện sớm, ngay sau 4 tuần điều trị với 2,22% bệnh nhân thiếu máu nặng ($Hb < 85 \text{ g/L}$). Đối với bệnh nhân thiếu máu nặng, chúng tôi đã điều trị truyền khối hồng cầu, giảm liều RBV và sử dụng erythropoietin. Có 2 bệnh nhân giảm bạch cầu rất nặng ($< 1,0 \text{ G/L}$) ở tuần thứ 4 và 12 và 1 bệnh nhân có giảm SLBCĐNTT mức độ nặng. Tình trạng giảm tiểu cầu cũng được chúng tôi ghi nhận ở 1/90 bệnh nhân vào tuần thứ 24 và 48. Ngoài ra chúng tôi cũng gặp các rối loạn chức năng tuyến giáp, viêm võng mạc, đái tháo đường. McHutchison J.G cũng ghi nhận nhiều trường hợp giảm các dòng tế bào máu khi điều trị bằng phác đồ pegIFN α + RBV.

Chúng tôi cho rằng khi điều trị bằng pegIFN α + RBV, các tác dụng không mong muốn đã làm gia tăng tình trạng kém tuân thủ. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, do được tư vấn đầy đủ, toàn bộ bệnh nhân của chúng tôi đều tuân thủ tốt.

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 và TLVR cao không ảnh hưởng tới ĐƯVR ($p > 0,05$); TLVR trước điều trị có liên quan với ĐƯVRS và ĐƯVRM ($p < 0,05$) và liên quan chặt chẽ với ĐƯVRBV ($p < 0,001$).

Tình trạng ĐƯVR được cho là yếu tố tiên lượng ĐƯVRBV quan trọng khi điều trị bằng pegIFN α + RBV. Trong nghiên cứu này

ĐUVRN và ĐUVRM là các yếu tố tiên lượng của ĐUVRBV. Tuy nhiên ĐUVRM lại không có mối tương quan với ĐUVRBV. Nhiều Y văn cũng đã chỉ ra rằng ĐUVRN là yếu tố tiên lượng chủ yếu của ĐUVRBV. Thậm chí, Fried M.W cho rằng ĐUVRN là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đối với ĐUVRBV.

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

4.2.1. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 90 bệnh nhân VGVRCMT được sinh thiết gan trước điều trị. Kết quả cho thấy: Hoại tử mỗi gặm mức độ nhẹ là 63,4%, mức độ vừa là 14,4% và mức độ nặng là 4,4%. Về tình trạng hoại tử tiểu thùy, tổn thương mức độ vừa là 67,8%, mức độ nặng là 13,3% và 15,6% có tổn thương dạng cầu nổi. Viêm khoảng cửa mức độ nhẹ là 51,1%, mức độ vừa và nặng là 37,8%. 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%.

Về tình trạng xơ hóa gan dựa trên kết quả sinh thiết gan như sau: không xơ hóa gan (F0) là 11/90 (11,22%), có xơ hóa (F1) là 22/90 (24,44%), xơ hóa (F2) là 18/90 (20%), xơ hóa F3 là 26/90 (28,89%) và xơ gan (F4) là 13/90 (14,44%). Theo Morgan T.R, bệnh nhân có mức độ xơ hóa gan mức độ nặng và xơ gan vẫn có nguy cơ xuất hiện ung thư gan sau khi đạt được ĐUVRBV. Vì vậy cần chỉ định điều trị thuốc kháng virus sớm và có kế hoạch theo dõi dài hạn cho các bệnh nhân này. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã khuyến cáo các bệnh nhân có xơ hóa gan nặng và xơ gan cần được theo dõi định kỳ mỗi 6 tháng.

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

4.2.2.1. 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 diện tích dưới đường cong để xác định giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan. Kết quả cho thấy AUROC của Fibroscan ở các giai đoạn xơ hóa khác nhau dao động từ 0,82 ở F4 lên đến 0,92 ở F1 ($p < 0,05$). Điểm cắt của Fibroscan giai đoạn xơ hóa F1 là 6,0 kPa,

AUROC: 0,91, đạt độ nhạy 88,61% và độ đặc hiệu 81,82%. Tương tự cho giai đoạn F2 là 7,2 kPa, AUROC: 0,84, đạt độ nhạy 96,49% và độ đặc hiệu 69,70%; F3 là 12,3 kPa, AUROC: 0,80, đạt độ nhạy 71,79% và độ đặc hiệu 78,43%; và F4 là 14,3 kPa, AUROC: 0,81, đạt độ nhạy 76,19% và độ đặc hiệu 88,41%. Theo Sandrin L. độ nhạy và độ đặc hiệu của Fibroscan dao động trong khoảng 90%. Như vậy với kết quả phân tích này, xét nghiệm Fibroscan có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan.

Vấn đề cần lưu ý trên 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 VGVRMT, do có sự khác nhau về giá trị chẩn đoán theo từng chủng tộc, màu da. 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 VGVRMT ở Việt Nam vì một số lý do sau:

- Thứ nhất, Fibroscan được TCYTTG và các Hiệp hội gan mật có uy tín khuyến cáo sử dụng để đánh giá mức độ xơ hóa gan.
- Thứ hai, Fibroscan không có biến chứng, dễ thực hiện và không tốn nhiều thời gian, qua thực tế trong nghiên cứu này.
- Thứ ba, đánh giá mức độ xơ hóa gan bằng Fibroscan cho kết quả chính xác cao, độ nhạy và độ đặc hiệu dao động từ 70 – 90%.
- Thứ tư, Fibroscan dễ dàng nhận được sự chấp thuận của bệnh nhân vì vậy có thể dễ dàng lặp lại nhiều lần và có thể áp dụng thường quy.

Vì vậy kỹ thuật sinh thiết gan sẽ chỉ cần áp dụng trong các trường hợp không thực hiện được Fibroscan, hoặc kết quả của những lần đánh giá trái ngược nhau.

4.2.2.2. Kết quả Fibroscan

Chúng tôi đã tiến hành đánh giá mức độ xơ hóa gan trước điều trị bằng Fibroscan cho tất cả 90 bệnh nhân trong nghiên cứu. Kết quả như sau: 6,67% bệnh nhân ở giai đoạn F0, 14,44% ở giai đoạn F1, 20,00% ở giai đoạn F2, 20,0 % ở giai đoạn F3 và 38,89% ở giai đoạn F4. Giá trị trung bình của Fibroscan trước điều trị là $14,65 \pm 10,95$ kPa. Giá trị trung bình của Fibroscan trong nghiên cứu của P.T.T.

Thùy chỉ dao động trong khoảng 10,5 – 12,1 kPa. Theo nhiều nghiên cứu, độ cứng của gan có độ tương thích cao với mức độ xơ hóa gan.

4.2.2.3. 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 giới tính, BMI, lạm dụng rượu và số lượng rượu tiêu thụ hàng ngày không ảnh hưởng đến độ cứng của gan trên kết quả Fibroscan ($p > 0,05$).

Tuy nhiên một số chỉ số huyết học có liên quan nghịch với mức độ xơ hóa gan trên Fibroscan, như số lượng hồng cầu ($r = -0,26$; $p < 0,05$) và số lượng tiểu cầu ($r = -0,40$; $p < 0,001$). Do 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 do hiện tượng tăng cường phá hủy tiểu cầu ở lách. Vì vậy, theo Bureau C.; Vizzutti F. có thể sử dụng Fibroscan để chẩn đoán nguy cơ tăng áp lực tĩnh mạch cửa. 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. Một số tác giả như Wong G.L và Arena U. đã chứng minh tình trạng tăng nồng độ ALT có thể làm sai lệch kết quả Fibroscan, vì vậy không nên sử dụng Fibroscan trong giai đoạn viêm gan cấp, chỉ nên sử dụng Fibroscan vào thời điểm 3 tháng sau khi ALT trở về ngưỡng bình thường. Các nghiên cứu cũng nhận xét những chỉ số xét nghiệm nồng độ protein, albumin, ure, creatinine, bilirubin toàn phần không có mối tương quan với độ cứng của gan trên Fibroscan ($p > 0,05$). Để khảo sát thêm ảnh hưởng của các chỉ số này trên kết quả Fibroscan, có thể cần có các nghiên cứu chuyên sâu để minh chứng thêm.

Xuất phát từ kết quả nghiên cứu và các khuyến cáo, nghiên cứu của chúng tôi 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 lập lại nghiên cứu để từ đó xây dựng hệ thống tiêu chuẩn Fibroscan áp dụng riêng cho người Việt Nam.

KẾT LUẬN

1. Về kết quả điều trị

- Trong quá trình điều trị, các biểu hiện lâm sàng cải thiện từ tuần thứ 4 đến tuần 24, nhưng biểu hiện mệt mỏi, chán ăn tồn tại trong suốt quá trình điều trị.
- 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% (gồm không đáp ứng và tái phát). Yếu tố tiên lượng của ĐUVRBV là ĐUVRN (OR: 6,46; $p < 0,05$) và ĐUVRM (OR: 31,8; $p < 0,001$). TLVR là yếu tố tiên lượng của ĐUVRBV ($p < 0,001$), cũng như 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 tương quan nghịch với AST, GGT, bilirubin TP và tương quan thuận với chỉ số hồng cầu và Hb.
- Các tác dụng không mong muốn:
 - + **Lâm sàng:** Hay gặp gây sút cân, suy nhược (79,89%), sốt, hội chứng giả cúm (72,22%), viêm nhiễm tại điểm tiêm (68,89%), đau đầu, chóng mặt, mất ngủ (66,0%), rụng tóc (63,33%) và một số biểu hiện da, khớp, tinh thần kinh gặp từ 4,44 – 44,44%.
 - + **Xét nghiệm:** Hb giảm và giảm nặng xuất hiện trong quá trình điều trị (2,22 – 12,22%). SLTC giảm ở tuần 24 và 48 (1,11%). SLBC giảm ở tuần 24 và 48; giảm nặng ở tuần 4 và 12 (từ 1,11% - 1,37%). SLBCTT giảm ở tuần 12 và 24 (2,22%) và giảm nặng ở tuần 48 (1,37%). FT4 dao động bất thường, tăng cao ở tuần 48. FT3 tăng ở tuần thứ 12 – 48. TSH tăng từ tuần 4

và kéo dài. Nồng độ AFP thuyên giảm rõ rệt. Creatinin và ure không có biến đổi bất thường.

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 VGVRCT.
- 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 đưa ra một số kiến nghị sau:

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

A. THESIS INTRODUCTION INTRODUCTION

Nowadays, Chronic Hepatitis C (CHC) is one of major problems of public health with approximately 3% population over the world were confirmed infected the hepatitis C virus.

In recent years, to meet the needs of treatment, the World Health Organization (WHO) and Association of liver diseases in the world has recommended some regimens of CHC as well as methods to monitor and evaluate results of treatment. Results of studies also showed that there were different distributions of 6 genotypes of hepatitis C virus (HCV), which was the cause of the disease, by geographical areas and among the genotypes, there were different treatment responses for antiviral drugs. In addition to methods to assess results of treatment based on clinical symptoms, liver function, virological response, WHO has also recommended using Fibroscan test instead of test liver biopsy to track progression of liver fibrosis.

Therefore, the treatment regimens and Fibroscan test are recommended that they should be assessed by each particular race, skin color and different stages of CHC.

In Vietnam, according to some investigations showed incidence of CHC was 2-3%. In recent years, Ministry of Health of Vietnam has issued some treatment regimens based on recommendations of WHO in reality. However, Up till now there has been a few large studies assessed treatment outcomes of antiviral regimens for hepatitis C in Vietnam.

For the mentioned justifications, we have conducted the study named ***“Evaluating of the effectiveness of peginterferon alfa-2b combination ribavirin regimens in the patients with chronic hepatitis C and accurate of the Fibroscan in assessment liver fibrosis”*** with the following objectives:

1. *Evaluating outcomes of chronic hepatitis C including compensated cirrhosis patients treated by peginterferon alpha-2b combine of ribavirin (PegIFN α -2b + RBV)*
2. *Evaluating value of Fibroscan compared with histopathological evidence in determining degree of liver fibrosis*

URGENCY OF THE TOPIC

Some studies have conducted to evaluate effects of each treatment regimen in Vietnamese. However, the studies have not evaluated long

term effects of regimen pegIFN α -2b + RBV. Moreover, the studies have just evaluating results of treatment by essential indicators, such as clinical manifestations, liver function, virological response. Evaluation of treatment outcomes based on histopathological evidence has still limited, though this is a very important factor for remote prognosis after treatment by antiviral drugs. Furthermore, although Fibrosan test was recommended by WHO using to track the progression after treatment, but up till now it has not evaluated its value in Vietnamese people.

Practical significance and new contributions:

1. Defined histopathological changes in liver parenchyma of CHC patients before and after treatment by regimens pegIFN alfa-2b + RBV.
2. Evaluated treatment outcomes of regimens pegIFN alfa-2b + RBV in CHC patients in Vietnam.
3. Defined value of Fibrosan in diagnosis of liver fibrosis in CHC patients in Vietnam.

THESIS STRUCTURE

Thesis has 135 pages, consists of 4 chapters: Chapter 1: Literature review, 36 pages; Chapter 2: Subject and methodology, 21 pages; Chapter 3: Results, 35 pages; Chapter 4: Discussion, 38 pages. The thesis has 47 tables, 10 charts, 16 photos, 270 references in both Vietnamese and English.

B. CONTENT OF THESIS

Chapter 1: LITERATURE REVIEW

1.1. Epidemiology: HCV transmits primarily through blood. According to announcement of WHO, there are about 130-170 millions people in the world has been infected with HCV. In Vietnam, according to some surveys, incidence of HCV ranged between 2% - 3% population.

1.2. Virological characteristics: HCV belongs to the family Flaviviridae, 55-65 nm diameter, 4106 Daltons molecular weight of . Lipid shell E1 and E2 protein contains. HCV genome is a single-stranded RNA-positive polarity, including nucleotide 9400, plays an important role in the replication of HCV and regulation the decoding process of the virus.

There are at least 6 HCV genotypes and 50 different subtypes have been identified. The research results in the world have showed that

types of genotype have very different geographical distribution and response to treatment with antiviral drugs.

1.3. Evolution of Chronic HCV infection

CHC Evolution: According to researches, 90% acute HCV cases have no clinical symptoms and 85% will develop to CHC. Evolution of CHC from getting HCV to appearing cirrhosis, liver cancer usually happening around 25-30 years. Approximately 25% CHC cases will develop to cirrhosis, of which about 5% will develop to liver cancer.

Formation of liver fibrosis: HCV stimulates inflammatory cells producing chemical intermediates, which activate the astrocytes. Activated astrocytes stimulate inflammation, enhance the production of collagen fibers. Collagen fibers are produced excessively deposited in the interstitial space causing structural disorders of liver parenchyma, developing liver fibrosis.

1.4. Clinical and laboratory: Acute HCV infection does not show clinical symptoms. The patients are discovered accidentally when periodic health examinations. CHC patients might have some symptoms such as fatigue, loss of appetite, jaundice, hepatosplenomegaly and some extra-hepatic manifestations.

Laboratory: There may be an increase ALT, AST 2-3 times than normal threshold value, accompanied by reducing protein, albumin, prothrombin ratio ... histopathology test can meet liver fibrosis levels from mild to cirrhosis liver.

Methods to evaluate the degree of liver fibrosis:

Liver biopsy: is the gold standard to assess degree of fibrosis and inflammatory necrosis of liver. However this technique has many limitations such as complications, little acceptance of patients and some technical errors.

Fibroscan: Based on the principle of determining the stiffness of liver to determining degree of liver fibrosis by classification of Metavir. This technique was studied by Sandrin L and proposed application in assessing liver fibrosis. Fibroscan also was confirmed by many studies that it had value to access degrees of liver fibrosis and overcome limitations of liver biopsy. Therefore, in 2014 the World Health Organization recommended using Fibroscan to evaluate status of liver fibrosis in CHC patients.

1.5. Diagnosis:

Diagnosis of Hepatitis C virus based on anti-HCV test and ARN-HCV. Diagnosis genotype of HCV in order to choosing antiviral drug regimen and treatment prognosis. Viral load (VL) is an important test in tracking and evaluating the effectiveness of treatment

1.6. Treatment HCV:

1.6.1. Treatment goals HCV: Complete eliminating HCV out of patient's body, meaning that achieving sustained virological response (SVR), or cured.

1.6.2. Therapeutic indication: As recommended by WHO, all HCV patients should be treated antiviral drug except in cases having prognosis of near dead.

1.6.3. Treatment Regimen:

1.6.4.1. The recommendation of WHO and International association of liver diseases : Preferred regimen is pegIFN + RBV, or combining with DAA that depending on the genotype, viral response, availability of resources and economic conditions. Time of treatment also depends on the genotype, Rapid Virologic Response (RVR).

1.6.4.2. Regimen of the Vietnam Ministry of Health: in 2013 Vietnam Ministry of Health proposed using the regimen pegIFN + RBV, combining with DAA if using the preferred regimen failed.

Chapter 2: SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. Subject: Including 90 patients who had diagnosis of CHC and had indication treatment by the regimen pegIFN α -2b + RBV, as well as liver biopsy.

2.2. Place and time: The study was conducted at National Hospital for Tropical Diseases (NHTD), from January 2012 to December 2015.

2.3. Methodology

2.3.1. Study Design:

For first objective: A prospective study intervention

For second objective: Applying algorithms to determine degrees of liver fibrosis based on histopathological evidence.

2.3.2. Sampling: All patients admitted during time of the study, agreed to participate in study and had study including criterias, they were selected by convenience sampling method intentionally.

2.3.3. Methodology

2.3.3.1. Screening of patients: 110 patients aged 18 or older have been diagnosed CHC. They were advised CHC disease and criterias for choosing in the study. There are 95 patients agreed to participater in the study. After patients has signed an agreement to participate in the study, we conducted the screening tests. Finally, we chose 90 patients who meet the study criteria and exclusion.

2.3.3.2. Steps of treatment study

Patients were consulted fully on treatment solutions, steps of the study and be invited to sign the agreement to participate in study.

The treatment regimen was used in the study: pegIFN α -2b + RBV, according to "Guidelines for diagnosis and treatment of Hepatitis C virus" America Association of liver diseases in 2009.

- Time of treatment 24 weeks: getting HCV genotype 2, 3 or genotype 1, 4 or 6 but VL before treatment $<4 \times 10^5$ IU/ml and reached RVR.

Time of treatment 48 weeks: getting HCV genotype 1 or 4 or 6, or indeterminate genotype and pretreatment VL $> 4 \times 10^5$ IU/ml and do not meet RVR.

2.3.4. Evaluating outcome

2.3.4.1. Evaluating treatment outcome of pegIFN alfa-2b + RBV

a) Evaluating results of treatment

Clinic: Evaluating manifestations of the whole body and manifestations of chronic liver diseases such as jaundice, yellow eyes, right upper quadrant pain, hepatomegaly, splenomegaly ...

Lab: Evaluating results of treatment based on lab tests

- Liver function: ALT, AST, bilirubin, albumin, prothrombin
- Virus: Based on the standards of American Association of liver diseases, including rapid virologic response (RVR), early viral response (EVR), delayed virologic response (DVR), finishing treatment and sustained virologic response (SVR)
- Histopathology: Assessing degrees of liver fibrosis, histopathological lesions based on the Metavir classification. The change in degrees of liver fibrosis after treatment were divided into 3 status: Better, unchange or worse.

b) Evaluating side effects

Clinic: Detecting side effects occur during the treatment

Lab: Complete Blood Count, renal function, thyroid.

2.3.4.2. Evaluating Fibroscan value for diagnosing liver fibrosis

Fibroscan and liver biopsy were carried out simultaneously at the time of treatment in 90 patients enrolled in the study. The results of Fibroscan were collated and compared with histopathological results based on statistical algorithms.

2.4. Preclinical techniques of the study

2.4.1. Blood test, blood chemistry test, virus

Blood test, liver function, kidney, thyroid, VL, genotypes and liver biopsy were performed in National Hospital Of Tropical Diseases.

Viral load was tested by HCV-RNA Real Time PCR technique, COBAS AmpliPrep/ COBAS TaqMan48-Roche system, detection threshold ≥ 15 IU / mL (37.5 copies / mL). HCV genotype techniques performed by sequencing on the system AB 3130XL

2.4.2. Liver biopsy

Liver biopsy by percutaneous biopsy technique under ultrasound guidance. The degrees of liver fibrosis was classified and defined by Metavir classification and was took place at Pathology center, Bach Mai Hospital.

2.4.3. Determining degrees of liver fibrosis by Fibroscan: FIBROSCAN® 502 Echosen machine. Average result of 10 probe times, expressed as kPa, determining degrees of liver fibrosis by Metavir classification.

2.5. Evaluative criteria

Test indicators were classified according to Vietnamese biological constants.

Evaluating results of treatment: Good results: If ending of 24 weeks treatment, VL undetectable and liver function test within normal threshold value; Failed treatment: If having interruption by non-response to treatment, or relapse, or liver function test have not returned to normal levels.

Evaluating viral response: SVR if finishing 24 weeks treatment, VL was under detection threshold. Relapse if finishing 24 weeks treatment, VL over detection threshold.

2.6. Data analysis

The data were managed and processed by SPSS 16.0 software. Using statistical algorithms to determine correlation and compare difference between them. Using the ROC curve, AUROC, Youden

index to determine value of Fibroscan. Test has statistical significance if $p < 0.05$.

2.7. Ethic: Ethic of the study was approved by Ethic board of NHTD. Patients were fully explained purpose of the study, necessity of laboratory tests, evaluating treatment results, liver biopsy and Fibroscan. They were signed an agreement to participate of the study. They had right to give up the study for any reasons. Information of patients was encrypted and secured.

Chapter 3: RESULTS

3.1. Results of treatment for CHC patients with regimens pegIFN α -2b + RBV

24-week treatment group, 15 patients (16.67%) and 48-week treatment group incl 75 patients (83.33%). The following results:

3.1.1. Results of clinical treatment

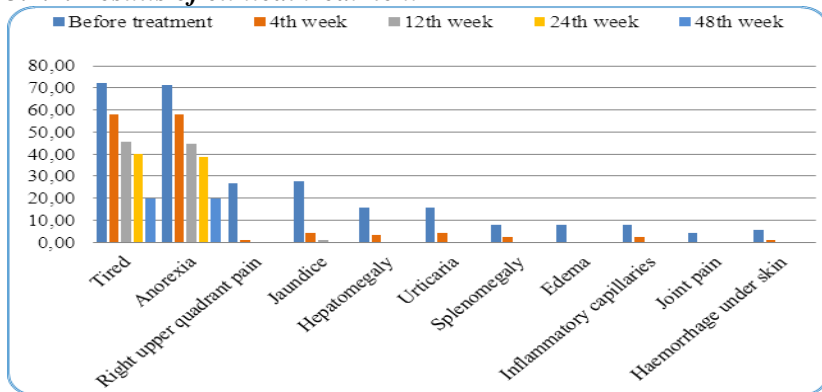


Figure 3.1: Change of clinical symptoms during the treatment

Clinical symptoms improved markedly at the time of evaluation. Tired and anorexia were long term occurring during the treatment time.

Table 3.1: Treatment results by clinical evaluation of 90 patients

	Good n (%)	Failed n (%)	Relapse n (%)
24 weeks treatment group	15 (100,0)	0	0
48 weeks treatment group	68 (90,67)	3 ^a (3,33)	4 ^b (4,44)
Total	83 (92,22)	3 (3,33)	4 (4,44)

a) 3 patients had VL always over detection threshold; b) 4 patients had VL over detection threshold at the time after finishing 24 weeks treatment.

After finishing 24 weeks treatment: good result was 92,22%, failed result was 3.33%, 4.44% relapse.

3.1.2. Laboratory results of treatment

Table 3.2: Changing of liver function test

Index	Treatment	4 th week	12nd week	24 th week	48 th week
ALT (U/L)	103,68 ± 65,43	64,2 ± 58,8 <i>p</i> ¹ : 0,00	40,0 ± 30,6 <i>p</i> ² : 0,00	31,4 ± 18,4 <i>p</i> ³ : 0,00	28,8 ± 14,7 <i>p</i> ⁴ : 0,00
AST (U/L)	83,98 ± 52,96	56,6 ± 51,0 <i>p</i> ¹ : 0,00	38,73 ± 25,5 <i>p</i> ² : 0,005	33,0 ± 21,0 <i>p</i> ³ : 0,00	29,6 ± 11,5 <i>p</i> ⁴ : 0,00
GGT (U/L)	116,1 ± 106,0	78,7 ± 70,7 <i>p</i> ¹ : 0,00	56,4 ± 45,8 <i>p</i> ² : 0,00	47,9 ± 41,7 <i>p</i> ³ : 0,00	41,2 ± 25,3 <i>p</i> ⁴ : 0,00
Bilirubin TP (mmol/L)	20,25 ± 18,47	15,3 ± 6,9 <i>p</i> ¹ : 0,001	13,7 ± 5,6 <i>p</i> ² : 0,00	12,8 ± 4,7 <i>p</i> ³ : 0,00	12,4 ± 3,9 <i>p</i> ⁴ : 0,00
Bilirubin TT (mmol/L)	8,03 ± 9,17	5,7 ± 3,4 <i>p</i> ¹ : 0,006	5,2 ± 2,8 <i>p</i> ² : 0,003	5,1 ± 2,8 <i>p</i> ³ : 0,002	4,8 ± 2,2 <i>p</i> ⁴ : 0,009
Protein TP (g/L)	76,84 ± 6,09	77,0 ± 5,2 <i>p</i> ¹ : 0,733	76,2 ± 5,7 <i>p</i> ² : 0,509	77,3 ± 5,3 <i>p</i> ³ : 0,475	77,3 ± 5,7 <i>p</i> ⁴ : 0,559
Albumin (g/L)	45,52 ± 5,11	44,2 ± 3,7 <i>p</i> ¹ : 0,008	43,6 ± 5,4 <i>p</i> ² : 0,011	44,7 ± 3,9 <i>p</i> ³ : 0,165	44,9 ± 4,2 <i>p</i> ⁴ : 0,523

ALT, AST and bilirubin concentration improved from 4th week to later and returned to normal threshold at 12nd week. GGT concentration decreased from 4th week and returned to normal threshold at 24th week. Protein and albumin concentrations remained stable in physiological threshold, albumin decreased slightly at 4th and 12nd week.

Table 3.3: Viral response during treatment (n = 90)

Time		24 weeks treatment; n (%)	48 weeks treatment; n (%)	Total n (%)
4 weeks	-	15 (100)	43 (57,33)	58 (64,44)
	+	0	32 (42,67)	32 (35,56)
12 weeks	-	15 (100)	64 (85,33)	79 (87,78)
	+	0	11 (14,67)	11 (12,32)
24 weeks	-	15 (100)	72 (96,0)	87 (96,67)
	+	0	3 ^a (4,0)	3 (3,33)
48 weeks	-	--	72 (96,0)	72 (80,0)
	+	--	3 (3,33)	3 (3,33)
After finishing 24 weeks treatment	-	15 (100)	66 ^b (88)	83 (92,22)
	+	0	7 ^c (9,33)	7 (7,78)

a) 3 patients stopped treatment after 24th week because of non-viral response; b) 2 patients stopped treatment at 36th and 44th week because of having unexpected effects, but both of them had VL under detection threshold after 24 weeks of stopping treatment; c) 3 patients (+) from 24th week and 4 patients (+) at finishing of treatment.

- 24-week treatment group: Viral response achieved 100% and after finishing 24 weeks of treatment was 100%.

- 48-week treatment group: After 4 weeks treatment had viral response with 57.33%. After 12 weeks with 85.33%. After 24 weeks 96%, 4.0% detected virus and stopped treatment. After 48 weeks, there were 72/75 patients had VL under detection threshold. After finishing 24 weeks of treatment, 88% achieved viral response, but there was 4.44% had VL over detection threshold (relapse).

- Sum of two patient groups: 90.0% had viral response, failed treatment was 7.78% and 2.22% had not evaluation.

50/90 patients of the study were received liver biopsy before and after treatment. Histopathology result below:

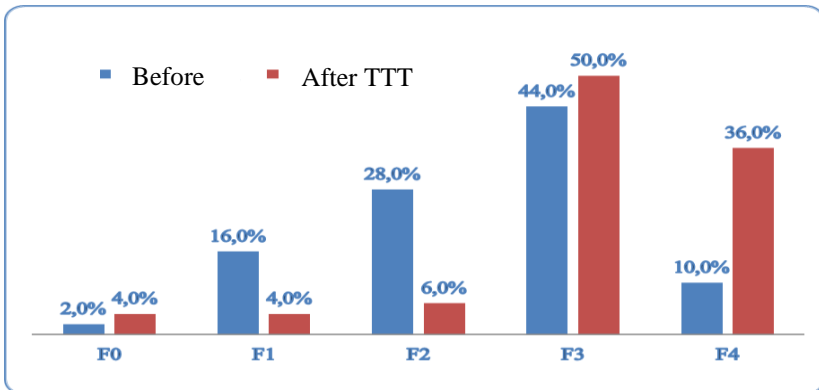


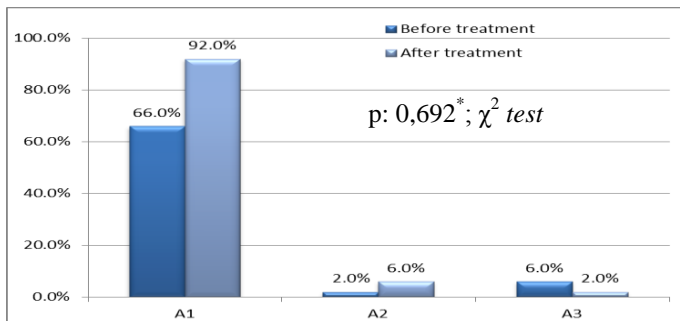
Figure 3.2: Degree of liver fibrosis by biopsy results before and after treatment

After treatment had increase of degree of severe liver fibrosis. Specifically period F3 from 44.0% to 50% and F4 from 10.0% to 36.0% ($p > 0.05$).

Table 3.4: Types of histopathological lesions before and after treatment

Types of tissue lesions		Before treatment n (%)	After treatment n (%)
Necrosis around liver cavity	No	9 (18,0)	21 (42,0)
	Mild	32 (64,0)	27 (54,0)
	Moderate	8 (16,0)	2 (4,0)
	Severe	1 (2,0)	0 (0,0)
Lobules necrosis	No	3 (6,0)	3 (6,0)
	Moderate	38 (76,0)	44 (88,0)
	Severe	9 (18,0)	3 (6,0)
bridging necrosis	No	46 (92,0)	50 (100,0)
	Yes	4 (8,0)	0 (0,0)
Inflammation of liver cavity	No	0 (0,0)	0 (0,0)
	Mild	27 (54,0)	47 (94,0)
	Moderate	19 (38,0)	3 (6,0)
	Severe	4 (8,0)	0 (0,0)
Fibrosis	No (F0)	3 (6,0)	2 (4,0)
	Mild (F1)	9 (18,0)	2 (4,0)
	Moderate (F2)	12 (24,0)	3 (6,0)
	Severe (F3)	21 (42,0)	25 (50,0)
	Cirrhosis (F4)	5 (10,0)	18 (36,0)

After finishing treatment, all types of inflammatory necrosis tended to lose or improved. However, there was an increase severe liver fibrosis and cirrhosis.

**Figure 3.3: Necrotic inflammatory activity on liver biopsy before and after treatment**

After finishing treatment, necrotic inflammatory activity were moderate (A2) and strong (A3) tended to decrease while there was an increase activity with mild inflammatory necrosis (A1).

3.1.3. Adverse Effects

Table 3.5: The Adverse Effects on clinic

Adverse Effects	n	%
Loss weight, weakness	71	78,89
Fever, like flu syndrome	65	72,22
Inflammation at the injection point	62	68,89
Headache, dizziness, insomnia	54	66,00
Hair loss	57	63,33
Decreasing libido	40	44,44
Muscles, joints pain	26	28,89
Dried skin	23	25,56
Stomachache, nausea, diarrhea	21	23,33
Tremor hand	19	21,11
Distraction	12	13,33
Depression, emotional disorder	7	7,78
Stimulation	4	4,44
Others	10	11,11

Common adverses effects were; loss weight, weakness, fever, fake flu syndrome, infection at injection position. Less common were headache, dizziness, insomnia, hair loss and decreasing libido. Symptoms had low frequence were muscles, joints pain, dried skin, stomachache, nausea, tremor hand, loss of concentration, depression, stimulation. Other adverse effects were rate occuring were: pneumonia, tuberculosis, retinitis, diabetic.

Table 3.6: Adverse Effects of hematology

Time Rate	4 th Week (N = 90)	12 nd Week (N = 90)	24 th Week (N = 90)	48 th Week (N = 73)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hemoglobin (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)
Number of platelets (PTL,G/L)				
< 25	0	0	0	0
25 - 50	0	0	1 (1,11)	1 (1,37)
Number of WBC (WBC, G/L)				
< 1,0	1 (1,11)	1 (1,11)	0	0
1,0 – 1,5	0	0	1 (1,11)	1 (1,37)
Number of Neutro Neutrophil (NEUT,G/L)				
< 0,5	0	0	0	1 (1,37)
0,5 – 0,7	0	2 (2,22)	2 (2,22)	0

* 48-week treatment group had 75 patients, 2 of them stopped treatment because of had not viral response.

During time of treatment:

- Hb severe reduction (<85 g / L) ranged 2.22% - 5.48% and early onset.
- Number of WBC was very severe reduction (<1.0 G / L) was 1.11% at 4th week and 12nd week. At 24th and 48th week, there was 1,11% reduced dramatically (1 - 1.5 g / L) . Number of NEUT was severe reduction (<0.5 G / L) was 1.37% at 48th week (completing treatment schedule).
- Number of platelts was severe reduction (25 - 50G / L) was 1.11% and 1.37% at 24th and 48th week, respectively.

Table 3.7: Changes in renal function tests, thyroid function and AFP during treatment

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

- FT3 concentration in blood increased from 12nd to 48th week ($p < 0.05$). FT4 concentration was always fluctuating and rising at 48th week. TSH concentration increased from 4th week and continued to increase long term treatment. There was not abnormal changes of creatinine concentrations in blood during treatment. AFP concentrations was statistically significant reduction ($p < 0.01$).

3.1.4. Influences factors of treatment outcomes.

Table 3.8: Genotype, viral load with viral response status

Viral response (VR) Factor	p				
	RVR	EVR	DVR	Relapse	SVR
HCV genotype**	0,18	0,18	0,93	0,25	0,29
VL*	0,24	0,04	0,00	0,03	0,00
VL > 4x 10 ⁵ UI/ml	0,81	0,67	0,33	0,26	0,45

HCV genotype, high VL were not relate to SVR ($p > 0.05$). VL had related to SVR and DVR ($p < 0.05$). VL of before treatment had close related to SVR ($p < 0.001$).

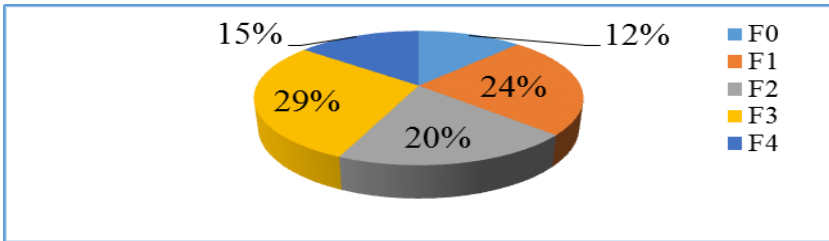
Table 3.9: Correlation between VR with VRBV status

Viral response \ Correlation	SVR	
	p	OR
RVR	0,015	6,46
EVR	0,25	–
DVR	0,001	31,8

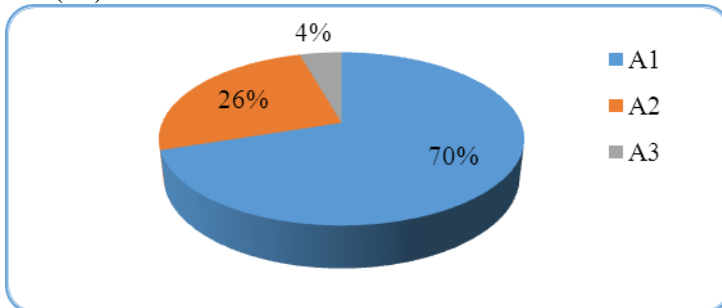
Prognostic factors of SVR were RVR and DVR. EVR was not SVR prognostic factors.

3.2. Results studying of Fibroscan value compared with histopathology in CHC patients.

3.2.1. Results of histopathology (n = 90)

**Chart 3.4: Degrees of liver fibrosis by Metavir classification**

Comment: Results of liver biopsy showed severe degree of fibrosis (F3) and cirrhosis (F4) was 43.01%; moderate fibrosis (F2) was 20%, mild fibrosis (F1) was 23.67%, there was 12% was not fibrosis (F0).

**Figure 3.5: Necrotic inflammatory activity by histopathology**

All patients had inflammatory necrosis, 70% patients with mild (A1), 26% moderate and 4% severe (A3).

3.2.2. Results of Fibroscan value in diagnosis of liver fibrosis in CHC patients.

3.2.2.1. The value of Fibroscan in the diagnosis of fibrosis in the chronic C hepatitis patients

Fibrosis stage	F1	F2	F3	F4
Value				
Cut off (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
Se (%)	88.61	96.49	71.79	76.19
Sp (%)	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

Area under curve of Fibroscan was from 0.80 in F3 to 0.916 in F1. Optimal cutoff of Fibroscan in F1: 6.0 kPa; F2: 7.2 kPa; F3: 12.3 kPa in F4: 14.3 kPa. Sensitivity was from 71.79% (in F3) to 96.49% (in F2); specificity was a range from 75.31% (in F4) to 85.19% (in F3).

3.2.2.2. Results Fibroscan

Table 3.10: Results Fibroscan by Metavir classification before treatment

Fibrosis hepatic	n	%	$\bar{X} \pm SD$
F0	6	6.67	4.47 ± 0.37
F1	13	14.44	5.86 ± 0.58
F2	18	20.00	8.28 ± 0.74
F3	18	20.00	10.98 ± 0.81
F4	35	38.89	24.0 ± 1.11
Fibroscan	14.65 ± 10.95 kPa		

According to the Metavir score, pretreatment level of fibrosis al follow: 58.89% in F3 and F4, 20.0% in F2, 14.44% in F1 and 6.67% in F0. Mean stiffness was 14.65 ± 10.95 kPa.

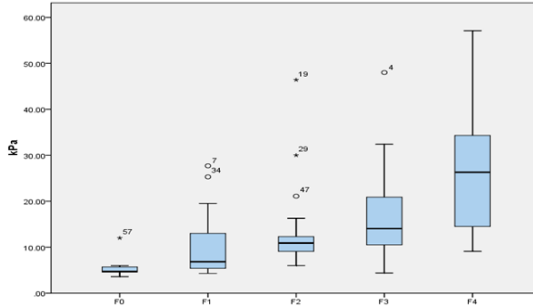


Figure 3.6: Correlation between Fibroscan and biopsy results

There was a correlation between level of fibrosis and stiffness on Fibroscan, the higher in stiffness, the more severe in fibrosis ($p > 0.05$).

Table 3.11: Sensitivity, specificity of Fibroscan

Fibrosis scoring	AUROC	Cutoff (kPa)	Se (%)	Sp(%)
F1	0.917	6.0	89.02	84.62
F2	0.874	7.6	98.33	77.14
F3	0.841	12.3	73.17	85.19
F4	0.816	14.3	78.57	75.31
p	< 0.001			

3.2.2.3. Interference factors

Table 3.12: Correlation between Firoscan results and demography

Correlation Parameter	p	CI95%
Age*	0.032	0.024 – 0.03
Sex**	0.737	-0.036 – 1.00
BMI*	0.456	0.451– 0.47
Alcohol use**	0.288	-0.129 – 1.00
Alcohol amount*	0.122	0.107 – 0.12

Fibrosis score on Fibroscan correlated to age ($p < 0.05$; CI95%: 0.024 – 0.031), but not to sex, BMI, alcohol use and amount of alcohol consumption.

Table 3.13: Correlation between Fibroscan results and hematological parameters

Correlation Parameters	p	CI95%
RBC	0.125	-0.163 – 1,00
Hb	0.644	-0.049 – 1,00
WBC	0.005	-0.294 – 1,00
Platelet	0.00	-0.431 – 1,00

Fibrosis score on Fibroscan was well correlated to number of WBC and platelets ($p < 0.005$), but not correlated to RBC, Hb ($p > 0.05$).

Table 3.14: Correlation between Fibroscan results and biochemistry

Correlation Parameters	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

Fibrosis score on Fibroscan was correlated to ALT ($p < 0.05$; CI95%: 0.038 – 0.045), AST ($p < 0.001$; CI95%: 0.00 – 0.001) and GGT ($p < 0.001$; CI95%: 0.001 – 0.002), but was not correlated to direct bilirubin, indirect bilirubin, glucose, protein and plasma albumin ($p > 0.05$).

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. Results of chronic hepatitis C treatment by peginterferon alfa-2b and ribavirin combination

On the chronic hepatitis C infected patients, goals of the treatment were sustained eradication of HCV and then normalize the liver

function, improving clinical symptom, preventing complications for chronic HCV infected patients.

Clinical results: in this study, the clinical manifestations improvement were early and clearly. For example, signs of jaundice, hepatomegaly, edema, splenomegaly improved within the first 24 hours. However, other signs such as fatigue and anorexia were persistent in 20% of the patients. This phenomenon was due to adverse effects of drugs. Similarly, Sarkar S. và P.T.T.Thủy reported that the prolonged fatigue occurred during the treatment and disappeared right after the end of the treatment.

In the assessment of the treatment outcomes, we found that 92.05% patients had good outcome, 3.33% had failure and 4.44% had recurrence.

For laboratory outcomes: there was a clear improvement in liver enzymes. Mean ALT level was 103.68 ± 65.43 U/L pretreatment, lower down to 64.19 ± 58.8 U/L 4 weeks after treatment and to normal range 12 weeks after treatment. Other parameters such as AST, GGT, total bilirubin were also improved. Studies by Rao P.; Wang M. And others had shown that treatment could improve the hepatic cellular damage.

Virological response: the rate of sustained eradication of HCV was 64.44% 4 weeks after the treatment. Further analysis for subgroup, for each group, the rate of sustained eradication was 100% in the group of treatment for 24 weeks, and was 57.33% in the group of treatment for 48 weeks. The rate of early virologic response in both groups was 87.78%, in which 100% in group of treatment for 24 weeks and 85.33% for the group of treatment for 48 weeks.

In the assessment of sustained virologic response (SVR) at the end of the 24 weeks of treatment, we found that: the rate of SVR was 88.0% among 48 weeks treatment group and 4 (4.44%) patients whom viral load was in above the detection threshold; the rate of SVR was 100% among 24 weeks treatment group. For genotypic analysis, SVR among genotype 1 was 86.97%, genotype 6 was 97.3%. In the total number of 90 patients under anti-viral therapy, SVR was 92.22%, however there was 7.78% cases of failure. Study by P.T.T.Thủy showed that this SVR rate was from 71% - 90%. Study

by Nguyen N.H showed that the SVR rate among patients with HCV genotype 6 was up to 74%.

This result showed high rate of SVR among chronic HCV infection treated by pegIFN α -2b + RBV.

In our study, we evaluated histopathological profile of 50 patients who were undergone the liver biopsy pre and post treatment. Results showed that necrosis around liver cavity, lobules necrosis was improved. Bridging necrosis recovered as normal. However, there was an increase in inflammation of liver cavity. For the severity of necrotic inflammation: improved in 17/50 (34%) and no change in 29/50 (58%), more severe in 4 (8%) patients. For the fibrotic lesion: improved in 8 (16.0%), no change in 17 (34.0%) and progressive in 25 (50.0%) patients. There was many controversy on the change in fibrosis after antiviral therapy. D'Ambrosio R. founded that there was an improvement of fibrotic level after the treatment. However similar to our results, Goodman Z.D reported an increase of level of fibrosis among patients who were under antiviral therapy.

From our results, we think that even SVR was obtained, the liver fibrosis may be progressive after the success of antiviral therapy. Therefore, longer monitoring of the progression should be done in order to early detect the complications. Further study should be warranted to evaluate histological change in liver tissue after the treatment.

For the adverse events: in this study, adverse events were documented such as anorexia, fatigue (78.89%), flu like syndrome, fever (72.22%). Flu like syndrome and fever occurred right after and during the treatment by pegIFN. Headache, vertigo and insomnia were found in 66.0% patients, often at the same time with fever and flu like symptoms. Anorexia and fatigue often occurred later. Other psych neurological manifestations such as rigor, attention disorders, depression and irritability. Injection site reaction was side effect on the skin. Respiratory complications were interstitial pneumonia, bronchitis, bacterial pneumonia and pulmonary tuberculosis after 4 weeks of treatment. McHutchison J.G. and Russo M.W. had also report similar adverse reaction during the treatment by pegIFN + RBV.

Other adverse reaction such as anemia occurred in early stage, 4 weeks right after treatment, severe anemia had been seen in 2.22%

patients (Hb < 85 g/L). For the severe anemia, we treated by packed red blood cell transfusion, dose reduction of RBV and erythropoietin. There were 2 patients with very severe leucopenia (< 1.0 G/L) in the week 4 and 12 and 1 patient with severe neutropenia. Thrombocytopenia was seen in 1/90 patients in the week 24 and 48. We also found the thyroid dysfunction, retinitis and diabetes. McHutchison J.G also reported many cases of pancytopenia among patients treated by pegIFN α + RBV.

We observed that in the treatment by pegIFN α + RBV, adverse effects increased the rate of incompliance. However, in our study proper consultation, all of our patients was compliant with protocol.

Factor affecting treatment results

Our results showed that factors such as HCV genotype and viral load could not affect viral response ($p > 0.05$); pre-treatment viral load correlated to early virologic response and late virologic response ($p < 0.05$) and strictly correlated to SVR ($p < 0.001$).

Viral response status was considered as an important predictor of SVR during the treatment by pegIFN α + RBV. In this study, RVR and DVR was the predictor of SVR. However, EVR was not correlated to SVR. RVR has been shown in medical literature as an major predictor of SVR. Fried M.W even considered RVR as most important predictor of SVR.

4.2. Results value of Fibroscan compare with histopathology in CHC patients

4.2.1. Results of histopathology

In our study, 90 CHC patients was tested liver biopsy before treatment. Results showed that: Necrosis around liver cavity 63.4% was mild, 14.4% was moderate and 4.4% was severe. Lobules necrosis included: 67.8% was moderate, 13.3% was severe and 15.6% was bridging necrosis . Inflammation of liver cavity with 51.1% was mild, moderate and severe degree was 37.8%. Comparing with Metavir classification table, degree of inflammatory necrosis of the patients: mild (A1) was 70%, moderate (A2) was 25.56% and severe (A3) was 4.44%.

Liver fibrosis status according to liver biopsy results were as follow: no fibrosis (F0) was 11/90 (11.22%), fibrosis (F1) was 22/90

(24.44%) , fibrosis (F2) was 18/90 (20%), fibrosis F3 was 26/90 (28.89%) and cirrhosis (F4) was 13/90 (14.44%). According to Morgan T.R, patients had severe degree of liver fibrosis and cirrhosis were still at risk of getting liver cancer after gained SVR. Therefore, it was needed using early antiretroviral drugs and having long-term monitoring plan for these patients. In the study, we recommend that patients had severe liver fibrosis and cirrhosis should be monitored periodically every 6 months.

4.2.2. Value of Fibroscan for diagnosis liver fibrosis in CHC patients

4.2.2.1. Diagnosis value of liver fibrosis of Fibroscan

In the study, we used pre-treatment results of liver biopsy was the standard reference, as well as using ROC curve and area under curve to determine value of Fibroscan in diagnosing liver fibrosis. Results showed that AUROC of Fibroscan in different fibroses scoring ranged from 0.82 of F4 to 0.92 of F1 ($p < 0.05$)

Optimal cutoff of fibrosis scoring F1 was 6,0 kPa was sensitivity with 88.61% and specificity was 81.82%; Similar to optimal cutoff of F2 was 7.2 kPa, sensitivity with 96.49% and specificity with 69.70%; Optimal cutoff of F3 was 12.3 kPa, sensitivity with 71.79% and specificity was 78.43%; Optimal cutoff of F4 was 14,3 kPa, sensitivity and specificity was 76.19% and 88.41%, respectively. According to Sandrin L. sensitivity and specificity of Fibroscan ranged around 90%. Therefore, with the results of Fibroscan test had highly sensitivity and specificity for diagnosis of liver fibrosis degree.

A noted issue of clinical practice was that there were many studies have made recommendations about value of Fibroscan for diagnosis of liver fibrosis in CHC patients, due to differences in diagnostic value for each race, skin color. Despite controversy about value of Fibroscan in diagnosis of liver fibrosis, but we think that we should be used Fibroscan to evaluate degrees of liver fibrosis in CHC patients in Vietnam for several following reasons:

- *Firstly, Fibroscan was recommended by WHO and Reliable Associations of Liver disease in the world using to evaluate degrees of liver fibrosis.*
- *Secondly, Fibroscan has no complication, easy to use and does not take much time, demonstrating in this study.*

- *Thirdly, evaluating degree of liver fibrosis by Fibroscan was produced high accuracy results, sensitivity and specificity ranged 70-90%.*
- *Fourthly, Fibroscan gets easily approval of patients, therefore it can easily repeat the test many times and can be applied routinely.*

Therefore, liver biopsy technique will only need to use in cases that was failed Fibroscan, or results of different test are different.

4.2.2.1. Results of Fibroscan

We evaluated degrees of liver fibrosis before treatment by Fibroscan for all 90 patients in the study. Results: 6.67% patients were in stage F0; 14.44% were F1; 20.0% were F2; 20.0% were F3 and 38.89% were F4. Average value of Fibroscan before treatment was 14.65 ± 10.95 kPa. Average value of Fibroscan of P.T.T.Thuy study was ranged 10.5 - 12.1 kPa. According to several studies, stiffness of liver has a high degree of compatibility with degree of liver fibrosis.

4.2.2.3. Influences factors

Studying on the results of Fibroscan, we found that demographic factors such as sex, BMI, alcohol use and daily alcohol consumption has an interference on the stiffness on the Fibroscan ($p > 0.05$).

However hematological parameters inversely correlated fibrosis score on Fibroscan, such as RBC ($r = -0.26$; $p < 0.05$) and platelets ($r = -0.40$; $p < 0.001$). Due to the fact that liver is part of erythropoietic process, the more increase in stiffness of the liver (fibrosis) the lesser activity of the erythropoietic system. Low number of platelet may be correlated with portal hypertension due to platelet destruction occurring in the spleen. Therefore, Bureau C.; Vizzutti F. recommended using Fibroscan to identify risk of portal hypertension. ALT ($p = 0.042$; CI95%: 0.038 – 0.045) and AST ($p = 0.001$; CI95%: 0.00 – 0.001) directly correlated with the liver stiffness on Fibroscan. Wong G.L and Arena U. had shown that ALT level might mislead the Fibroscan results, thus it should be used Fibroscan in the acute phase of hepatitis, and it should be used after 3 months after ALT level become normal. It also said that the parameters such as protein, albumin, ure, creatinine, total bilirubin was not correlated to the

stiffness on the Fibroscan ($p > 0.05$). Further study should be carried out to investigate those interference factors on the result of Fibroscan. Based on our study and guidelines, our study have identified the cutoff on Fibroscan, and fibrosis scoring in Vietnamese people. We recommended that further study should be done to set up standard system for Vietnamese people.

CONCLUSIONS

1. For the treatment outcomes

- During the treatment, clinical of hepatitis C chronic improvement was witnessed from week 4 to 24, however, signs such as fatigue and anorexia were persistent during the treatment.
- The ALT, AST, bilirubin, GGT improved from week 4 and stable in week 12. Albumin was mildly lower in week 4 and 12.
- Virological response: 92.22% was SVR and failed treatment was 7.78% (including non-response and relapse). Prognostic factor of SVR was RVR (OR: 6.46; $p < 0.05$) and DVR (OR: 31.8; $p < 0.001$). VL was a prognostic factor of of SVR ($p < 0.001$), as well as EVR and DVR ($p < 0.05$).
- Biopsy results done pre and post treatment samples showed that there was an improvement in 16%, no change in 34%, more progressive in 50%. Necrotic index improved in 34%, no change in 58% and more severe in 8%. Fibrotic score was inversely correlated to AST, GGT, total bilirubin and directly correlated to RBC and Hb.
- Side effects:
 - Clinical: common having weight loss, tired (79.89%), fever, fake flu syndrome (72.22%), inflammation at injection position (68.89%), headache, dizziness, insomnia (66.0%), hair loss (63.33%) and some manifestations of skin, arthritis, psychic with ranged 4.44 to 44.44%.
 - Lab: Hb decreased and severe reduction occurred during the treatment (from 2.22 to 12.22%). PLT decreased at 24th and 48th week (1.11%). WBC decreased at 24th and 48th

week; severe reduction at 4th and 12nd week (from 1.11% - 1.37%). NEUT decreased at 12nd and 24th week (2.22%) and severe reduction at 48th week (1.37%). FT4, FT3 abnormally fluctuated at 48th week. FT3 increased from 12nd to 48th week. TSH increased from 4th week and long lasts. AFP concentrations significantly decreased. Creatinine and urea had no abnormal changes.

2. Value diagnosis of liver fibrosis of Fibroscan

- Fibroscan had value to diagnosis of liver fibrosis.
- Optimal cutoff Fibroscan: F1 was 6.0 kPa, AUROC: 0.91, Se 88.61%, Sp 81.82%; F2 was 7.2 kPa, AUROC: 0.84, Se 96.49%, Sp 69.70%; F3 was 12.3 kPa, AUROC: 0.80, Se 71.79%, Sp 78.43%; and F4 was 14.3 kPa, AUROC: 0.81, Se 76.19%, Sp 88.41%.
- PPV of F1 was 97.22%; F2: 84.62%; F3: 71.79% and F4: 66,67%. NPV of F1 was 50.0%; F2: 92.0%; F3: 78.43% and F4 was 92.42%.
- Degree of liver fibrosis had related to age group ($p < 0.05$; CI95%: 0.024 – 0.03), WBC, PLT, ALT ($p < 0.05$), AST và GGT ($p < 0.01$).

The results of the present study suggested that Fibroscan may improve the sensitivity of the diagnosis of liver fibrosis in patients with CHC in Vietnam.

RECOMMENDATIONS

From our study, we propose several recommendations:

1. PegIFN α -2b plus ribavirin combination therapy was effective in the treatment of chronic HCV hepatitis. However, there were many adverse reactions still exist should further study should be done for DAA regimen.
2. Fibroscan should be carried out to evaluate level of fibrosis in chronic HCV hepatitis. Liver biopsy should only be done in case of uncertainty and discordance in Fibroscan results.
3. Long term study should be warranted to assessment the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus who obtained SVR.