

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

ĐOÀN HIẾU TRUNG

**NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG LÂM SÀNG, SINH HÓA,
VIRUS VÀ MỨC ĐỘ XƠ HÓA GAN Ở BỆNH NHÂN
XƠ GAN DO VIRUS VIÊM GAN B ĐIỀU TRỊ
BẰNG ENTECAVIR**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HUẾ, 2020

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

ĐOÀN HIẾU TRUNG

**NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG LÂM SÀNG, SINH HÓA,
VIRUS VÀ MỨC ĐỘ XƠ HÓA GAN Ở BỆNH NHÂN
XƠ GAN DO VIRUS VIÊM GAN B ĐIỀU TRỊ
BẰNG ENTECAVIR**

Ngành: NỘI KHOA

Mã số: 9 72 01 07

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

**Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS. TRẦN XUÂN CHƯƠNG**

HUẾ, 2020

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, tôi chân thành gửi lời cảm ơn đến:

Ban Giám Đốc Đại học Huế, Ban giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Đào tạo - Đại học Huế, Phòng Đào Tạo Sau Đại học - Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo điều kiện cho tôi làm nghiên cứu sinh tại Đại học Huế.

Ban chủ nhiệm và các Thầy Cô trong Bộ môn Nội đã tận tình dạy dỗ, truyền đạt kiến thức, kinh nghiệm cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài nghiên cứu sinh.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến thầy PGS.TS. Trần Xuân Chương đã tận tâm chỉ dạy, dìu dắt và hướng dẫn cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

Tôi xin cảm ơn Ban Giám đốc, khoa Nội tiêu hoá - Gan mật và các Khoa Phòng liên quan của Bệnh viện Đà Nẵng đã luôn giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình công tác và học tập.

Tôi xin cảm ơn Ban Giám đốc, các Bác sĩ phòng Siêu âm và các Phòng liên quan của Bệnh viện Gia đình Đà Nẵng đã luôn giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi thực hiện luận án này.

Cảm ơn quý bệnh nhân đã tình nguyện tham gia và hợp tác với chúng tôi trong suốt quá trình nghiên cứu.

Cảm ơn bạn bè, đồng nghiệp luôn động viên và khích lệ tôi trong quá trình học tập và công tác.

Xin cảm ơn cha mẹ, vợ con, anh chị em là nguồn động viên, chia sẻ và tạo nghị lực, niềm tin cho tôi trong quá trình học tập và cuộc sống.

Huế, tháng 04 năm 2020

Tác giả luận án

Đoàn Hiếu Trung

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi.

Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác, có gì sai sót tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Ngày 12 tháng 04 năm 2020

Tác giả

Đoàn Hiếu Trung

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa	
Lời cảm ơn	
Lời cam đoan	
Mục lục	
Các chữ viết tắt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các hình	
Danh mục các biểu đồ, sơ đồ	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
1. Tính cấp thiết của đề tài	1
2. Mục tiêu nghiên cứu	2
3. Ý nghĩa khoa học	3
4. Ý nghĩa thực tiễn.....	3
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Xơ gan do virus viêm gan B	4
1.1.1. Định nghĩa xơ gan	4
1.1.2. Virus viêm gan B.....	4
1.1.3. Diễn tiến tự nhiên nhiễm virus viêm gan B.....	7
1.1.4. Chẩn đoán xơ gan do virus viêm gan B và phân loại xơ gan	12
1.2. Xơ hóa gan	14
1.2.1. Sự hình thành xơ hóa gan	15
1.2.2. Thoái triển xơ hóa gan.....	17
1.2.3. Đánh giá xơ hoá gan.....	21
1.3. Điều trị kháng virus ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B	24
1.3.1. Mục đích điều trị kháng virus.....	25
1.3.2. Chỉ định điều trị kháng virus	25
1.3.3. Lựa chọn thuốc kháng virus cho bệnh nhân xơ gan do HBV	26
1.3.4. Entecavir trong điều trị xơ gan do virus viêm gan B	28
1.4. Các phương pháp đánh giá và theo dõi xơ hoá gan sử dụng trong đề tài.....	30

1.4.1. Chỉ số APRI.....	30
1.4.2. Kỹ thuật ARFI	31
1.5. Các nghiên cứu liên quan đến đề tài	36
1.5.1. Nước ngoài	36
1.5.2. Trong nước	41
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	44
2.1. Đối tượng nghiên cứu	44
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh.....	44
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	44
2.2. Phương pháp nghiên cứu	45
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	45
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu và phương pháp chọn mẫu	45
2.2.3. Nội dung và các biến số nghiên cứu.....	46
2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu	50
2.2.5. Thuộc sử dụng trong đề tài	57
2.2.6. Đánh giá đáp ứng điều trị	57
2.2.7. Xử lý số liệu	59
2.2.8. Sơ đồ nghiên cứu	61
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu	62
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	63
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	63
3.1.1. Tuổi.....	63
3.1.2. Giới tính.....	63
3.1.3. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị	64
3.1.4. Điểm Child-Pugh trước điều trị.....	64
3.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị.....	65
3.2. Đánh giá đáp ứng về lâm sàng, sinh hóa và virus ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị bằng Entecavir tại thời điểm 3, 6, 12 và 18 tháng	69
3.2.1. Đáp ứng lâm sàng	70
3.2.2. Đáp ứng về sinh hóa gan	75
3.2.3. Đáp ứng về virus.....	83

3.2.4. Đáp ứng theo tình trạng huyết thanh HBeAg.....	84
3.3. Khảo sát sự biến đổi vận tốc sóng biến dạng, chỉ số APRI ở bệnh nhân xơ gan do HBV điều trị bằng Entecavir tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng và các yếu tố dự báo cải thiện mức độ xơ hoá gan.....	86
3.3.1. Khảo sát sự biến đổi vận tốc sóng biến dạng và chỉ số APRI ở bệnh nhân xơ gan do HBV điều trị bằng entecavir tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng	86
3.3.2. Các yếu tố dự báo cải thiện mức độ xơ hoá gan sau 18 tháng điều trị.....	89
Chương 4. BÀN LUẬN	94
4.1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu	94
4.1.1. Tuổi.....	94
4.1.2. Giới tính.....	94
4.1.3. Triệu chứng lâm sàng trước khi điều trị	95
4.1.4. Điểm Child-Pugh trước khi điều trị.....	95
4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị.....	96
4.2. Đánh giá đáp ứng về lâm sàng, sinh hóa và virus ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị Entecavir tại thời điểm 3, 6, 12 và 18 tháng	101
4.2.1. Đáp ứng lâm sàng	101
4.2.2. Đáp ứng về sinh hóa	108
4.2.3. Đáp ứng về virus.....	112
4.3. Khảo sát sự biến đổi vận tốc sóng biến dạng (SWV), chỉ số APRI ở bệnh nhân xơ gan do HBV điều trị bằng Entecavir tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng và các yếu tố dự báo cải thiện mức độ xơ hoá gan	116
4.3.1. Khảo sát sự biến đổi SWV và chỉ số APRI ở bệnh nhân xơ gan do HBV điều trị bằng entecavir tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng.....	116
4.3.2. Các yếu tố dự báo cải thiện mức độ xơ hoá gan sau 18 tháng điều trị	123
KẾT LUẬN	127
KIẾN NGHỊ.....	129
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TIẾNG VIỆT

BC	: Bạch cầu
BNXG	: Bệnh nhân xơ gan
CS	: Cộng sự
ĐLC	: Độ lệch chuẩn
GHTBT	: Giới hạn trên bình thường
GTMTQ	: Giãn tĩnh mạch thực quản
SA	: Siêu âm
TB	: Trung bình
TC	: Tiểu cầu
THBH	: Tuần hoàn bàng hệ
TMC	: Tĩnh mạch cửa
UTTBS	: Ung thư tế bào gan
VGBM	: Viêm gan B mạn
VGCM	: Viêm gan C mạn
XG	: Xơ gan
XGCB	: Xơ gan còn bù
XGMB	: Xơ gan mất bù
XHG	: Xơ hóa gan
XHTH	: Xuất huyết tiêu hóa

TIẾNG ANH

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases (Hội nghiên cứu Bệnh Gan Hoa Kỳ)
ADV	: Adefovir
AFP	: Alfa-fetoprotein
APASL	: Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Hội nghiên cứu Bệnh Gan Châu Á Thái Bình Dương)
ALT	: Alanine aminotransferase
Anti-HBe	: Antibody to HBeAg (Kháng thể kháng kháng nguyên HBe)
APRI	: The Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index (Chỉ số tỉ số AST/tiểu cầu)

ARFI	: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (Ghi hình xung lực truyền âm)
AST	: Aspartate aminotransferase
AUROC	: Area Under Receiver Operating Characteristic Curve (Diện tích dưới đường cong ROC)
CT	: Computed Tomography (Chụp cắt lớp điện toán)
EASL	: European Association for the Study of the Liver (Hội nghiên cứu Bệnh Gan Châu Âu)
ECM	: Extracellular matrix (Chất nền ngoại bào)
ETV	: Entecavir
FDA	: Food and Drug Administration (Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa kỳ)
GGT	: Gamma-glutamyl transferase
HBcAg	: Hepatitis B core antigen (Kháng nguyên HBc)
HBeAg	: Hepatitis B e antigen (Kháng nguyên HBe)
HBsAg	: Hepatitis B surface antigen (Kháng nguyên HBs)
HBV	: Hepatitis B virus (Virus viêm gan B)
HCV	: Hepatitis C virus (Virus viêm gan C)
HSC	: Hepatic stellate cell (Tế bào hình sao gan)
LAM	: Lamivudine
MELD	: Model For End-Stage Liver Disease (Mô hình để tiên đoán bệnh gan giai đoạn cuối)
NA	: Nucleos(t)ide analogue (Chất tương tự của nucleos(t)ide)
MRI	: Magnetic Resonance Imaging (Chụp cộng hưởng từ)
NPV	: Negative Predictive Value (Giá trị dự đoán âm tính)
PPV	: Positive Predictive Value (Giá trị dự đoán dương tính)
Se, Sp	: Sensitivity (Độ nhạy), Specificity (Độ đặc hiệu)
SWV	: Shear Wave Velocity (Vận tốc sóng biến dạng)
TBV	: Telbivudine
TDF	: Tenofovir
TE	: Transient Elastography (Đo độ đàn hồi thoáng qua)
VR	: Virus
WHO	: World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới)

DANH MỤC CÁC BẢNG

	<i>Trang</i>
Bảng 1.1. Thang điểm Child-Pugh và giá trị tiên lượng	14
Bảng 1.2. Mức độ XHG theo các thang điểm.....	17
Bảng 1.3. Tóm tắt cơ chế đảo ngược xơ gan	19
Bảng 1.4. Các phương pháp đánh giá xơ hóa gan	21
Bảng 1.5. Khuyến cáo điều trị kháng virus ở bệnh nhân xơ gan do HBV ...	26
Bảng 1.6. Liều lượng và cách sử dụng một số thuốc kháng virus.....	27
Bảng 1.7. So sánh ngưỡng cắt và AUROC của SWV giữa các nghiên cứu ..	33
Bảng 1.8. Giá trị và ngưỡng cắt ARFI theo giai đoạn xơ hóa Metavir	34
Bảng 1.9. Tương quan giữa vận tốc sóng biến dạng với giai đoạn XHG mô học	34
Bảng 2.1. Các biến số nghiên cứu	49
Bảng 2.2. Bộ thuốc thử và kết quả xét nghiệm HBsAg, HBeAg và anti HBe ..	52
Bảng 2.3. Tóm tắt phương pháp/nguyên lý xét nghiệm và giới hạn bình thường	52
Bảng 2.4. Diễn giải kết quả đo tải lượng HBV DNA.....	53
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	63
Bảng 3.2. Các triệu chứng lâm sàng trước khi điều trị.....	64
Bảng 3.3. Đặc điểm công thức máu.....	65
Bảng 3.4. Một số xét nghiệm cơ bản trước điều trị	66
Bảng 3.5. Đặc điểm hoạt độ AST trước điều trị	66
Bảng 3.6. Đặc điểm hoạt độ ALT trước khi điều trị.....	67
Bảng 3.7. Một số xét nghiệm liên quan đến gan	67
Bảng 3.8. Tải lượng HBV DNA trước điều trị	68
Bảng 3.9. Giá trị vận tốc sóng biến dạng SWV và chỉ số APRI trước khi điều trị.....	68
Bảng 3.10. Đặc điểm hình ảnh GTMTQ qua nội soi thực quản dạ dày	69
Bảng 3.11. Tổng quan về kết quả sau 18 tháng điều trị.....	69

Bảng 3.12. Thay đổi giá trị điểm Child-Pugh trước và sau điều trị.....	71
Bảng 3.13. Thay đổi tỷ lệ độ GTMTQ sau 18 tháng điều trị so với ban đầu ...	73
Bảng 3.14. Các biến chứng xảy ra trong 18 tháng điều trị	73
Bảng 3.15. Sự thay đổi nồng độ creatinine, lactate, calci ion hóa huyết thanh và độ lọc cầu thận sau 18 tháng điều trị so với ban đầu	74
Bảng 3.16. Thay đổi giá trị hoạt độ AST trước và sau điều trị.....	75
Bảng 3.17. Thay đổi hoạt độ ALT trước và sau điều trị.....	77
Bảng 3.18. Thay đổi nồng độ albumin huyết thanh trước và điều trị.....	79
Bảng 3.19. Thay đổi nồng độ bilirubin TP huyết thanh trước và sau điều trị	81
Bảng 3.20. Thay đổi tải lượng HBV DNA trước và sau điều trị	83
Bảng 3.21. Tỷ lệ mất HBeAg huyết thanh theo thời gian điều trị	84
Bảng 3.22. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh anti HBe(+) ở bệnh nhân có HBeAg(+) ban đầu theo thời gian điều trị	85
Bảng 3.23. Thay đổi giá trị SWV trước và sau điều trị	86
Bảng 3.24. Thay đổi giá trị chỉ số APRI trước và sau điều trị.....	87
Bảng 3.25. Tỷ lệ bệnh nhân đạt cải thiện mức độ XHG theo thời gian điều trị...	88
Bảng 3.26. Điểm cắt tối ưu của một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ban đầu	89
Bảng 3.27. Phân tích đơn biến mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị với cải thiện mức độ XHG sau 18 tháng điều trị.....	90
Bảng 3.28. Phân tích hồi quy logistic đa biến đồng thời các yếu tố liên quan đến dự báo cải thiện mức độ XHG sau 18 tháng điều trị.....	91
Bảng 4.1. Hoạt độ AST, ALT thay đổi theo thời gian điều trị.....	108
Bảng 4.2. Tỷ lệ bình thường hoá AST, ALT theo các nhiên cứu.....	109
Bảng 4.3. Tỷ lệ HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện ở bệnh nhân XG do HBV...	114
Bảng 4.4. Sự thay đổi giá trị độ đàn hồi gan theo thời gian điều trị từ các nghiên cứu	118
Bảng 4.5. Tỷ lệ cải thiện mức độ XHG theo thời gian điều trị từ một số nghiên cứu	122

DANH MỤC CÁC HÌNH

	<i>Trang</i>
Hình 1.1. Cấu trúc tiểu thể virus (A), bộ gen của HBV (B)	4
Hình 1.2. Phân bố tần suất nhiễm HBV trên thế giới	6
Hình 1.3. Diễn biến tự nhiên của nhiễm HBV mạn	8
Hình 1.4. Tỷ lệ hồi phục chức năng gan theo mức độ của bệnh gan	10
Hình 1.5. Các con đường hoạt hoá tế bào hình sao gan.....	15
Hình 1.6. Các giai đoạn xơ hóa gan theo thang điểm Metavir	17
Hình 1.7. Cải thiện XHG sau khi điều trị entecavir.....	20
Hình 1.8. Cấu trúc hóa học của entecavir	28
Hình 1.9. Nguyên lý ghi hình ARFI.....	32
Hình 2.1. Máy siêu âm ACUSON S2000 tại Bệnh viện Gia Đình Đà Nẵng.....	55
Hình 2.2. Minh họa ghi hình ARFI: (A) Thực hiện kỹ thuật, (B) Kết quả đo.....	56

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

Trang

*** Biểu đồ**

Biểu đồ 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo giới tính	64
Biểu đồ 3.2.	Phân loại Child-Pugh trước khi điều trị.....	65
Biểu đồ 3.3.	Thay đổi tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị	70
Biểu đồ 3.4.	Mức độ thay đổi điểm Child-Pugh sau 18 tháng điều trị so với ban đầu...	71
Biểu đồ 3.5.	Thay đổi tỷ lệ phân loại Child-Pugh trước và sau điều trị.....	72
Biểu đồ 3.6.	Tỷ lệ bình thường hóa hoạt độ AST theo thời gian điều trị.....	76
Biểu đồ 3.7.	Tỷ lệ bình thường hóa hoạt độ ALT theo thời gian điều trị	78
Biểu đồ 3.8.	Tỷ lệ bệnh nhân bị giảm albumin máu trước và sau điều trị	80
Biểu đồ 3.9.	Thay đổi tỷ lệ bệnh nhân bị tăng bilirubin TP trước và sau điều trị	82
Biểu đồ 3.10.	Tỷ lệ bệnh nhân đạt tải lượng HBV DNA < 20 IU/mL sau điều trị	84
Biểu đồ 3.11.	Tỷ lệ bệnh nhân giảm giá trị SWV từ F4 xuống ≤ F3 sau điều trị	87
Biểu đồ 3.12.	Tỷ lệ bệnh nhân giảm giá trị APRI từ F4 xuống ≤ F3 sau điều trị	88
Biểu đồ 3.13.	So sánh xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn theo nhóm nồng độ albumin ban đầu.....	92
Biểu đồ 3.14.	So sánh xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn theo nhóm tải lượng HBV DNA ban đầu	92
Biểu đồ 3.15.	So sánh xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn theo nhóm điểm Child-Pugh ban đầu	93
Biểu đồ 3.16.	So sánh xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn theo nhóm SWV ban đầu	93

*** Sơ đồ**

Sơ đồ 1.1.	Diễn tiến tự nhiên của xơ gan do HBV	11
Sơ đồ 2.1.	Tóm tắt các bước nghiên cứu.....	61

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Nhiễm virus viêm gan B mạn là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng trên toàn cầu. Theo Tổ chức Y tế thế giới, năm 2015 ước tính có khoảng 257 triệu người nhiễm virus viêm gan B mạn và hàng năm có khoảng 887.000 trường hợp tử vong do các biến chứng của xơ gan, suy gan và ung thư tế bào gan [180]. Việt Nam được xếp vào vùng dịch tễ lưu hành cao nhiễm virus viêm gan B và theo một số nghiên cứu tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B từ 9,7 - 19% [9],[11],[135]. Xơ gan là biến chứng hay gặp nhất, chiếm ít nhất 1/3 trường hợp và bệnh vẫn tiếp tục tiến triển với tỷ lệ mất bù 5 năm là 15 - 20 %. Bệnh nhân xơ gan có tiên lượng xấu, tỷ lệ sống còn 5 năm đối với xơ gan còn bù từ 80 - 85% nhưng chỉ còn 14% đối với xơ gan mất bù [40],[67].

Trong một thời gian dài, đã có quan niệm xơ gan là không thể đảo ngược và virus không còn nhân lên nữa [44]. Do vậy, điều trị xơ gan rất hạn chế, chủ yếu điều trị triệu chứng mà không quan tâm đến điều trị kháng virus [6]. Gần đây, với sự tiến bộ về vi sinh, sinh học phân tử, nhiều nghiên cứu cho thấy sau khi xuất hiện xơ gan vẫn còn sự nhân lên của virus viêm gan B [5],[37],[143]. Quan trọng hơn, điều trị kháng virus ngoài việc cải thiện về lâm sàng, sinh hoá và virus còn có thể đem lại sự khôi phục chức năng của các tế bào T đặc hiệu HBV, điều chỉnh hệ miễn dịch [175], làm đảo ngược các tế bào hình sao gan đã bị hoạt hóa trở về kiểu hình không hoạt động hoặc chết tế bào theo chương trình (apoptosis), thoái triển các vách xơ hóa chưa hoàn toàn bởi các men metalloprotease [22] và làm giảm lượng acid hyaluronic trong mô gan [94],[139]. Từ đó đem lại sự cải thiện về mô bệnh học ở những bệnh nhân xơ hoá gan và xơ gan, nhất là xơ gan còn bù [6],[22],[35],[125]. Vì vậy, điều trị kháng virus hiệu quả có thể ngăn ngừa hoặc làm trì hoãn diễn tiến của xơ gan và kéo dài thời gian sống cho người bệnh [7],[156].

Sự thoái triển xơ hoá gan hoặc đảo ngược xơ gan có thể làm cải thiện các hậu quả lâm sàng. Tuy nhiên, vấn đề đặt ra là làm thế nào để đánh giá sự đảo ngược của xơ gan thì vẫn còn bàn cãi [22]. Cho đến nay sinh thiết gan vẫn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá xơ hoá gan nhưng đây là phương pháp xâm nhập nên có thể xảy ra biến chứng, nhất là ở bệnh nhân xơ gan và một số hạn chế khác. Vì vậy, sinh thiết gan không được áp dụng rộng rãi,

nhất là sinh thiết lặp lại để theo dõi cải thiện xơ hóa gan [29],[92]. Do đó, các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập ngày càng phát triển, đã và đang áp dụng rộng rãi nhằm hạn chế chỉ định sinh thiết gan [17],[34],[173]. Các phương pháp này bao gồm các chỉ điểm huyết thanh và chẩn đoán hình ảnh, trong đó chủ yếu là đo độ đàn hồi gan. Trong các chỉ điểm huyết thanh, chỉ số APRI (tỷ số AST/tiểu cầu) có công thức tính khá đơn giản dựa trên các xét nghiệm sẵn có nên dễ áp dụng tại nước ta. Đối với các phương pháp đo độ đàn hồi gan, đo vận tốc sóng biến dạng (SWV: Shear Wave Velocity) bằng kỹ thuật ARFI là một phương pháp mới trong đánh giá xơ hóa gan đã được FDA chấp thuận, có giá trị tương đương với kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng qua [27],[165] và tương quan chặt chẽ với các giai đoạn xơ hóa gan mô học [17],[72]. Hơn nữa, kỹ thuật ARFI còn có một số ưu điểm khác như thực hiện được ở những bệnh nhân có báng, béo phì, khoảng gian sườn hẹp; từ đó giúp chỉ định và theo dõi đáp ứng điều trị lâu dài [6],[17],[141].

Entecavir có tác dụng kháng virus mạnh, ít kháng thuốc nên được khuyến cáo là một trong những thuốc ưu tiên hàng đầu trong các hướng dẫn điều trị viêm gan B mạn hiện nay [2],[54],[154],[171]. Đặc biệt, entecavir được ưu tiên chọn lựa điều trị cho bệnh nhân xơ gan, kể cả xơ gan mất bù [88],[155],[157] và có đáp ứng virus tương đương với xơ gan còn bù [63],[158]. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy điều trị entecavir cải thiện đáng kể xơ hóa gan, đạt tỷ lệ từ 57 - 59% sau 48 tuần và đến 88% sau trung bình 6 năm ở những bệnh nhân xơ hóa gan hoặc xơ gan, nhất là xơ gan còn bù [35],[155]. Ngoài ra, entecavir khá an toàn trên thận khi điều trị lâu dài [187].

Tại Việt Nam còn rất ít công bố về hiệu quả điều trị kháng virus và theo dõi cải thiện xơ hóa gan ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B. Đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của entecavir trên đối tượng này. Chính vì những lý do này chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài “**Nghiên cứu đáp ứng lâm sàng, sinh hóa, virus và mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị bằng entecavir**”.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

2.1. Đánh giá đáp ứng về lâm sàng, sinh hóa và virus ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị bằng entecavir tại thời điểm 3, 6, 12 và 18 tháng.

2.2. Khảo sát sự biến đổi vận tốc sóng biến dạng, chỉ số APRI ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị bằng entecavir tại các thời điểm trên và các yếu tố dự báo cải thiện mức độ xơ hoá gan sau 18 tháng điều trị.

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC

Kết quả nghiên cứu đóng góp thêm bằng chứng về hiệu quả của entecavir trong điều trị xơ gan do virus viêm gan B về lâm sàng, sinh hoá, virus và cải thiện xơ hoá gan. Đặc biệt, hiệu quả kháng virus thì tương đương nhau giữa 2 nhóm xơ gan Child A và Child B,C. Tuy nhiên, sự cải thiện về mặt sinh hoá thì ở nhóm xơ gan Child A đạt tỷ lệ cao hơn và sớm hơn so với nhóm Child B,C. Đáng chú ý, kết quả của chúng tôi có tỷ lệ đáng kể bệnh nhân đạt cải thiện về mức độ xơ hoá gan sau 18 tháng điều trị. Vì vậy, đây cũng là bằng chứng góp phần khẳng định rằng xơ hoá gan và thậm chí xơ gan vẫn có khả năng đảo ngược nếu nguyên nhân được ức chế hoặc loại bỏ.

Kết quả nghiên cứu còn cho thấy vai trò của việc theo dõi cải thiện xơ hoá gan bằng các phương pháp không xâm nhập (APRI, ARFI) trong đánh giá hiệu quả điều trị kháng virus, nhất là sau điều trị một thời gian các chỉ điểm về sinh hoá và virus đã trở về giới hạn cho phép, thì đây là một thông số để theo dõi lâu dài về hiệu quả điều trị kháng virus. Ngoài ra, chúng tôi cũng xác định được các yếu tố dự báo cải thiện mức độ xơ hóa gan khi điều trị kháng virus lâu dài.

4. Ý NGHĨA THỰC TIỄN

Kết quả nghiên cứu góp phần khuyến cáo điều trị kháng virus sớm, ngay khi được chẩn đoán xơ gan do HBV sẽ giúp cải thiện các hậu quả lâm sàng, nhất là đối với xơ gan còn bù nhằm hạn chế chuyển sang giai đoạn mất bù và ít nhất là cải thiện về sinh hoá, thậm chí giảm nhu cầu ghép gan, kéo dài thời gian sống đối với bệnh nhân xơ gan mất bù.

Kết quả nghiên cứu cũng khuyến khích áp dụng rộng rãi theo dõi cải thiện mức độ xơ hoá gan bằng các phương pháp không xâm nhập (APRI, ARFI) trong quá trình điều trị kháng virus. Ngoài ra, việc xác định được các yếu tố ban đầu dự báo cải thiện mức độ xơ hoá gan giúp các nhà lâm sàng có thêm bằng chứng để tiên đoán và giải thích cho người bệnh yên tâm điều trị với hy vọng đạt được kết quả khả quan trong tương lai.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. XƠ GAN DO VIRUS VIÊM GAN B

1.1.1. Định nghĩa xơ gan

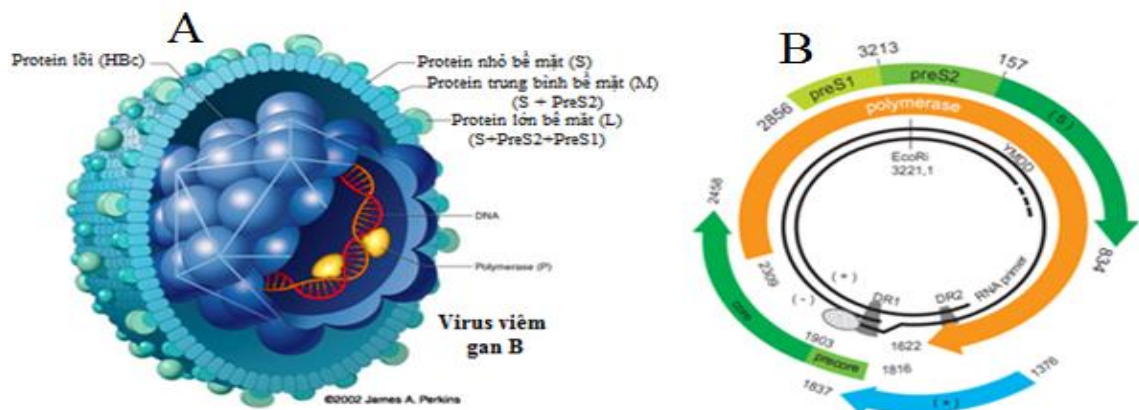
Xơ gan (XG) về mặt giải phẫu học là một quá trình xơ hóa lan tỏa và hình thành các nốt tân tạo. XG là kết quả cuối cùng của quá trình sinh xơ xảy ra do tổn thương gan mạn tính do nhiều nguyên nhân khác nhau. Hậu quả đưa đến suy giảm chức năng gan, tăng áp lực tĩnh mạch cửa (TMC) và cuối cùng là suy gan [127],[133].

1.1.2. Virus viêm gan B

1.1.2.1. Cấu trúc virus viêm gan B

Virus viêm gan B (HBV) thuộc họ *Hepadnaviridae* và giống *Orthohepadnavirus*, là virus hướng gan có cấu trúc DNA với khả năng chịu đựng nhiệt độ và độ ẩm khắc nghiệt [80],[84].

HBV hoàn chỉnh (virion) là 1 tiểu thể hình cầu có đường kính khoảng 42 nm, được gọi là tiểu thể Dane, bao gồm một lớp vỏ ngoài (HBsAg) bao bọc xung quanh một lõi nucleocapsid bên trong (Hình 1.1A). Lớp vỏ được cấu tạo bởi một lớp lipid kép và 3 protein bề mặt có kích thước nhỏ (SHBs), trung bình (MHBs) và lớn (LHBs). Phần lõi (core particle) có kích thước 27 nm gồm có protein lõi (HBcAg), chuỗi DNA mạch kép không hoàn chỉnh và một số enzyme quan trọng như DNA polymerase, protein kinase [116].



Hình 1.1. Cấu trúc tiểu thể virus (A), bộ gen của HBV (B) [84]

Nguồn (A): Perkins J.A (2002), *Medical and Scientific illustrations*.

(B) Kao JH, *Korean J Intern Med*, 2011(26).

Bộ gen của HBV gồm một cặp DNA có chiều dài 3,2 kilobase, trọng lượng phân tử 2×10^6 dalton, có cấu trúc 2 chuỗi đơn và có chiều dài khác nhau [80],[84].

- Chuỗi dài (chuỗi âm): nằm ngoài, tạo nên một vòng tròn liên tục có chiều dài cố định là 3,2 kb mang toàn bộ thông tin di truyền của HBV.

- Chuỗi ngắn (chuỗi dương): nằm trong, có kích thước thay đổi và chỉ chiếm khoảng 50 - 80% chuỗi dài của bộ gen.

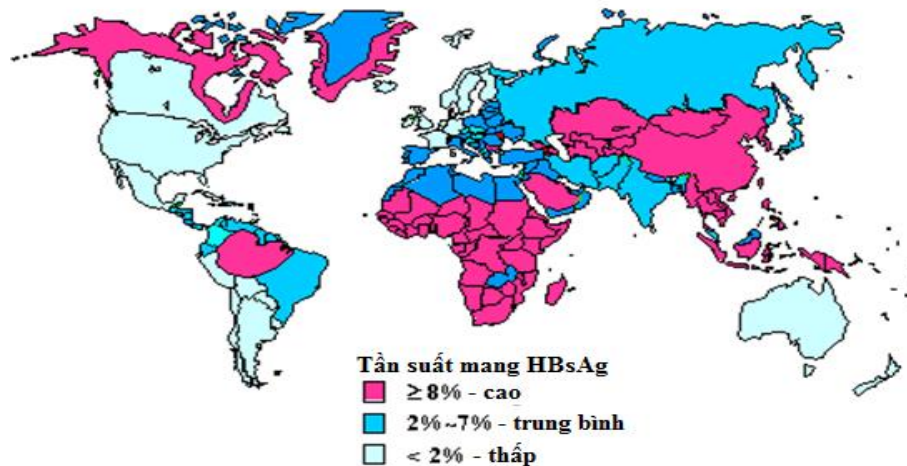
Bộ gen của HBV chứa 4 khung đọc mở xếp chồng lên nhau tương ứng với các gen S (pre-S/S), P, X và C (pre-C/C) mã hóa 4 nhóm protein khác nhau lần lượt là (LHBs, MHBs, SHBs), polymerase, HBxAg và (HBeAg, HBcAg). Cấu trúc chồng chéo của các vùng mã hóa tạo điều kiện cho việc sử dụng bộ gen HBV với hiệu suất lên đến 150% (Hình 1.1B) [80],[84].

Có 10 kiểu gen khác nhau của HBV (A - J), dựa trên sự đa dạng về di truyền do sự khác nhau trong trình tự chuỗi nucleotide của hệ gen. Sự khác nhau này lần lượt là 8% đối với các kiểu gen và 4 - 8% đối với dưới kiểu gen [80],[84].

1.1.2.2. Dịch tễ học nhiễm virus viêm gan B

Nhiễm HBV là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng trên toàn cầu. Năm 2015, Tổ chức Y tế thế giới ước tính số người nhiễm HBV mạn vào khoảng 257 triệu người [180]. Tỷ lệ người mang mạn tính kháng nguyên bề mặt của HBV (HBsAg) có thể lên đến hơn 20% dân số ở nhiều quốc gia và tỷ lệ bệnh nhân có huyết thanh phản ánh sự phơi nhiễm trước đây với HBV (anti-HBc và anti-HBs) có thể lên đến 70 - 95%. Châu Á và Tây Thái Bình Dương có tỷ lệ viêm gan B mạn (VGBM) cao nhất, chiếm 75% dân số VGBM của thế giới. Tỷ lệ nhiễm HBV thay đổi ở các quốc gia khác nhau, phụ thuộc vào đường lây truyền chính và tuổi nhiễm bệnh [111].

Việt Nam là một trong những nước nằm trong vùng dịch tễ có tỷ lệ nhiễm HBV cao. Năm 2005, ước tính khoảng 8,4 triệu người nhiễm HBV mạn và có khoảng 23.300 trường hợp tử vong liên quan đến HBV. Tỷ lệ nhiễm HBV dao động trong khoảng từ 10 - 20% trong dân số nói chung. Đa số các trường hợp lây nhiễm HBV qua đường mẹ truyền sang con [136].



Hình 1.2. Phân bố tần suất nhiễm HBV trên thế giới

Nguồn: Hou J và cs. Int. J. Med. Sci. 2005 2(1)

Khoảng 8 - 20% bệnh nhân VGBM người lớn tiến triển đến XG trong vòng 5 năm nếu không được điều trị. Trong số này có 20% xuất hiện mất bù gan và 2 - 5% bị ung thư tế bào gan (UTTBG) hàng năm. Trên toàn cầu, ước tính khoảng 30% trường hợp XG và 45% trường hợp UTTBG do HBV[180]. Có khoảng 1 triệu trường hợp UTTBG được chẩn đoán mỗi năm và đa số liên quan đến nhiễm HBV.

Xơ gan là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 8 và thứ 13 lần lượt tại Mỹ và trên toàn thế giới [138]. Năm 2002, ước tính có khoảng 929.000 trường hợp trên toàn thế giới tử vong do HBV và HCV. Trong đó, 446.000 tử vong do xơ gan (HBV = 235.000; HCV = 211.000) và 483.000 tử vong do UTTBG (HBV = 328.000; HCV = 155.000) [145]. Đến năm 2015, theo Tổ chức Y tế thế giới ước tính có khoảng 887.000 người tử vong mỗi năm từ những biến chứng của XG và UTTBG liên quan đến nhiễm HBV [180].

1.1.2.3. Cơ chế bệnh sinh tổn thương gan và xơ gan do virus viêm gan B

HBV không gây tổn thương trực tiếp tế bào gan mà qua trung gian miễn dịch. Trong đó, các tế bào T đặc hiệu HBV (HBV-specific T cell) đóng vai trò quan trọng đối với sinh bệnh học và sự đào thải virus [32]. VGBM là một quá trình động do sự tương tác giữa HBV, tế bào gan và hệ miễn dịch của ký chủ [118].

Thành phần thâm nhiễm trong VGBM bao gồm các tế bào T CD4⁺ chiếm ưu thế hơn các tế bào T CD8⁺, bạch cầu trung tính, các tế bào giết tự nhiên (Nature killer cell: NK). Chính các tế bào này đóng vai trò chính gây tổn thương gan liên

quan đến HBV thông qua các phản ứng viêm gây phóng thích một lượng lớn các cytokine và chemokine. Hơn nữa, các tế bào NK cũng có thể gây chết tế bào gan bằng cơ chế kháng nguyên không đặc hiệu [32]. Trong VGBM, có tình trạng thâm nhiễm của tế bào lymphocyte ở nhiều mức độ khác nhau vào các khoảng cửa liên quan đến viêm khoảng cửa, viêm quanh khoảng cửa và viêm tiểu thùy gan. Tình trạng viêm gan ưu thế trong pha thải trừ miễn dịch. Hoại tử bắc cầu được xác định là viêm ‘liên kết’ các khoảng cửa với nhau hoặc với các tĩnh mạch trung tâm và tình trạng hoại tử hợp lưu ảnh hưởng đến nhiều tế bào gan lân cận [32]. Tình trạng viêm mạn đưa đến xơ hóa gan (XHG), XG và UTTBG. XHG là hậu quả của tăng sản sinh chất nền ngoại bào, bao gồm cả collagen trong nhu mô gan. Quá trình tạo sẹo xơ là đáp ứng của gan với tình trạng tổn thương. XHG tiến triển đưa đến XG, suy gan và UTTBG [118].

Sự nhân lên của virus (VR) trong tế bào gan đóng vai trò chủ yếu trong diễn tiến của bệnh. Sự tiến triển của XHG hoặc XGCB do HBV có thể vẫn tiếp tục đưa đến XGMB hoặc UTTBG, nhất là ở những bệnh nhân còn sự nhân lên của HBV. Khoảng 20% trường hợp XGCB sẽ mất bù sau 5 năm và phát triển các biến chứng của bệnh gan giai đoạn cuối. Vì vậy, mục tiêu ưu tiên trong điều trị kháng VR là loại bỏ hoặc ức chế bền vững sự nhân lên của HBV để làm giảm hoạt động viêm, từ đó làm chậm tiến triển của bệnh gan, giảm XG, mất bù gan hoặc UTTBG và kéo dài sự sống còn [118].

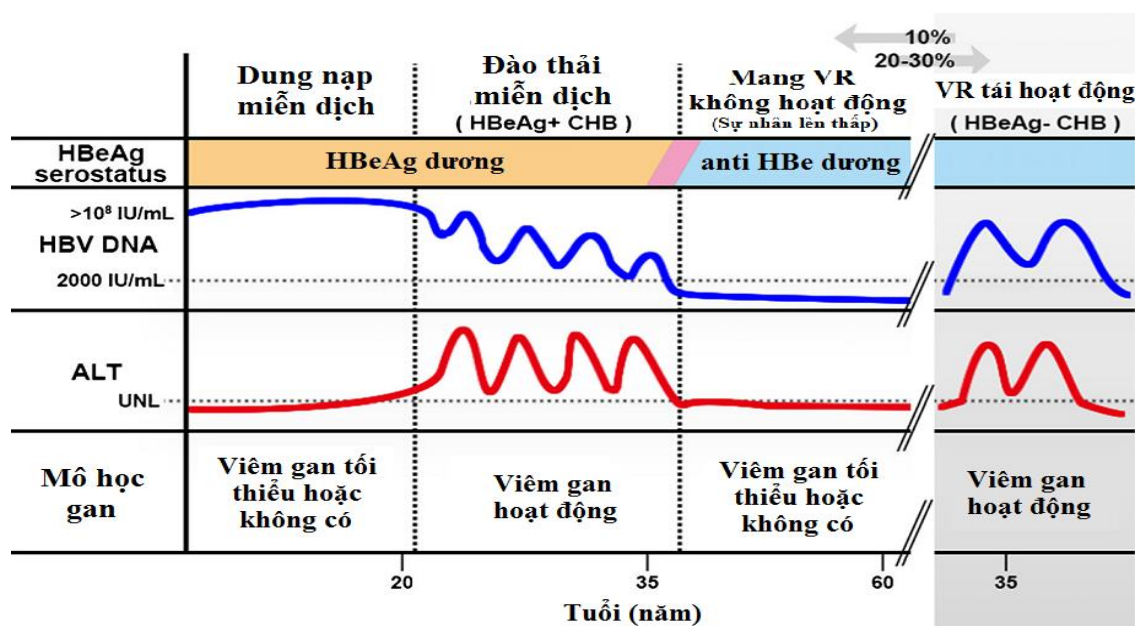
1.1.3. Diễn tiến tự nhiên nhiễm virus viêm gan B

1.1.3.1. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn

Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn được chia làm 4 pha động do sự tương tác giữa ký chủ và virus. Pha dung nạp miễn dịch đặc trưng bởi sự nhân lên mạnh của HBV làm tăng cao tải lượng HBV DNA huyết thanh (thường $> 10^8$ IU/mL) và HBeAg(+) nhưng hoạt động viêm thấp với hoạt độ ALT bình thường hoặc tăng nhẹ trong pha này. Thông thường tồn tại nhiễm virus kéo dài 2 đến 3 thập niên, sau đó bước vào pha thải trừ miễn dịch. Trong pha này, bệnh nhân có những đợt bùng phát viêm gan với tăng hoạt độ ALT, giảm tải lượng HBV DNA so với pha dung nạp miễn dịch và phần lớn bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh antiHBe(+). Tuy nhiên, sau

nhều đợt bùng phát viêm gan, gan bắt đầu có tình trạng xơ hóa tiến triển. Tần suất XG khoảng 2%/năm, phụ thuộc vào mức độ và độ lan rộng của viêm [115]. Sau khi chuyển đổi huyết thanh HBeAg, có khoảng 70 - 80% bệnh nhân bước vào pha không hoạt động có hoạt độ ALT bình thường kéo dài, tải lượng HBV DNA huyết thanh thấp (< 2000 IU/mL) và không có tình trạng viêm hoại tử gan hoặc chỉ ở mức tối thiểu [115]. Một số bệnh nhân đạt được chuyển đổi huyết thanh HBeAg và đào thải HBsAg tự nhiên. Vì vậy, kết quả lâm sàng thường thuận lợi, nhất là ở những bệnh nhân chưa có XG trước đó [188]. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân trong số còn lại vẫn tồn tại sự nhân lên của HBV (tải lượng HBV DNA ở mức trung bình) và bệnh gan hoạt động. Đây gọi là pha tái hoạt động. Tần suất và mức độ trầm trọng của các đợt bùng phát viêm gan trong pha thải trừ miễn dịch và/hoặc pha tái hoạt động có thể giúp tiên đoán diễn tiến của bệnh gan [115]. Chuyển đổi huyết thanh HBeAg sớm kết hợp với mất hoặc chuyển đổi huyết thanh HBsAg thường đem lại kết quả lâm sàng thuận lợi. Ngược lại, nếu chuyển đổi huyết thanh HBeAg xảy ra muộn hoặc không xảy ra sau những đợt bùng phát viêm gan có thể thúc đẩy diễn tiến bệnh từ VGBM đến XG [115].

Thực tế, diễn tiến lâm sàng của VGBM rất khác nhau giữa những bệnh nhân. Nghiên cứu gần đây ở Châu Á cho thấy ngay cả ở những bệnh nhân được đào thải HBsAg tự nhiên vẫn có khả năng xuất hiện UTTBG. Do đó, việc xác định các pha lâm sàng của VGBM là rất cần thiết [115].



Hình 1.3. Diễn biến tự nhiên của nhiễm HBV mạn

Nguồn: Yang HC và cs, 2016 [188]

1.1.3.2. Diễn tiến tự nhiên của xơ gan do virus viêm gan B

**** Diễn tiến về virus***

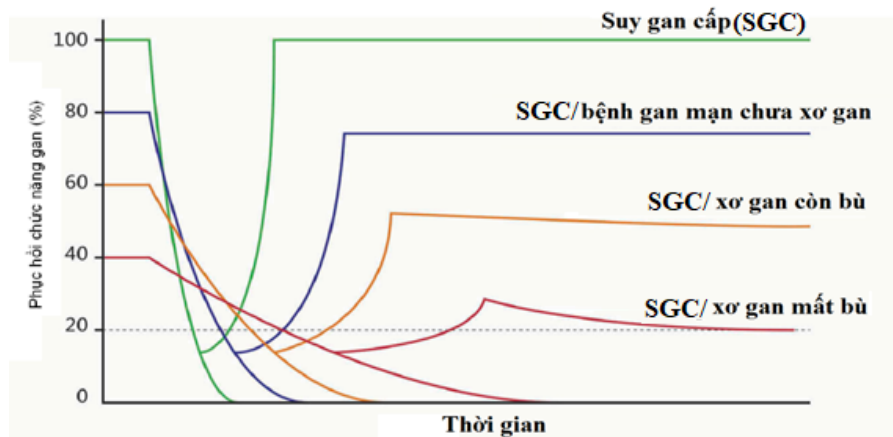
Nhiều nghiên cứu cho thấy ở giai đoạn XG vẫn tồn tại sự nhân lên của HBV, dao động từ 30% - 70% [5],[33],[147]. Nguy cơ XG tăng có ý nghĩa với sự tăng tải lượng HBV DNA và độc lập với tình trạng HBeAg và hoạt độ ALT huyết thanh [118]. Một nghiên cứu tại Việt Nam (2012) trên 60 BNXG do HBV cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có HBeAg(+) là 58,33% và có HBV DNA $>10^4$ copies/ml là 68% [5]. Một nghiên cứu khác ở Đài Loan ở những BNXG do HBV cho thấy tại thời điểm phát hiện XG có 30% trường hợp có HBeAg(+) và 73% có HBV DNA > 2000 UI/ml. Theo dõi trong thời gian 12 - 246 tháng (trung bình 102 ± 60 tháng) cho thấy tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg và mất HBsAg lần lượt là 15/28 (53,6%) và 12/93 (12,9%)[37]. Tương tự, nghiên cứu ở Châu Âu trước đây cho thấy 35% bệnh nhân XGCB có HBeAg(+) và 48% bệnh nhân phát hiện được HBV DNA tại thời điểm nghiên cứu [147]. Tỷ lệ đào thải tự nhiên HBeAg hàng năm từ 5 - 10% ở những BNXG có HBeAg(+) và khoảng 30% trường hợp được đào thải HBeAg sau đợt bùng phát tăng hoạt độ ALT [40].

**** Diễn tiến từ xơ gan còn bù đến xơ gan mất bù***

Mất bù gan ở bệnh nhân XG thường xuất hiện ít nhất một trong các biến chứng của tăng áp lực TMC như xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch, báng, bệnh não gan và vàng da [40],[55]. Nhiều nghiên cứu cho thấy có 3 - 5% trường hợp XGCB do HBV tiến triển thành XGMB mỗi năm [37],[56]. Quá trình này có thể diễn ra âm thầm hoặc sau đợt bùng phát viêm gan [40],[143], có khoảng 14% sau các đợt bùng phát viêm gan [33]. Một nghiên cứu gồm 161 bệnh nhân XGCB do HBV cho thấy nguy cơ mất bù gan khi theo dõi trung bình 6,6 năm cao hơn gấp 4 lần ở những bệnh nhân ban đầu có HBV DNA(+) so với nhóm HBV DNA(-) (13-18% so với 4%, $p = 0,04$) [56]. Một nghiên cứu khác (93 trường hợp mới phát hiện XG) cho thấy ở những bệnh nhân ban đầu có HBeAg(+) liên quan có ý nghĩa ($p = 0,035$) với mất bù gan cao gấp 6 lần so với nhóm HBeAg(-), trong thời gian theo dõi trung bình 102 tháng [37]. Từ những kết quả này cho thấy ở bệnh nhân XGCB có HBeAg(+) hoặc HBV DNA(+) ban đầu hoặc tồn tại HBeAg(+) trong quá trình theo dõi là yếu tố thúc đẩy diễn tiến của bệnh [143].

*** Đợt viêm gan bùng phát ở bệnh nhân xơ gan do HBV**

Nghiên cứu ở Đài Loan cho thấy tỷ lệ hàng năm của các đợt bùng phát viêm gan từ 10 - 20% và thường gặp ở giai đoạn sớm của XG. Hơn nữa, nguy cơ bùng phát viêm gan cao hơn gấp 2 lần ở bệnh nhân có HBeAg(+) so với HBeAg(-) [40]. Mặc dù, đa số các đợt bùng phát viêm gan tự giới hạn và nhiều bệnh nhân được đào thải HBeAg sau đó nhưng có khoảng 10 - 15% biến chứng đưa đến mất bù gan, có thể đưa đến suy gan cấp (SGC) đặc trưng bởi mất bù cấp, suy một hoặc nhiều tạng và tăng nguy cơ tử vong gần. SGC được xác định khi bilirubin huyết thanh ≥ 5 mg/dl và rối loạn đông máu (INR $\geq 1,5$ hoặc tỷ prothrombin $< 40\%$) kèm theo các biến chứng trong 4 tuần như xuất hiện báng và/hoặc bệnh não gan ở bệnh nhân bệnh gan mạn có hoặc chưa có XG [193]. Tỷ lệ tử vong trong vòng 28 ngày từ 10 - 87% và phụ thuộc vào số tạng bị suy xuất hiện từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 7 của đợt bùng phát cấp [43],[193]. Khả năng hồi phục chức năng gan phụ thuộc vào tình trạng bệnh nền của gan [193].



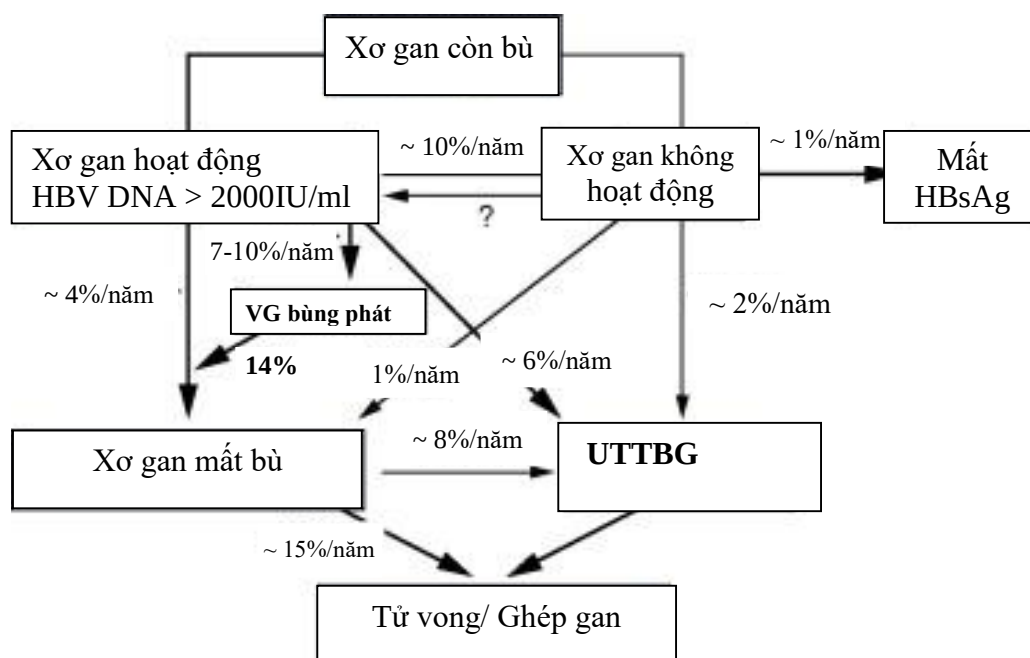
Hình 1.4. Tỷ lệ hồi phục chức năng gan theo mức độ của bệnh gan

Nguồn: Zhao R-U và cs, 2018 [193]

*** Ung thư tế bào gan**

XG là một yếu tố nguy cơ của UTTBG [188]. Cơ chế bệnh sinh bao gồm sự tích lũy các đột biến gen và các đột biến về nhiễm sắc thể. Đặc biệt, HBV thuộc loại virus phiên mã ngược (retrovirus), chúng tích hợp vào hệ gen của vật chủ trong quá trình nhân lên và hoạt động như một tác nhân gây đột biến. Ngoài ra, HBV có gen *HBx*, đây là một gen chuyển hoạt đa hiệu của nhiều gen, nhất là liên quan trực tiếp đến bệnh sinh UTTBG. Các yếu tố nguy cơ khác của UTTBG ở bệnh nhân VGBM bao gồm tuổi lớn, nam giới, sự nhân lên của HBV, kiểu gen/các đột biến của HBV và XG [57]. Tỷ lệ mắc UTTBG hàng năm ở bệnh nhân XGCB do HBV thay đổi, từ

3 - 8% ở Đài Loan và Nhật Bản nhưng chỉ 1,5 - 2% ở Châu Âu. Đối với XGMB, tỷ lệ UTTBG có thể cao hơn nhiều nhưng rất khó để đánh giá chính xác vì thời gian sống còn ở những bệnh nhân này tương đối ngắn [40]. Theo Ikada K (2003) cho thấy khi tải lượng HBV DNA $> 10^{3.7}$ copies/mL có nguy cơ cao UTTBG [79] và là yếu tố duy nhất có ý nghĩa dự đoán sự phát triển UTTBG [120]. Ngược lại, một nghiên cứu khác gồm 29 BNXG do HBV được đào thải HBsAg thì chỉ có 1 trường hợp bị UTTBG trong 5 năm [36]. Từ những dữ liệu này cho thấy sự tồn tại của HBsAg và sự nhân lên của virus là những yếu tố nguy cơ cao đối với UTTBG [40].



Sơ đồ 1.1. Diễn tiến tự nhiên của xơ gan do HBV

Nguồn: Peng CY và cs, 2012 [143]

*** Sự sống còn ở bệnh nhân xơ gan do HBV**

Tỷ lệ sống còn 5 năm ở bệnh nhân XGCB do HBV của các nghiên cứu từ 80 - 85% [40],[56] và liên quan chặt chẽ với sự nhân lên của virus, cao hơn có ý nghĩa ở những bệnh nhân có HBeAg(-) và HBV DNA(-) so với những bệnh nhân có HBeAg(+) hoặc HBV DNA(+) (95% so với 60 - 72%) [40],[56]. Nghiên cứu cho thấy mất HBeAg ở những BNXG sẽ làm giảm tỷ lệ tử vong gấp 2,2 lần. Tuy nhiên, bình thường hoá ALT là một yếu tố tiên đoán tốt hơn cho sự sống còn [40]. Đối với XGMB, tỷ lệ sống còn 5 năm giảm đáng kể thậm chí chỉ còn 14% [40]. Sau đợt mất bù đầu tiên, tỷ lệ sống còn thay đổi tùy theo nghiên cứu: sau 2 năm là 80% trong một nghiên cứu ở Hồng Kông và chỉ 45% trong 2 nghiên cứu ở Châu Âu [40],[56].

1.1.4. Chẩn đoán xơ gan do virus viêm gan B và phân loại xơ gan

1.1.4.1. Chẩn đoán xơ gan do virus viêm gan B

Chẩn đoán xơ gan do HBV chủ yếu dựa vào các dữ kiện như hỏi tiền sử, khám lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng và hình ảnh học [97],[127].

*** Hỏi tiền sử bệnh**

Đây là tiếp cận lâm sàng cơ bản nhất, hỏi tiền sử bản thân và gia đình về các yếu tố nguy cơ lây nhiễm HBV hay gặp như tiền sử gia đình bị nhiễm HBV, XG hoặc UTTBG do HBV, tiền sử bản thân có truyền máu, tổn thương kim tiêm có nguy cơ, các hoạt động tình dục không an toàn [97].

*** Khám lâm sàng**

XG tùy theo giai đoạn có thể có các triệu chứng lâm sàng hoặc không có triệu chứng. Nhiều bệnh nhân phát hiện bất thường xét nghiệm về gan khi khám sức khỏe định kỳ hoặc khám trước khi phẫu thuật. Các bất thường về xét nghiệm này có thể tương đối nhẹ nhàng [97].

Các biểu hiện lâm sàng là hậu quả của suy tế bào gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Các triệu chứng thường gặp như chán ăn, mệt mỏi, vàng da/mắt, tiểu đậm màu, chảy máu chân răng, nôn ra máu [97],[127].

Khám lâm sàng có thể có các triệu chứng thực thể hay gặp như nốt giãn mạch hình sao ở mặt, ngực, ban đỏ lòng bàn tay, xuất huyết dưới da, tuần hoàn bàng hệ ở da bụng, phù 2 chi dưới, báng, lách lớn [97].

*** Các xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán và theo dõi xơ gan do HBV**

Vai trò và sự thay đổi của một số chỉ điểm về sinh học, virus và hình ảnh tùy thuộc vào giai đoạn của xơ gan giúp đánh giá và theo dõi bệnh nhân XG do HBV.

- Các xét nghiệm liên quan đến nhiễm HBV:

+ **HBsAg:** Xác định bệnh nhân nhiễm mạn HBV khi HBsAg(+) tồn tại > 6 tháng hoặc HBsAg(+) và anti HBc IgG(+).

+ **HBeAg:** Là một kháng nguyên vỏ capsid của HBV. Đây là một trong những chỉ điểm phản ánh sự nhân lên của HBV, tăng nguy cơ lây nhiễm HBV. Xác định tình trạng HBeAg giúp theo dõi hiệu quả điều trị như mất hoặc chuyển đổi huyết thanh anti HBe(+). HBeAg(+) ở BN XG liên quan đến giảm sự sống còn, tăng nguy cơ mất bù gan [37] và nguy cơ bùng phát virus [40]. Ngược lại, mất hoặc chuyển đổi huyết

thanh sớm sẽ làm giảm nguy cơ tiến triển của bệnh, tăng cơ hội chuyển đổi huyết thanh HBsAg [110] và cải thiện XHG [78].

+ *Tải lượng HBV DNA*: Chỉ điểm phản ánh sự nhân lên của HBV, đo tải lượng HBV DNA huyết thanh giúp chỉ định và đánh giá đáp ứng điều trị kháng VR. Bệnh nhân XG có tải lượng HBV DNA cao sẽ thúc đẩy tiến triển từ XGCB đến XGMB [56] hoặc UTTBG [120]. Điều trị kháng VR hiệu quả đưa đến cải thiện các hậu quả lâm sàng [109],[194].

- *Xét nghiệm đánh giá tổn thương tế bào gan*: Khi tế bào gan bị tổn thương sẽ gây tăng hoạt độ AST, ALT. Tuy nhiên, trong xơ gan hoạt độ AST, ALT có thể bình thường hoặc chỉ tăng từ 2 - 5 lần (< 300 U/L) và $AST > ALT$ [8]. Tăng hoạt độ ALT liên quan đến tăng nguy cơ XHG nặng [62] và UTTBG [57]. Điều trị kháng virus làm giảm hoạt độ AST, ALT đưa đến giảm viêm và giảm XHG.

- *Các xét nghiệm đánh giá chức năng gan và ứ mật*:

+ *Nồng độ bilirubin huyết thanh*: Tăng trong các giai đoạn tiến triển của XG (bình thường < 17 $\mu\text{mol/L}$). Bilirubin huyết thanh là một trong những yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân XG. Điều trị kháng VR lâu dài làm giảm nồng độ bilirubin huyết thanh đưa đến cải thiện tiên lượng bệnh [16],[88].

+ *Nồng độ albumin huyết thanh*: Gan là cơ quan duy nhất tổng hợp albumin huyết thanh. Ở giai đoạn tiến triển của XG do suy tế bào gan làm giảm tổng hợp albumin huyết thanh. Ngoài ra, do tình trạng thoát albumin vào dịch báng và mô kẽ đưa đến giảm nồng độ albumin máu. Trong XG, nồng độ albumin huyết thanh thường giảm < 35 g/L. Điều trị kháng VR hiệu quả ở BNXG do HBV sẽ làm cải thiện nồng độ albumin huyết thanh [63],[187].

+ *INR (thời gian đông máu)*: Là một chỉ điểm phản ánh chức năng đông máu. XG sẽ làm giảm tổng hợp các yếu tố đông máu, mức độ suy gan càng nặng thời gian đông máu càng kéo dài. Trong xơ gan INR thường $\geq 1,3$ [97].

- *Tiểu cầu*: thường giảm trong XG do hậu quả của tăng áp lực TMC và giảm sản xuất thrombopoietin từ tế bào gan [18]. Khi $TC < 150.000/L$ gợi ý XG [97].

- *Chẩn đoán hình ảnh*: Siêu âm gan, chụp bụng cắt lớp vi tính hoặc chụp cộng hưởng từ có thể giúp phát hiện XG như cấu trúc gan thô, tổn thương nhu mô dạng nốt, bờ gan không đều, giãn TMC > 13 mm, tĩnh mạch lách > 11 mm, báng, lách lớn. Ngoài ra, còn phát hiện các biến chứng như UTTBG, huyết khối TMC [97],[127].

+ *Đánh giá XHG bằng các phương pháp không xâm nhập*: thông dụng nhất là chỉ số APRI và đo độ đàn hồi gan (ARFI, Fibroscan). Chẩn đoán XG khi APRI > 2 và/hoặc Fibroscan > 11 kPa [154],[180] hay ARFI > 1,86 m/s [68]. Ngoài ra, việc đánh giá XHG còn để theo dõi đáp ứng điều trị, tiên đoán các biến chứng của XG; từ đó làm giảm nhu cầu sinh thiết gan [6],[17],[34].

+ *Nội soi dạ dày*: Phát hiện các dấu hiệu của tăng áp lực TMC như giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ), tĩnh mạch dạ dày, bệnh dạ dày do tăng áp cửa.

1.1.4.2. Phân loại xơ gan

Phân loại XG theo thang điểm Child-Pugh. Có 3 phân loại Child-Pugh (gọi tắt là Child) gồm Child A, Child B và Child C. Trong đó, Child A tương ứng với XG còn bù (XGCB) và Child B, C là XG mất bù (XGMB) [127]. Theo EASL 2018, XG được chia thành 3 giai đoạn XGCB, XGMB và XG giai đoạn cuối [55].

Bảng 1.1. Thang điểm Child-Pugh và giá trị tiên lượng [127]

Yếu tố	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Bilirubin TP, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	< 34 (< 2)	34 - 50 (2 - 3)	> 50 (> 3)
Albumin huyết thanh(g/dL)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7 - 2,3	> 2,3
Bảng	Không	Nhẹ	Vừa đến nặng
Bệnh não gan	Không	Độ I - II	Độ III - IV
Tiên đoán tỷ lệ sống còn theo phân loại Child-Pugh			
	Child A	Child B	Child C
Tổng điểm	5 - 6	7 - 9	10 - 15
Tỷ lệ sống còn 1 năm (%)	100%	80%	45%

1.2. XƠ HÓA GAN

Xơ hóa gan (XHG) là một đáp ứng làm lành vết thương tự nhiên đối với tổn thương mô gan. Mô sẹo được tạo ra nhằm giới hạn và bao bọc vùng bị tổn thương. Khi gan bị tổn thương sẽ hoạt hóa các con đường sinh xơ và chịu trách nhiệm chính gây rối loạn chức năng tế bào gan và tăng áp cửa. Quá trình này xảy ra liên tục cuối cùng đưa đến XG và các biến chứng của XG cũng như UTTBG [128]. Hầu hết các

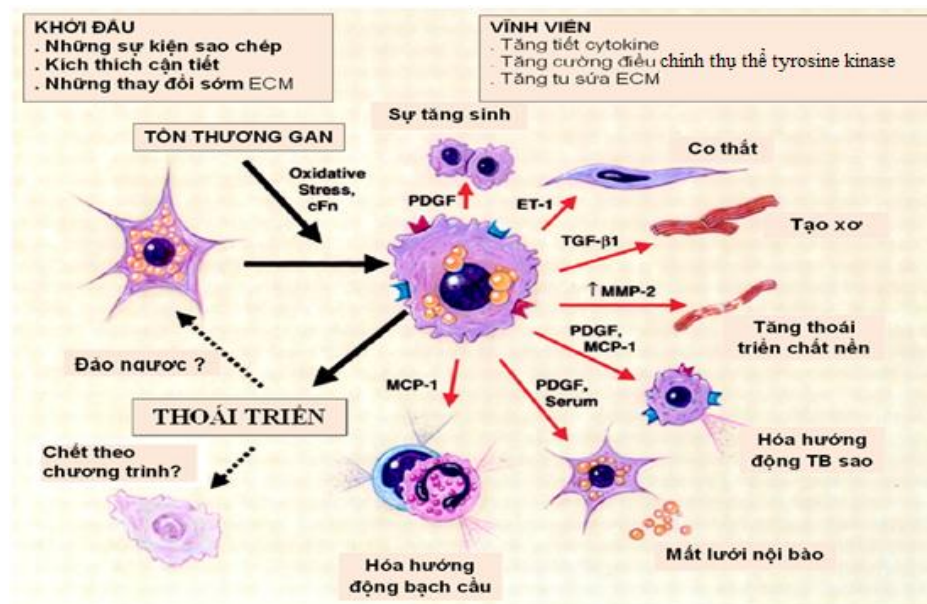
nguyên nhân gây viêm gan mạn đều dẫn đến XHG và tiến triển đến XG. Trong khi đó, viêm gan cấp thường tự giới hạn không gây xơ hóa, trừ khi tổn thương diễn tiến thành mạn tính [18].

1.2.1. Sự hình thành xơ hóa gan

1.2.1.1. Cơ chế bệnh sinh

Khởi phát XHG thường yên lặng, âm ỉ, không có triệu chứng và diễn tiến từ từ đến XG nếu không điều trị. XHG xảy ra do sự mất cân bằng giữa quá trình hình thành và thoái triển cơ chất ngoại bào (ECM: Extracellular Matrix). Các ECM cao phân tử này chủ yếu là các protein sợi xơ có chức năng cấu trúc và kết dính bao gồm các collagen và các proteoglycan. Trong quá trình sinh xơ, nồng độ collagen loại I và III tăng gấp 8 lần. Trong đó, collagen loại I tăng cao hơn đáng kể so với collagen loại III và làm thay đổi tỷ I/III từ 1/1 ở gan bình thường đến 2/1 ở gan xơ. Ngoài ra, gan còn có các collagen khác, tất cả chúng đều liên quan đến sự sinh xơ quá mức và hậu quả cuối cùng đưa đến XG có lượng collagen cao gấp 6 lần gan bình thường [133],[159].

Đối với VGBM sự tiến triển mô học được đặc trưng bởi sự gia tăng lắng đọng các mô xơ xung quanh khoảng cửa sau đó hình thành các vách xơ hóa (fibrous tissue) bắc cầu khoảng cửa với tĩnh mạch trung tâm [22].



Hình 1.5. Các con đường hoạt hoá tế bào hình sao gan

Nguồn: Friedman SL và cs, 2000 [59]

Cơ chất ngoại bào được sản sinh chủ yếu bởi tế bào hình sao gan (HSC: Hepatic Stellate Cell). Các HSC nằm trong khoảng Disse, giữa tế bào gan và tế bào nội mạc xoang gan. Bình thường HSC ở trạng thái nghỉ, là nơi dự trữ chính vitamin A. Khi gan bị tổn thương các HSC bị hoạt hóa làm tăng sản xuất và giải phóng ECM. Quá trình hoạt hóa HSC gồm 2 giai đoạn:

- Giai đoạn khởi đầu: liên quan đến những thay đổi sớm về biểu lộ gen và kiểu hình giúp tế bào phản ứng với các cytokine và những kích thích khác. Khởi đầu chủ yếu do sự kích thích của học môn cận tiết (paracrine), là những chất được tiết ra từ các tế bào kế cận như tế bào nội mạc xoang gan, Kupffer, tế bào gan và tiểu cầu [17],[59].

- Giai đoạn duy trì: ảnh hưởng của những kích thích kéo dài nhằm duy trì kiểu hình đã hoạt hóa. Hậu quả lâu dài liên quan đến autocrine (chất tiết ra từ tế bào và tác động lên chính thụ thể của tế bào đó) cũng như paracrine. Hoạt hóa HSC kéo dài làm thay đổi các đặc tính riêng biệt của chúng như tăng sinh, hóa ứng động, tạo xơ, co thắt, giải phóng ECM (Hình 1.5). Hậu quả của những thay đổi này là gây tăng tích tụ cơ chất ngoại bào [17],[59].

1.2.1.2. Các giai đoạn và mức độ xơ hóa gan mô học

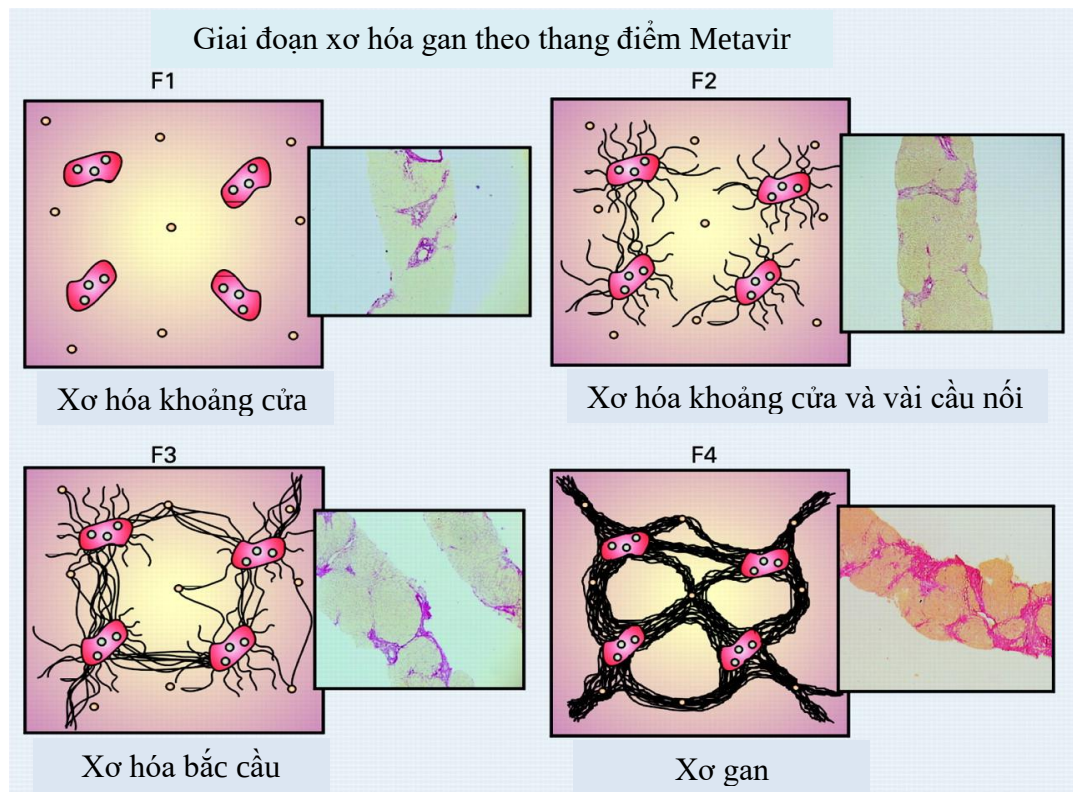
Có nhiều hệ thống điểm mô bệnh học để phân chia giai đoạn XHG như Metavir, Knodell IV (kết hợp cả điểm hoại tử, viêm và xơ hóa), Ishak (Knodell cải tiến), Scheuer, Batts-Ludwing (Scheuer cải tiến) (Bảng 1.2). Trong đó, hệ thống thang điểm Metavir khá đơn giản và được sử dụng nhiều nhất với sự đồng thuận cao, nhằm phân độ và giai đoạn tổn thương gan. Metavir bao gồm 2 thang điểm riêng biệt, một thang điểm để đánh giá mức độ viêm hoại tử (ký hiệu A: độ hoạt động) và một thang điểm để đánh giá độ xơ hóa (ký hiệu F) [29],[100].

- + Mức độ viêm (A): từ 0 - 4 điểm, trong đó A0: không có hoạt động viêm và A3 - A4 viêm hoạt động nặng. Xác định mức độ viêm rất quan trọng vì liên quan đến tình trạng XHG. Đánh giá mức độ hoạt động để giải thích cho tình trạng hoại tử quanh khoảng cửa và hoại tử tiêu thụ.

- + Điểm xơ hóa (F) bao gồm: F0 (không xơ hóa); F1 (xơ hóa khoảng cửa chưa có cầu nối); F2 (xơ hóa khoảng cửa và có vài cầu nối); F3 (xơ hóa với nhiều cầu nối hay xơ hóa bắc cầu chưa xơ gan); F4 (xơ gan).

Bảng 1.2. Mức độ XHG theo các thang điểm [100]

Mức độ xơ hóa	Điểm Knodell	Điểm Ishak	Hệ thống METAVIR
Không xơ hóa	0	0	F0
Vài xơ hóa khoảng cửa	1	1	F1
Nhiều xơ hóa khoảng cửa	1	2	F1
Vài xơ hóa bắc cầu	3	3	F2
Nhiều xơ hóa bắc cầu	3	4	F3
Xơ gan không hoàn toàn	4	5	F4
Xơ gan	4	6	4

**Hình 1.6.** Các giai đoạn xơ hóa gan theo thang điểm Metavir

Nguồn: Asselah T và cs, 2009[20]

1.2.2. Thoái triển xơ hóa gan

Trước đây người ta cho rằng XHG và XG là không thể hồi phục. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy XHG là một quá trình động do mất cân bằng giữa sự lắng đọng và thoái triển ECM. Vì vậy, XHG thậm chí XG vẫn có thể đảo ngược

[121],[127]. Điều này đã được chứng minh không chỉ trên thực nghiệm ở động vật mà còn ở trên người [77],[177]. Tuy nhiên, vấn đề đặt ra là liệu có phải tất cả XG do các nguyên nhân nói chung và do HBV nói riêng có thể hồi phục hay không một khi tác nhân gây bệnh bị ức chế hoặc bị loại bỏ.

1.2.2.1. Cơ chế thoái triển xơ hóa gan

Bình thường nhu mô gan có lượng mô sợi không đáng kể và được tổ chức dưới dạng các tiểu thùy gan. Các dòng máu trong tiểu thùy gan chảy từ khoảng cửa (portal tract) đến tĩnh mạch trung tâm. Trong XG, một phần đáng kể lượng máu được chuyển ra khỏi tế bào gan và đi qua các nối thông do tăng sinh mạch dọc theo vách xơ hóa. Hơn nữa, có sự thay đổi về hình thái của gan, đó là sự chuyển từ tổ chức dạng tiểu thùy sang tổ chức dạng nốt. Ngoài ra, sự tăng sinh mạch (angiogenesis), tái cấu trúc mạch máu (vascular remodeling), mao mạch hóa xoang gan, xơ hóa quanh xoang và mất vùng chuyển hóa cũng đưa đến hậu quả ảnh hưởng về sinh lý của gan bao gồm tăng áp lực TMC và suy gan [22],[128]. Do đó, xơ gan chỉ có thể được đảo ngược nếu có 3 cơ chế chính xảy ra [22]:

- (1) Sự thoái triển cơ chất ngoại bào (ECM)
- (2) Thay thế mô xơ bằng các tế bào gan mới hình thành (sự tái tạo) và
- (3) Phục hồi cấu trúc của tiểu thùy gan và có sự lưu thông máu trở lại.

Tuy nhiên, nếu bất kỳ một trong ba cơ chế này thất bại thì XG sẽ không đảo ngược. Vì vậy, không phải tất cả các trường hợp XHG đều có thể hồi phục [44].

(a) Sự thoái biến cơ chất ngoại bào

Sự thoái triển vách xơ hóa chủ yếu liên quan đến sự tiêu hủy tổ chức xơ bởi một họ enzyme chuyên biệt là metalloprotease. Đồng thời các HSC đã bị hoạt hóa sẽ được đảo ngược thành kiểu hình không hoạt động hoặc chết theo chương trình (apoptosis) [22],[133]. Các metalloprotease có thể tiêu hủy hầu hết các thành phần của ECM. Tuy nhiên, sự hiện diện một lượng đáng kể các collagen liên kết ngang hoặc sự tích tụ của các sợi đàn hồi là những dấu hiệu của xơ hóa đã lâu nên có thể gây khó khăn cho quá trình tiêu hủy xơ bởi các enzyme. Do đó, XG mới xuất hiện dễ hồi phục hơn XG đã lâu [22].

(b) Sự tái tạo gan

Để việc tái tạo gan xảy ra thì phản ứng viêm phải được loại bỏ. Trong viêm gan virus, điều này liên quan trực tiếp đến sự ức chế virus. Do đó, việc ức chế virus bền vững là cần thiết cho việc tái tạo tế bào gan. Tuy nhiên, ngay cả khi tình trạng

viêm thoái triển, khả năng tái tạo không giống nhau đối với tất cả các trường hợp XG. Đặc biệt, trong XG teo, khả năng nhân lên của các tế bào gan đã bị cạn kiệt do sự suy giảm trình tự lặp lại của DNA chính (major telomere attrition) ở các đầu mút của nhiễm sắc thể. Trong trường hợp này, khả năng đảo ngược XG là không thể [22].

(c) Phục hồi cấu trúc bình thường của tiểu thùy gan

Đây là khả năng hạn chế nhất, là sự chuyển từ tổ chức dạng nốt sang dạng tiểu thùy gan cùng với sự hồi phục các dòng máu từ khoảng cửa đến tĩnh mạch trung tâm và các chức năng chuyên biệt của nhu mô gan. Các khoảng cửa có thể xuất hiện trở lại sau khi các vách xơ hóa thoái triển trong một số trường hợp XG, bước này có thể bị suy giảm do huyết khối hệ TMC hoặc tĩnh mạch gan. Do vậy, phần lớn XG không thể đảo ngược hoàn toàn ngay cả khi điều trị kháng VR hiệu quả [22],[44].

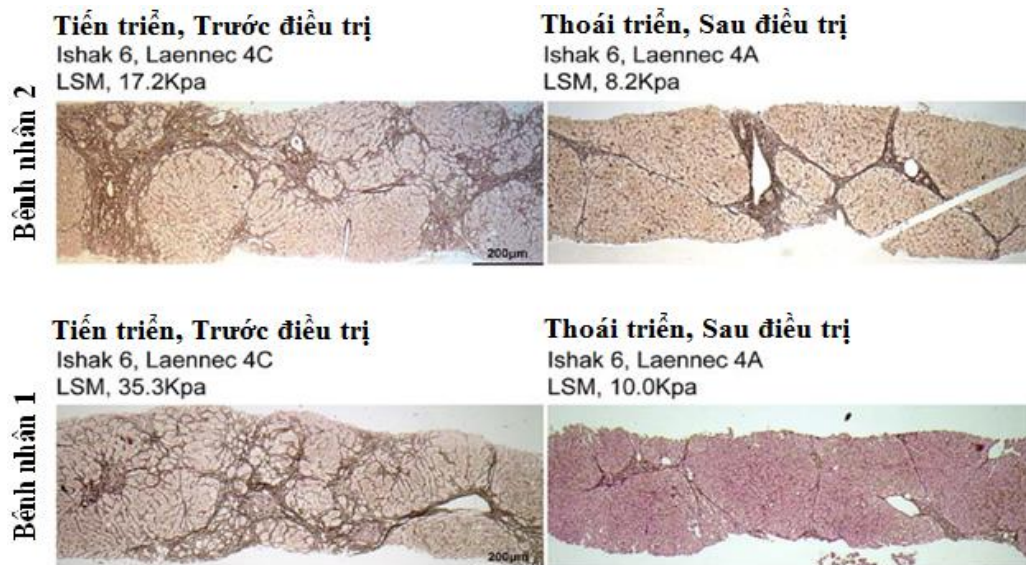
Dựa trên các cơ chế sinh bệnh học, XG có nhiều khả năng thoái triển hơn nếu mới hình thành, nguyên nhân được kiểm soát, khả năng nội tại để tái tạo tế bào gan và không có huyết khối (Bảng 1.3).

Bảng 1.3. Tóm tắt cơ chế đảo ngược xơ gan [22]

Cơ chế cần thiết cho sự thoái triển XHG	Những cơ chế sinh bệnh học ở cấp độ phân tử	Khả năng đảo ngược nếu
1. Làm mỏng vách xơ hóa	Sự thoái triển ECM bởi các enzyme	Xơ gan sớm
2. Tái tạo tế bào gan	Loại bỏ tình trạng viêm Khả năng tái sinh nội tại	Kiểm soát nguyên nhân Thuốc kháng virus Bệnh nhân còn trẻ
3. Phục hồi cấu trúc tiểu thùy. Khác.	Tồn tại tính thấm từ các tĩnh mạch khoảng cửa và tĩnh mạch trung tâm	Xơ gan nốt lớn Không bị huyết khối lòng mạch

Tóm lại, sự thoái triển XHG thậm chí đảo ngược XG còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm tình trạng XG như XG sớm, XG đã hình thành đầy đủ, XG hoạt động hay không hoạt động, XG nốt lớn, nốt nhỏ hay hỗn hợp và XG vách không hoàn toàn. Ngoài ra, tốc độ thoái triển của XG còn phụ thuộc vào bản chất

của các thành phần ECM, loại tế bào, vị trí xơ hóa và thời gian xơ hóa [44]. Nghiên cứu cho thấy XHG quanh xoang trong tiểu thùy gan có khả năng đảo ngược cao hơn so với xơ hóa ở vách, điều này có thể do sự khác nhau của các loại tế bào trung mô [177]. Thực tế cho đến nay vẫn chưa xác định được ở mức độ nào của XG là không còn khả năng hồi phục [122].



Hình 1.7. Cải thiện XHG sau khi điều trị entecavir.

Nguồn: Sun Y và cs, Hepatology, 2017[168]

1.2.2.2. *Mối liên quan giữa cải thiện tình trạng xơ hoá gan và hậu quả lâm sàng*

Gần đây nhiều nghiên cứu chứng minh rằng điều trị ức chế VR sẽ làm giảm đáng kể tình trạng XHG hoặc đảo ngược XG. Theo Chang TT và cs (2010) nghiên cứu hiệu quả của ETV trên 57 bệnh nhân VGM và XG do HBV với thời gian theo dõi TB là 6 năm. Kết quả cho thấy có 88% bệnh nhân đạt được thoái triển XHG và tất cả BNXG trong nghiên cứu (chiếm 7% đối tượng nghiên cứu) có cải thiện về mặt mô học [35]. Tương tự, Marcellin P và cs (2013) đánh giá thoái triển của xơ gan trên 97 BNXG do HBV điều trị bằng TDF. Sau 5 năm, có 74% bệnh nhân đạt được thoái triển về mô học [125]. Một nghiên cứu khác của Schiff E và cs (2008) cũng cho thấy tỷ lệ cải thiện XHG / xơ gan ở 43 - 59% bệnh nhân được điều trị bằng ETV (n = 120) và ở 33 - 53% bệnh nhân được điều trị bằng LAM (n = 125) sau 48 tuần. Không có sự khác biệt giữa những bệnh nhân có HBeAg(+) và HBeAg(-) [155].

XG là yếu tố nguy cơ cao của UTTBG, có đến 90% UTTBG xảy ra trên nền XG và là nguyên nhân phổ biến nhất đưa đến tử vong ở BNXG [57]. Vì vậy, khi tình trạng XHG và XG được cải thiện sẽ làm giảm các hậu quả lâm sàng. Theo Liaw YF và cs (2004) nghiên cứu ở bệnh nhân VGBM và XHG tiến triển ($Ishak \geq 4$) điều trị bằng lamivudine hoặc giả dược cho thấy có 8% bệnh nhân ở nhóm điều trị lamivudine và 18% ở nhóm điều trị giả dược xuất hiện UTTBG, nhiễm trùng bàng, xuất huyết do vỡ GTMTQ hoặc tử vong liên quan đến gan ($p = 0,001$) [109].

1.2.3. Đánh giá xơ hoá gan

Đánh giá XHG rất quan trọng để phân loại giai đoạn các bệnh gan mạn và xơ gan, giúp chỉ định điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị và tiên lượng bệnh cũng như các biến chứng của xơ gan [8],[17].

Bảng 1.4. Các phương pháp đánh giá xơ hóa gan [18],[159]

Xâm nhập	Sinh thiết gan
Không xâm nhập	Chỉ điểm sinh học - Các chỉ điểm xơ hóa gián tiếp: APRI, Fibrotest, FIB-4. - Các chỉ điểm xơ hóa trực tiếp: chuyên biệt và không chuyên biệt (hyaluronate, laminin, YKL-40, các collagen). Chẩn đoán hình ảnh - Hình ảnh cắt ngang: Siêu âm, CT và MRI thường quy - Đo độ đàn hồi gan + Đo độ đàn hồi thoáng qua (Transient Elastography: TE) + Đo độ đàn hồi bằng cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Elastography: MRE) + Kỹ thuật ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse: ARFI) + Đo độ đàn hồi sóng biến dạng (Shear Wave Elastography: SWE) hay ghi hình sóng biến dạng siêu thanh (Supersonic Shear wave Imaging: SSI)

1.2.3.1. Sinh thiết gan

Sinh thiết gan được xem như là “tiêu chuẩn vàng” để chẩn đoán mức độ XHG [8],[29],[52],[100]. Tuy nhiên, sinh thiết gan là một phương pháp xâm nhập

nên có thể gây biến chứng khoảng 0,5%, thậm chí tử vong 0,05%, khó sinh thiết lặp lại, do vậy thực tế không được chỉ định rộng rãi [8],[29]. Đặc biệt thực hiện sinh thiết trên đối tượng BNXG nên nguy cơ xảy ra biến chứng còn cao hơn nhiều, nhất là biến chứng chảy máu [29]. Quan trọng hơn, để đạt được mẫu sinh thiết tiêu chuẩn trong đánh giá XHG thì đòi hỏi khá nhiều yếu tố nhưng với điều kiện hiện nay khó có thể đáp ứng đầy đủ. Ngoài ra, một khó khăn nữa đó là vấn đề sinh thiết lặp lại nhằm đánh giá kết quả điều trị sẽ khó chấp nhận bởi bệnh nhân [52]. Vì vậy, các phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập trên thế giới ngày càng phát triển và đang được áp dụng rộng rãi, nhằm hạn chế nhu cầu sinh thiết gan [8],[34].

1.2.3.2. Các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập

Các phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập bao gồm các chỉ điểm sinh học và chẩn đoán hình ảnh (Bảng 1.6). Các chỉ điểm sinh học đơn giản hay dùng như chỉ số APRI, FIB-4, Forns, Lok và các chỉ điểm sinh hóa như Actitest, Fibrotest. Trong đó, chỉ số APRI có công thức đơn giản nhất và có độ chính xác khá tốt chỉ hơi thấp hơn Fibrotest trong chẩn đoán XHG đáng kể nhưng không khác biệt trong chẩn đoán xơ gan [8] và đây cũng là lý do chỉ số APRI được Hội gan mật Châu Á Thái Bình Dương (APASL 2016) và Tổ chức Y tế thế giới (WHO 2015) khuyến cáo sử dụng để chẩn đoán XG khi $APRI \geq 2$ [154],[180].

Trong các thăm dò chẩn đoán hình ảnh, thông dụng nhất là các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan như đo đàn hồi gan thoáng qua (Fibroscan) và ghi hình xung lực tán xạ âm (gọi tắt là kỹ thuật ARFI: Acoustic radiation force impulse imaging).

Tốt nhất là phối hợp một xét nghiệm sinh học với một thăm dò chẩn đoán hình ảnh hoặc 2 thăm dò chẩn đoán hình ảnh để làm tăng độ chính xác và giảm chỉ định sinh thiết gan [8],[17],[34]. Kết quả một số nghiên cứu cho thấy khi phối hợp hai phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập sẽ làm tăng khả năng xác định XHG (tăng độ đặc hiệu) và tăng khả năng dự đoán mức độ XHG (tăng PPV và/hoặc NPV). Theo Sporea I (2012), khi phối hợp kỹ thuật ARFI với kỹ thuật TE làm tăng PPV (từ 90,9% lên 93,3%) và độ đặc hiệu (từ 71,1% lên 93,3%) đối với xơ hóa đáng kể; tăng PPV (từ 68% lên 84,9%) và tăng độ đặc hiệu (từ 83,3% lên 94,4%) đối với xơ gan [164]. Nghiên cứu của Trần Thị Khánh Tường (2015) cho thấy khi

phối hợp 2 chỉ số ARFI và APRI làm tăng độ đặc hiệu lên đến 98,9 - 100% và tăng PPV lên 92,3 - 100% để đánh giá XHG [17].

1.2.3.3. Theo dõi cải thiện xơ hóa gan sau điều trị

Sự cải thiện mô học đáng kể (thoái triển XHG, thậm chí XG) đã được khẳng định trong các nghiên cứu sinh thiết cặp ở bệnh nhân VGBM khi điều trị kháng virus lâu dài [125],[156]. Tuy nhiên, còn nhiều vấn đề chưa được rõ như khi nào đạt được sự thoái triển hay đáp ứng XHG có ý nghĩa xảy ra, ngưỡng cắt là bao nhiêu để xác định là có cải thiện XHG. Thực tế, các vấn đề này đã được nghiên cứu nhiều từ cấp độ đánh giá XHG bằng các chỉ điểm sinh học, đo độ đàn hồi gan và thậm chí là mô bệnh học. Tuy vậy, chưa có sự đồng thuận, ngay cả trong cùng một phương pháp đánh giá.

- **Dựa vào mô bệnh học:** Đáp ứng về mô học được xác định khi có sự giảm hoạt động viêm và hoại tử (≥ 2 điểm trong chỉ số hoạt động mô học hoặc điểm Ishak) và không làm xấu thêm tình trạng xơ hóa so với các đặc điểm mô học trước khi điều trị [31],[54]. Theo Dienstag và cs (2003) xác định thoái triển XHG khi có sự cải thiện ≥ 1 giai đoạn mô học trong thang điểm HAI hoặc thang điểm Scheuer [46], Schiff và cs (2008) xác định thoái triển XHG khi điểm xơ hóa < 4 điểm tại thời điểm theo dõi sinh thiết [155] và Marcellin và cs (2013) xác định thoái triển XHG khi điểm xơ hóa Ishak < 5 điểm tại thời điểm theo dõi sinh thiết [125].

- **Dựa vào độ đàn hồi gan (độ cứng của gan):** Sự thay đổi độ đàn hồi gan đã được chứng minh là tương quan với sự thay đổi XHG về mô học [17],[61]. Cho đến nay đã có nhiều nghiên cứu ứng dụng các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan mà thông dụng nhất là ARFI và Fibroscan, để theo dõi đáp ứng XHG trong quá trình điều trị kháng virus (HBV, HCV) [6],[139],[181]. Tuy vậy, chưa có đồng thuận về ngưỡng cắt (mức giảm bao nhiêu là có ý nghĩa) để xác định có đáp ứng XHG. Mức giảm có ý nghĩa theo Wong GLH và cs (2013) khi có bất kỳ sự thay đổi nào $\geq 30\%$ (tăng hoặc giảm $\geq 30\%$) và ổn định khi thay đổi $< 30\%$ so với ban đầu (Fibroscan)[178]. Tuy nhiên, ngưỡng thay đổi này thấp hơn nhiều trong nghiên cứu của Leong và cs (2018) (đo bằng kỹ thuật ARFI) khi sự thay đổi chỉ $\geq 10\%$ và ổn định khi sự thay đổi $< 10\%$ so với ban đầu [101]. Trong khi đó, theo Wu S.D và cs (2017) theo dõi độ cứng của gan bằng kỹ thuật ARFI ở bệnh nhân VGBM điều trị bằng ETV 78 tuần,

có đối chiếu với kết quả XHG mô học. Tác giả phân tích mối tương quan giữa thay đổi độ cứng gan thông qua SWV ở 2 ngưỡng giảm phần trăm (giảm $\geq 15\%$ và $\geq 30\%$ so với ban đầu). Kết quả cho thấy khi sự thay đổi độ cứng của gan (ngưỡng = 30%) thì không có mối tương quan với sự thay đổi giai đoạn mô học ($p = 0,108$). Ngược lại, nếu sự thay đổi độ cứng của gan (ngưỡng = 15%) thì có mối tương quan khá chặt chẽ ($r = 0,63$; $p < 0,001$) trong quá trình điều trị kháng virus [181].

- **Dựa vào các chỉ điểm sinh học:** Tương tự như các phương pháp đo độ đàn hồi gan, cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu về sự thay đổi bao nhiêu là có ý nghĩa đối với các chỉ số XHG sinh học để kết luận rằng có đáp ứng XHG. Theo Peng J và cs (2016) đánh giá mối tương quan giữa cải thiện XHG và mức độ giảm APRI trong quá trình điều trị với các NA ở bệnh nhân VGBM (có đối chiếu với mô bệnh học). Kết quả cho thấy khi mức độ giảm giá trị APRI $\geq 0,35$ có khả năng dự báo đáp ứng XHG với AUROC là 0,79 (95% CI: 0,69 - 0,90, $p < 0,001$), với Se là 75,8% và Sp 75%, PPV 90,9%, NPV là 48,4% [144]. Một nghiên cứu khác của Sun và cs (2018) cho thấy giảm chỉ số APRI (giảm $0,72 \pm 0,69$ sau điều trị) có thể tiên đoán đáp ứng mô học ở bệnh nhân VGBM có AUROC là 0,77 (95% CI: 0,69 - 0,86; $p < 0,001$), với Se là 76,2% và Sp 70,2% [169]. Ngoài ra, đa số các nghiên cứu khác chủ yếu kết luận dựa vào sự thay đổi giá trị của APRI trước và sau khi điều trị [106],[144],[169]. Theo nghiên cứu của Li và cs (2018), chỉ số APRI và FIB-4 giảm có ý nghĩa thống kê sau 3 năm điều trị bằng ETV ở BNXG (từ 0,8 xuống 0,25, $p < 0,001$) và (từ 1,27 xuống 0,81, $p < 0,007$) [106].

1.3. ĐIỀU TRỊ KHÁNG VIRUS Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN DO VIRUS VIÊM GAN B

Trước đây quan niệm rằng ở giai đoạn XG thì virus không còn nhân lên nữa. Do vậy, điều trị XG rất hạn chế chỉ trong khuôn khổ điều trị triệu chứng mà không quan tâm đến điều trị kháng virus [7]. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy vai trò của điều trị kháng virus lâu dài ngoài việc cải thiện về lâm sàng, sinh hoá và virus còn đem lại sự cải thiện đáng kể về mô học [35],[125], từ đó có thể ngăn ngừa hoặc làm chậm diễn tiến của bệnh, thậm chí có thể thoái triển XHG và đảo ngược XG, phục hồi chức năng gan, giảm nhu cầu ghép gan [24] và cuối cùng là kéo dài thời gian sống cho người bệnh [7],[156].

1.3.1. Mục đích điều trị kháng virus

Việc loại bỏ hoàn toàn HBV là chưa thể đạt được với các thuốc hiện nay, ngay cả ở những bệnh nhân được đào thải HBsAg thì HBV vẫn tồn tại trong tế bào gan bị nhiễm dưới dạng cccDNA (covalently closed circular DNA) cho đến khi những tế bào này bị chết đi. Vì vậy, mục tiêu thực tế hiện nay của điều trị là ức chế VR hiệu quả nhằm ngăn ngừa tổn thương gan tiếp tục hoặc sự tái hoạt động của HBV, đem lại sự cải thiện về sinh hoá, mô học và hạn chế các biến chứng của XG [24],[33],[69].

Mục đích cụ thể:

** Đối với xơ gan còn bù*

Mục đích điều trị kháng VR nhằm ngăn ngừa diễn tiến đến XGMB, UTTBG và có thể làm thoái triển hoặc đảo ngược XG [31],[117]. Từ đó đem lại sự cải thiện các hậu quả lâm sàng và sự sống còn cho bệnh nhân [132].

** Đối với xơ gan mất bù*

Cho đến nay, ghép gan vẫn là điều trị tối ưu nhất đối với XGMB. Tuy nhiên, vì thiếu tạng ghép nên ghép gan không phải là một chọn lựa ưu tiên cho nhiều bệnh nhân [41]. Trong khi chờ ghép gan, việc điều trị kháng VR là hết sức cần thiết nhằm duy trì hoặc cải thiện chức năng gan, thậm chí một số bệnh nhân có thể không cần phải ghép gan, giảm các biến chứng nặng và cuối cùng làm giảm tỷ lệ tái phát HBV sau ghép [54],[171]. Những bệnh nhân có tải lượng HBV DNA thấp hoặc dưới ngưỡng phát hiện trước khi ghép có tỷ lệ sống còn cao hơn so với những bệnh nhân vẫn còn sự nhân lên của HBV [132].

1.3.2. Chỉ định điều trị kháng virus

Hiện nay các hướng dẫn trên thế giới khuyến cáo điều trị kháng VR ở BNXG do HBV bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi được chẩn đoán để ngăn ngừa tái hoạt động của VR bất kể tải lượng HBV DNA là bao nhiêu, nhất là XGMB [54],[171]. Có mối liên quan giữa tải lượng HBV DNA với tình trạng viêm hoại tử đưa đến XHG, nhất là ở pha đào thải miễn dịch hoặc pha tái hoạt động của HBV. Vì vậy, điều trị ức chế virus bền vững sẽ làm giảm quá trình sinh xơ [33].

Bảng 1.5. Khuyến cáo điều trị kháng virus ở bệnh nhân xơ gan do HBV

Tiêu chí		AASLD 2018 [171]	EASL 2017 [54]	APASL 2016 [154]	
XG còn bù	HBV DNA	Trên ngưỡng phát hiện	Trên ngưỡng phát hiện	> 2000 UI/mL	< 2000 UI/ml
	Chiến lược	Điều trị bất kể ALT là bao nhiêu	Điều trị bất kể ALT là bao nhiêu	Điều trị bất kể ALT là bao nhiêu	Xem xét điều trị khi ALT > GHTBT
XG mất bù	HBV DNA	Bất kể tải lượng HBV DNA hoặc hoạt độ ALT là bao nhiêu			
	Chiến lược	Điều trị kháng virus sớm và liên hệ trung tâm ghép để xem xét ghép gan			

1.3.3. Lựa chọn thuốc kháng virus cho bệnh nhân xơ gan do HBV

Một thuốc kháng VR hiệu quả phải thỏa mãn tiêu chí: đạt được ức chế VR mạnh, bền vững (tải lượng HBV DNA thấp hoặc dưới ngưỡng phát hiện) và có hàng rào di truyền cao để ngăn ngừa xuất hiện đề kháng thuốc [54],[154],[171].

Các thuốc kháng VR thường được sử dụng trên lâm sàng hiện nay trong điều trị VGBM được chia làm 2 nhóm: (1) nhóm các interferon alpha (IFN- α) và (2) nhóm các chất tương tự nucleos(t)ide (NA) như lamivudine (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), telbivudine (TBV), entecavir (ETV) và tenofovir (TDF: tenofovir disoproxil fumarate và TAF: tenofovir alafenamide) [54],[154],[171].

Trong số các thuốc kháng VR này, IFN- α liên quan đến các biến chứng như các đợt bùng phát viêm gan hoại tử nặng có thể tử vong, mất bù gan và tăng nguy cơ nhiễm trùng ngay cả sử dụng liều thấp ở BNXG. IFN chỉ dùng thận trọng ở bệnh nhân XGCB khi chức năng gan còn bình thường và không có tình trạng tăng áp cửa hoặc chỉ tăng nhẹ và chống chỉ định đối với XGMB [24],[41]. Ngược lại, các thuốc NA dung nạp tốt kể cả ở những bệnh nhân XGMB. Vì vậy, hầu hết các hướng dẫn lâm sàng hiện nay khuyến cáo mạnh điều trị các thuốc NA (ETV, TDF) cho BNXG do HBV, nhất là XGMB bất kể tải lượng HBV DNA bao nhiêu [54],[154],[171].

BNXG do HBV, nhất là XGMB nhưng chưa được điều trị kháng VR trước đó thì ưu tiên sử dụng ETV vì tỷ lệ kháng thuốc thấp và ít độc cho thận [189]. Trong khi, TDF cũng là thuốc ưu tiên chọn lựa, tuy nhiên có nguy cơ gây suy giảm chức năng

thận. Vì vậy, TAF là một thuốc thế hệ mới có thể khắc phục được các nhược điểm của TDF nhưng thiếu dữ liệu về tính hiệu quả và an toàn đối với bệnh gan mất bù [54],[171]. Tuy nhiên, những bệnh nhân XGMB khi có rối loạn chức năng thận và/hoặc bệnh lý xương có thể xem xét sử dụng TAF [171].

Không có bằng chứng điều trị kết hợp thuốc ngay từ đầu bằng 2 thuốc NA (như ETV và TDF) là tốt hơn đơn trị liệu. Tuy vậy, nếu không sẵn có ETV hoặc TDF thì LAM hoặc TBV nên được sử dụng kết hợp với ADV để làm giảm nguy cơ xuất hiện chủng VR kháng thuốc [54],[154],[171].

Thời gian điều trị kháng VR ở bệnh nhân XG do HBV theo các hướng dẫn hiện nay khuyến cáo điều trị suốt đời bất kể tình trạng HBeAg và tải lượng HBV DNA bao nhiêu, ngay cả khi có chuyển đổi huyết thanh anti HBe(+) vì nguy cơ tái hoạt động gây tổn thương gan cấp nặng khi ngưng thuốc [54],[154],[171].

Bảng 1.6. Liều lượng và cách sử dụng một số thuốc kháng virus [2],[171]

Thuốc	Đường dùng	Liều dùng	
		Người lớn	Trẻ em
Nhóm ưu tiên			
Interferon- α -2b	Tiêm dưới da	5MU/ngày hoặc 10 MU x 3/tuần	6MU/m ² x 3/tuần (tối đa 10 MU)
Peginterferon α -2a	Tiêm dưới da	180 μ g/tuần	Không chấp nhận
Entecavir	Uống	- 0,5 mg/ngày (nếu chưa điều trị LAM trước đó) - 1 mg/ngày (khi kháng với LAM hoặc XGMB)	≥ 2 tuổi
Tenofovir disoproxil fumarate	Uống	300 mg/ngày*	≥ 12 tuổi
Tenofovir alafenamide	Uống	25 mg/ngày	≥ 12 tuổi: 25 mg/ngày
Nhóm không ưu tiên [171]			
Lamivudine	Uống	100 mg/ngày*†	3mg/kg/ngày (tối đa: 100 mg/ngày)
Adefovir	Uống	10 mg/ngày*	≥ 12 tuổi
Telbivudine	Uống	600 mg/ngày*	Không chấp nhận

* Điều chỉnh liều nếu độ lọc cầu thận (eGFR) < 50 ml/phút

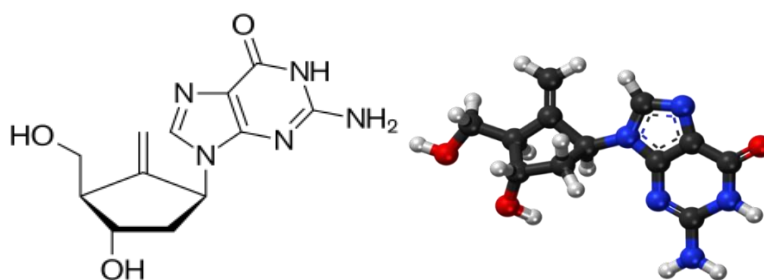
† Liều 150mg x 2 lần/ngày nếu đồng nhiễm HIV và nên kết hợp với kháng virus khác.

Theo hướng dẫn mới nhất năm 2019 của Bộ Y tế Việt Nam về Chẩn đoán và điều trị viêm gan virus B thì nhóm thuốc không ưu tiên (LAM, ADV, TBV) không còn khuyến cáo trong hướng dẫn này [2].

1.3.4. Entecavir trong điều trị xơ gan do virus viêm gan B

1.3.4.1. Cấu trúc hóa học

Entecavir là một guanosine nucleoside analogue có tác động kháng HBV chọn lọc. Tên hóa học của ETV là 2-amino-1,9-dihydro-9-[(1S,3R,4S)-4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylenecyclopentyl]-6H-purin-6-one, monohydrate và có công thức hóa học $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$. Entecavir có cấu trúc hóa học như sau [30]:



Hình 1.8. Cấu trúc hóa học của entecavir

Nguồn: Bristol-Myer Squibb Company, 2005 [30]

1.3.4.2. Dược động học, chuyển hóa và đào thải

Nồng độ ETV trong huyết tương của những người khỏe mạnh đạt mức tối đa sau khi uống thuốc khoảng 0,5 đến 1,5 giờ. Trạng thái ổn định đạt được từ 6 đến 10 ngày dùng thuốc một lần mỗi ngày với độ tích lũy khoảng gấp đôi. Với liều uống 0,5mg, C_{max} ở trạng thái ổn định là 4,2 ng/ml và nồng độ thấp nhất trong huyết tương là 0,3 ng/ml. Với liều uống 1mg, C_{max} là 8,2 ng/ml và nồng độ thấp nhất trong huyết tương là 0,5 ng/ml. Sau khi đã đạt nồng độ đỉnh, nồng độ ETV trong huyết tương giảm theo hàm số mũ với thời gian bán thải cuối cùng là khoảng 128 - 149 giờ và thời gian bán hủy tích lũy thực sự là khoảng 24 giờ [21],[30]. Suy chức năng gan không làm thay đổi dược động học của ETV. Hơn nữa, khi dùng chung với các tác nhân chuyển hóa qua men cytochrome P450 không ảnh hưởng đến dược động học của ETV. Sự hấp thu của ETV đường uống bị chậm khi dùng với thức ăn, đặc biệt là thức ăn giàu mỡ. Vì vậy, khuyến cáo sử dụng ETV khi bụng đói ít nhất là 2 giờ sau bữa ăn hoặc trước 2 giờ cho bữa ăn kế tiếp [21],[30].

Entecavir được đào thải qua thận dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu và bảo tồn 62 - 73% liều uống. Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận với độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút thì cần giảm liều ETV. Khả dụng sinh học đường uống của ETV là 100% [30].

1.3.4.3. Chỉ định điều trị và liều dùng

Entecavir được FDA chấp thuận lần đầu tiên tại Mỹ năm 2005 cho điều trị VGBM ở người lớn có bằng chứng nhân lên của virus hoặc có bằng chứng tăng các men aminotransferase kéo dài hoặc bằng chứng về mô học. Sau đó, tháng 10/2010 entecavir được chấp thuận cho điều trị bệnh gan mất bù do HBV dựa trên nghiên cứu nhân mở, pha IIIb, có so sánh [112]. Đến nay đã có nhiều nghiên cứu về hiệu quả và an toàn của ETV ở bệnh nhân xơ gan do HBV [6],[63],[88],[187].

Liều dùng thông thường của ETV là 0,5 mg/ngày đối với bệnh nhân VGBM hoặc XGCB và đối với bệnh nhân bị kháng với LAM hoặc XGMB thì liều khuyến cáo là 1 mg/ngày [30],[154],[54].

1.3.4.4. Tác dụng phụ

Đa số bệnh nhân được điều trị ETV không ghi nhận tác dụng phụ của thuốc. Một số tác dụng phụ theo y văn có thể gặp khi điều trị ETV bao gồm nhức đầu, mệt mỏi, chóng mặt và buồn nôn, tiêu chảy, chứng khó tiêu, buồn ngủ hoặc mất ngủ. Các bất thường về xét nghiệm như tăng ALT, một số ít trường hợp gây tăng lactate máu đặc biệt ở bệnh nhân XGMB có MELD > 21 điểm [30].

1.3.4.5. Hiệu quả của entecavir ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B

Cho đến nay đã có nhiều nghiên cứu về hiệu quả của ETV ở BNXG do HBV không chỉ cải thiện về sinh hóa, virus mà còn cải thiện đáng kể về mô bệnh học. Theo nghiên cứu của Shim và cs (2010) tiến hành so sánh hiệu quả của ETV ở 70 bệnh nhân XGMB và 144 XGCB. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ bệnh nhân đạt HBV DNA dưới ngưỡng, bình thường hóa ALT và chuyển đổi huyết thanh hoặc mất HBeAg sau 6 và 12 tháng điều trị. Điểm Child-Pugh và MELD được cải thiện đáng kể ở những bệnh nhân XGMB sau 12 tháng điều trị, tỷ lệ tích lũy 2 năm của UTTBG và tử vong hoặc ghép gan lần lượt là 6,9 và 17% [158].

Schiff và cs (2011) đánh giá sự cải thiện về mô học gan ở 10 bệnh nhân bị XHG tiến triển hoặc XG (điểm xơ hóa từ 4 - 6 điểm) được điều trị ETV lâu dài (khoảng 6 năm, dao động từ 267 - 297 tuần) và tất cả bệnh nhân được sinh thiết gan trước điều trị, sau tuần 48 và lâu dài. Kết quả cho thấy cải thiện mô học ít nhất 1 điểm ở tất cả bệnh nhân sau khi điều trị lâu dài (theo thang điểm Ishak) [156]. Tương tự, Chang TT và cs (2010) cho thấy có 96% (55/57 bệnh nhân) cải thiện mô học sau khi điều trị lâu dài với ETV (trung bình 6 năm). Trong đó, 10 bệnh nhân XHG tiến triển hoặc XG (điểm Ishak 4 - 6 điểm) ban đầu đều đạt được giảm ít nhất 1 điểm Ishak sau khi điều trị ETV lâu dài. Ngoài ra, có sự giảm trung bình 6,37 điểm trong thang điểm viêm hoại tử khi điều trị lâu dài so với giảm 3,39 điểm sau 48 tuần điều trị [35].

Ngoài ra, ETV có tỷ lệ kháng thuốc thấp < 1% tại thời điểm 72 tuần và 1,2% sau 6 năm [54] và khá an toàn trên thận khi điều trị lâu dài [187].

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ VÀ THEO DÕI XƠ HOÁ GAN SỬ DỤNG TRONG ĐỀ TÀI

1.4.1. Chỉ số APRI

APRI là chỉ số sinh học đánh giá XHG đơn giản, dễ dàng tính toán với các dữ liệu có sẵn từ các xét nghiệm thường quy mà hầu như tất cả các cơ sở y tế đều thực hiện được. Chỉ số APRI lần đầu tiên được đưa ra năm 2003 bởi một nghiên cứu của Wai CT và cs nhằm đánh giá XHG tiến triển và XG ở bệnh nhân VGCM [173]. Về sau chỉ số này còn áp dụng để đánh giá XHG do các nguyên nhân khác [51],[70],[119]. APRI là viết tắt của tỷ AST/tiểu cầu, được tính theo công thức sau:

$$APRI = \frac{AST \times 100 / AST^*}{\text{Tiểu cầu } (10^9/L)}$$

AST*: có giá trị là 37 U/L. Đây là GHTBT của hoạt độ AST sử dụng tại Bệnh viện Đà Nẵng.

Có mối tương quan nghịch giữa số lượng TC và tương quan thuận giữa hoạt độ AST với quá trình tiến triển của XHG. XHG càng tiến triển thì số lượng TC càng giảm và tăng hoạt độ AST trong huyết thanh [17].

Nghiên cứu gần đây cho thấy APRI tương quan có ý nghĩa với các giai đoạn XHG mô học[17] và tương quan với vận tốc sóng biến dạng (SWV) đo bằng kỹ

thuật ARFI của Thái Thị Thùy Linh ($r = 0,715$, $p < 0,001$) [10], Trần Thị Khánh Tường ($r = 0,41$, $p = 0,001$) [17], Lê Trung Thi ($r = 0,589$, $p = 0,001$) [13] và cũng tương quan với độ cứng của gan đo bằng Fibroscan ($r = 0,436$, $p < 0,001$) [39].

Chỉ số APRI có thể giúp chẩn đoán XHG đáng kể và XG với độ chính xác có thể chấp nhận được [119],[173]. Một phân tích gộp từ 40 nghiên cứu với 8739 bệnh nhân VGCM cho thấy APRI có AUROC là 0,77 cho chẩn đoán XHG đáng kể ($F \geq 2$), 0,80 cho XHG nặng ($F \geq 3$) và 0,83 đối với XG [114]. Kết quả này cũng tương tự ở những bệnh nhân VGBM [195].

Qua các bằng chứng nêu trên cho thấy chỉ số APRI có khả năng áp dụng cao, đặc biệt hữu ích bước đầu để đánh giá mức độ XHG và có thể loại trừ XHG đáng kể hoặc XG trong bối cảnh không có các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan [102]. Từ đó có thể giảm được nhu cầu sinh thiết gan từ 50 - 80% trường hợp [97]. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu cũng ghi nhận chỉ số APRI đáng tin cậy để theo dõi đáp ứng XHG hoặc mô học trong quá trình điều trị kháng virus [39],[106],[144],[169].

Ngưỡng APRI đánh giá XHG được đề xuất như sau [18]:

- APRI $< 0,5 \rightarrow F0$ hay $F1$
- APRI từ $0,5 - < 1,0 \rightarrow F2$
- APRI từ $1,0 - < 2,0 \rightarrow F3$ hay $F4$
- APRI $\geq 2 \rightarrow F4$ (xơ gan) với độ đặc hiệu 91% [101].

1.4.2. Kỹ thuật ARFI

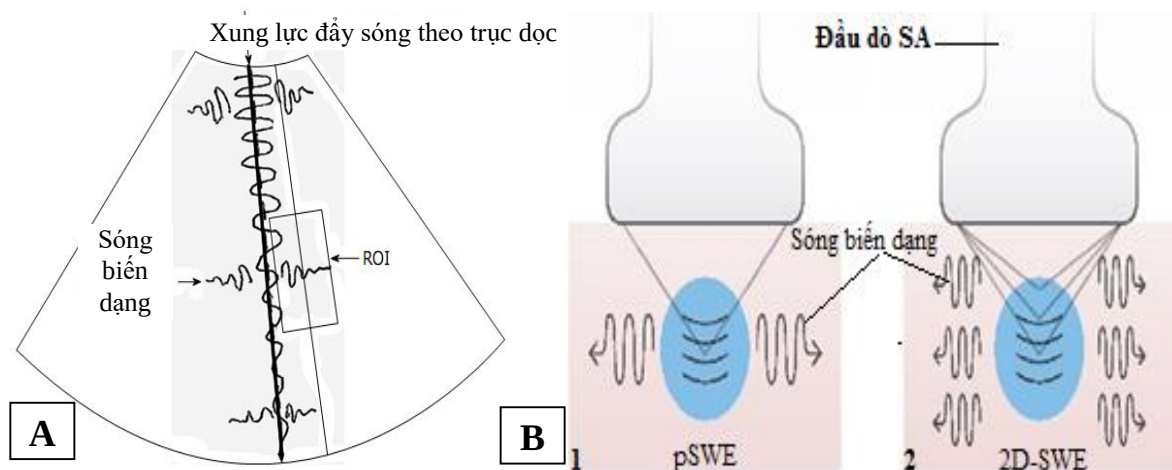
1.4.2.1. Giới thiệu về kỹ thuật ARFI

Kỹ thuật ARFI được giới thiệu đầu tiên bởi kỹ sư người Mỹ, Kathryn Nightingale và cs năm 2001. Kỹ thuật này được Sharma và cs ứng dụng trên bệnh lý tuyến vú năm 2004, đánh giá XHG năm 2006 và trên tiền liệt tuyến năm 2010. ARFI được tích hợp vào máy SA dòng Acuson S2000TM của hãng Siemens có mặt trên thị trường từ năm 2008. Sử dụng đầu dò cong 2 - 4 MHz được cài đặt kỹ thuật ARFI bằng phần mềm kiểm soát tạo hình và thuật toán phát hiện hình. Ngoài ra, để định lượng XHG còn dùng thêm phần mềm định lượng mô sờ ảo (Virtual Touch tissue quantification) cho phép đo vận tốc sóng biến dạng (Shear Wave Velocity: SWV) trong vùng khảo sát (vùng ROI: region of interest) [18].

Kỹ thuật ARFI đã và đang được nghiên cứu trong đánh giá XHG tại nhiều nước như các nước Châu Âu, Mỹ và các nước Châu Á. Tại Việt Nam, kỹ thuật ARFI cũng đã được áp dụng khá sớm tại Bệnh viện Nhật Tân, An Giang vào năm 2010, Trung tâm Y khoa Medic thành phố Hồ Chí Minh, Trung tâm Y khoa Medic Huế vào năm 2011 và Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh năm 2012 [18]. Bệnh viện Gia Đình Đà Nẵng cũng triển khai kỹ thuật này từ năm 2014.

1.4.2.2. Nguyên lý ARFI

ARFI hoạt động theo nguyên lý ghi hình bằng xung lực xạ âm có thể khảo sát các mô sâu mà không phải ấn đầu dò [18]. Kỹ thuật ARFI kích thích cơ học mô bằng cách dùng xung lực đẩy trong thời gian ngắn khoảng $262\mu\text{s}$ trong vùng khảo sát $10 \times 5 \text{ mm}$ được chọn, với tần số sóng siêu âm là 2,67 MHz tạo ra sự dịch chuyển khu trú trong mô [18]. Sự dịch chuyển này tạo sự truyền sóng biến dạng đi khỏi vùng bị kích thích và được theo dõi bằng cách sử dụng các phương pháp dựa trên tương quan SA. Sự dịch chuyển tối đa được ước tính cho nhiều chùm tia theo dõi bằng SA mà 2 bên tiếp giáp với chùm tia đẩy đơn và truyền đi với một tần số 3,08 MHz và một tần số xung lặp lại vị trí mỗi bên từ 4500 - 9000 Hz. Bằng cách đo thời gian để đạt sự dịch chuyển đỉnh, tốc độ sóng biến dạng của mô có thể đo được. SWV tỷ lệ thuận với căn bậc hai của độ cứng của mô. SWV càng nhanh thì mô khảo sát càng cứng tức là xơ hóa càng nặng. Kết quả SWV được tính bằng đơn vị m/s, dao động từ 0,5 - 4,4 m/s [45],[53],[60].



Hình 1.9. Nguyên lý ghi hình ARFI.

Nguồn: (A) Friedrich-Rust M và cs, 2009 [60]; (B) Sigrist RMS và cs, 2917 [162]

1.4.2.3. Giá trị bình thường và các giá trị trong chẩn đoán xơ hóa gan

* **Giá trị bình thường của SWV:** SWV đo bằng ARFI ở người khỏe mạnh đã được xác định theo một số nghiên cứu như Friedrich-Rust M và cs (2009) là $1,13 \pm 0,23$ m/s (dao động từ 0,85 - 1,42 m/s) [60], Ozturker C và cs (2017) SWV ở người bình thường là 1 (0,8 - 1,2) m/s [141]. Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu giá trị SWV trên người bình thường. Nghiên cứu của Trung tâm Medic, thành phố Hồ Chí Minh (2011) thực hiện trên 88 người khỏe mạnh cho kết quả SWV trung bình là $1,04 \pm 0,10$ m/s [18].

* **Giá trị trong chẩn đoán xơ hóa gan:** Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy ngưỡng cắt của SWV trong chẩn đoán XHG là khá khác nhau (Bảng 1.7), nhưng nhìn chung ARFI có độ chính xác khá cao, ngay cả XHG giai đoạn $\geq F2$ từ 81% đến 87%. Đặc biệt, XHG nặng và XG độ chính xác rất cao từ 86% đến 99% [17],[58],[65].

Bảng 1.7. So sánh ngưỡng cắt và AUROC của SWV giữa các nghiên cứu

Nghiên cứu	Kiani A 2016 [85]	Trần Thị Khánh Tuồng (2015) [17]	Goertz RS (2013) [65]	Fierbinteanu- Braticevici C (2009) [58]
Nguyên nhân	Rượu	Virus, NASH, rượu	HBV	HCV
Giai đoạn	Ngưỡng cắt ARFI (m/s) [AUROC]			
$F \geq 2$	1,63 [0,87]	1,29 [0,86]	1,25 [0,81]	1,21 [0,83]
$F \geq 3$	1,84 [0,86]	1,36 [0,93]	1,72 [0,86]	1,54 [0,99]
F 4	1,94 [0,97]	1,77 [0,96]	1,75 [0,89]	1,94 [0,99]

Cũng theo bảng 1.7, khi so sánh AUROC của ARFI theo các nhóm nguyên nhân khác nhau cho thấy AUROC của nhóm HBV có xu hướng thấp hơn các nhóm còn lại (HCV, rượu và NASH). Theo Hu X và cs (2017) cũng cho thấy giá trị ARFI ở bệnh nhân VGBM thấp hơn so với VGCM, nhất là trong giai đoạn F3 [1,87 m/s (95% CI: 1,67 - 2,06) so với 2,31m/s (95% CI: 2,09 - 2,52)][76]. Tuy nhiên, Sporea I và cs (2013) thấy rằng các giá trị độ đàn hồi gan đo bằng kỹ thuật ARFI tương đương ở những bệnh nhân VGBM và VGCM ở cùng giai đoạn xơ hóa [163].

ARFI có độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao trong chẩn đoán XHG, nhất là giai đoạn XHG nặng và XG (Bảng 1.8).

Bảng 1.8. Giá trị và ngưỡng cắt ARFI theo giai đoạn xơ hóa Metavir [60]

SWV (ARFI)	Giai đoạn $\geq F2$ (F2, F3, F4)	Giai đoạn $\geq F3$	Giai đoạn $\geq F4$
Điểm cắt (m/s)	1,37	1,45	1,75
Độ nhạy (%)	68,5 (54,4 - 80,5)	83,9 (66,3 - 94,5)	81,8 (59,7 - 94,8)
Độ đặc hiệu (%)	92,6 (75,7 - 99,1)	86,0 (73,3 - 94,2)	91,5 (81,3 - 97,2)
PPV (%)	94,9 (82,7 - 99,4)	78,8 (61,1 - 91,0)	78,3 (56,3 - 92,5)
NPV (%)	59,5 (43,3 - 74,4)	89,6 (77,3 - 96,5)	93,1 (83,3 - 98,1)

Quan trọng hơn, nhiều nghiên cứu đã chứng minh giá trị của ARFI tương quan chặt chẽ với giai đoạn XHG mô học (Bảng 1.9).

Bảng 1.9. Tương quan giữa vận tốc sóng biến dạng với giai đoạn XHG mô học

Nghiên cứu	Giai đoạn XHG mô học	
	Spearman rho	p
Trần Thị Khánh Tường (2015) [17]	0,69	< 0,0001
Fierbinteanu-Braticevici C và cs (2009) [58]	0,919	< 0,001
Friedrich-Rust M và cs (2012) [61]	0,415	< 0,0001
Bota S và cs (2013) [26]	0,615	< 0,0001

Ngoài ra, các nghiên cứu cho thấy độ chính xác trong chẩn đoán XHG của ARFI theo giai đoạn XHG mô học tương đương với Fibroscan [27],[61]. Từ những kết quả trên cho thấy ARFI là kỹ thuật đáng tin cậy trong chẩn đoán XHG.

*** Giá trị của ARFI trong theo dõi điều trị**

Vì nhiều hạn chế trong sinh thiết gan, nhất là sinh thiết lặp lại để đánh giá XHG trong quá trình điều trị kháng VR. Vì vậy, các kỹ thuật không xâm nhập ngày càng được sử dụng rộng rãi để theo dõi đáp ứng điều trị.

Theo nghiên cứu của Trần Văn Huy và Nguyễn Phước Bảo Quân (2016) đánh giá đáp ứng XHG sau điều trị kháng VR bằng kỹ thuật ARFI ở 2 nhóm bệnh nhân VGBM hoạt động và XGCB. Kết quả cho thấy SWV giảm có ý nghĩa sau 2 năm điều trị so với ban đầu, lần lượt là ($1,12 \pm 0,24$ m/s so với $1,46 \pm 0,34$ m/s, $p < 0,05$) và ($1,80 \pm 0,22$ m/s so với $2,15 \pm 0,24$ m/s, $p < 0,05$) [6],[7].

Wu SD và cs (2017) đánh giá cải thiện XHG ở BNXG do HBV bằng kỹ thuật ARFI cho thấy SWV giảm đáng kể sau 2 năm điều trị so với ban đầu (1,46 m/s so với 1,17 m/s, $p < 0,05$)[181]. Tương tự, Su TH và cs (2018) cho thấy SWV giảm đáng kể sau hơn 3 năm điều trị so với ban đầu ở cả nhóm VGBM và XG do HBV, lần lượt là (1,11 m/s so với 1,27 m/s, $p < 0,001$) và (1,75 m/s so với 2,15 m/s, $p < 0,001$)[166].

1.4.2.4. Ưu điểm và hạn chế của ARFI

*** Ưu điểm**

+ ARFI được tích hợp sẵn vào máy SA nên cho phép khảo sát được các dấu hiệu của XG và các tổn thương gan khác, đặc biệt có thể chọn chính xác vùng khảo sát (vùng ROI) do tránh được các mạch máu, đường mật qua hình ảnh SA B-mode [53]. Vì vậy, ARFI có độ tin cậy cao. Nghiên cứu cho thấy hệ số tương quan nội lớp đo bởi 2 người khám có kinh nghiệm (intra-class correlation coefficients: ICC) là 0,86 ($p < 0,001$). Tương tự, độ tin cậy giữa các lần đọc cùng một người làm (intraobserver reproducibility) và giữa các người làm (interobserver reproducibility) đều có ICC rất cao lần lượt là 0,975 (95% CI: 0,906 - 0,993) và 0,945 (95% CI: 0,844 - 0,981) và không có sự khác biệt đáng kể giá trị của SWV giữa 2 thùy gan nhưng tốt nhất là đo ở phân thùy 5/6 và 7/8 [18],[25].

+ ARFI là kỹ thuật dễ thực hiện, nhanh chóng và không gây đau, có kết quả ngay lập tức [25]. Giá trị của ARFI trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể hoặc XG tương tự như kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng qua (TE) nhưng ARFI có tỷ lệ đo thành công cao hơn TE [45]. Theo Crespo G và cs (2012) ghi nhận ARFI thực hiện đo thành công hầu hết các trường hợp, trong khi TE đo thất bại 11% [42], Rifai và cs (2011) đo ARFI tin cậy ở tất cả bệnh nhân, trong khi TE kết quả đo không tin cậy đến 34% trường hợp [148].

Ngoài ra, kỹ thuật ARFI có thể được thực hiện ở những bệnh nhân có báng, khoảng gian sườn hẹp và béo phì [45].

*** Hạn chế**

- + Hạn chế chủ yếu của ARFI là chưa có các nghiên cứu đánh giá lâu dài.
- + Vùng ROI của kỹ thuật ARFI nhỏ hơn so với kỹ thuật TE và có kích thước định trước và không thay đổi được [53].
- + Sự ảnh hưởng của viêm hoại tử khi đo là một vấn đề còn tranh cãi. Tuy nhiên, một nghiên cứu đa trung tâm cho thấy đối với cùng một mức độ xơ hóa, ngưỡng chẩn đoán giảm hơn ở bệnh nhân có ALT bình thường và ngưỡng cao hơn đối với những

bệnh nhân có hoạt độ ALT tăng. Nghiên cứu này đã kết luận rằng viêm hoại tử có ảnh hưởng một phần đến kết quả ARFI, nhưng với mức độ thấp hơn so với TE [26]. Sự ảnh hưởng của viêm gan mỡ cũng còn bàn cãi nhưng theo các nghiên cứu thấy rằng ARFI không bị ảnh hưởng bởi tình trạng gan nhiễm mỡ [148]. Ngoài ra, Righi S và cs (2012) đã báo cáo sự ảnh hưởng của các bệnh tự miễn (XG mật tiên phát, viêm gan tự miễn, xơ hóa đường mật tiên phát và các hội chứng liên quan) đối với kết quả của ARFI, thực tế giá trị của SWV cao hơn đáng kể [149].

1.5. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

1.5.1. Nước ngoài

1.5.1.1. Các nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng, sinh hóa và virus của các thuốc NA ở bệnh nhân xơ gan do HBV

Shen H và cs (2016) nghiên cứu hiệu quả của ETV ở 65 bệnh nhân XGCB do HBV. Kết quả cho thấy tăng tỷ lệ đáp ứng sinh hóa và VR theo thời gian điều trị sau 24, 48, 72 và 96 tuần, với tỷ lệ bình thường hóa ALT lần lượt là 66,2%, 84,6%, 86,2% và 87,7%, tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng là 66,2%, 76,9%, 84,6% và 89,7% và chuyển đổi huyết thanh anti HBe(+) là 8%, 12%, 16% và 20% [157].

Shim JH và cs (2010) nghiên cứu trên 70 BNXG do HBV có đối chứng. Kết quả cho thấy ETV có hiệu quả tương tự ở 2 nhóm XGCB và XGMB, có 49% bệnh nhân giảm 2 điểm Child-Pugh sau khi điều trị ETV 48 tuần. Tỷ lệ tích lũy HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện và mất HBeAg lần lượt là 92,3% và 54,0% [158].

Gai XD và cs (2017) nghiên cứu hiệu quả điều trị bằng ETV 96 tuần ở BNXG do HBV (46 XGCB và 51 XGMB). Kết quả bình thường hóa ALT sau 24 tuần ở nhóm XGCB và XGMB lần lượt là 67,3% và 33,3% ($p = 0,001$), sau 48 tuần (76,1% và 51%, $p = 0,011$) và 96 tuần (91,3% và 74,5%, $p = 0,03$). Tương tự, tỷ lệ HBV DNA(-) sau 24 tuần là 58,7% và 29,4% ($p = 0,004$), 48 tuần (78,2% và 47,1%, $p = 0,002$) và 96 tuần (87% và 60,7%, $p = 0,004$). Ngoài ra, điểm Child-Pugh giảm hoặc ổn định ở cả 2 nhóm XGCB và XGMB chiếm tỷ lệ lần lượt là (52,2% và 37,2%) và (47,8% và 41,2%). Tuy nhiên, nhóm XGMB có 11/51 (21,6%) tăng Child-Pugh so với ban đầu [63].

Một số nghiên cứu khác cho thấy điều trị kháng VR bằng các NA ở BNXG do HBV còn đem lại sự cải thiện độ GTMTQ [93], làm chậm tiến triển và giảm nguy cơ xuất huyết do vỡ GTMTQ nếu đạt được ức chế VR bền vững [83],[93],[102].

Manolakopoulos S và cs (2009) đánh giá điều trị LAM ở BNKG có HBeAg(-) cho thấy giảm HVPG sau 12 tháng so với ban đầu ($12,4 \pm 3,3$ so với $14,4 \pm 3,9$ mmHg, $p = 0,002$) sau khi đạt được ức chế VR và cải thiện về sinh hóa [123]. Quan trọng hơn, điều trị kháng VR hiệu quả ở BNKG do HBV sẽ làm giảm tỷ lệ mắc UTTBG [75],[179] cũng như các biến chứng khác và tử vong do gan [179].

1.5.1.2. Nghiên cứu hiệu quả điều trị kháng VR đối với thoái triển XHG và XG

Chang TT và cs (2010) đã nghiên cứu hiệu quả của ETV trên 57 bệnh nhân VGM và XG do HBV với thời gian theo dõi trung bình là 6 năm. Kết quả cho thấy có 88% bệnh nhân đạt được thoái triển XHG và tất cả bệnh nhân XG trong nghiên cứu (chiếm 7%) có cải thiện về mặt mô học [35].

Marcellin P và cs (2013) đánh giá thoái triển XG trên 97 BNKG do HBV điều trị bằng TDF. Sau 5 năm, có 74% bệnh nhân đạt được thoái triển về mô học [125].

Schiff E và cs (2008) cho thấy tỷ lệ cải thiện tình trạng XHG/XG ở 43 - 59% bệnh nhân được điều trị bằng ETV ($n = 120$) và ở 33 - 53% bệnh nhân được điều trị bằng lamivudine ($n = 125$) sau 48 tuần. Không có sự khác biệt giữa những bệnh nhân có HBeAg(+) và HBeAg(-) [155].

1.5.1.3. Ứng dụng kỹ thuật ARFI và chỉ số APRI để đánh giá xơ hóa gan

*** Kỹ thuật ARFI**

Friedrich-Rust và cs (2013) lần đầu tiên áp dụng ARFI để đánh giá mức độ XHG ở những bệnh nhân VGBM. Đây là nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm tại Châu Âu cho thấy SWV trung bình ở bệnh nhân VGBM dao động từ 0,76 - 2,96 m/s. Đối chiếu theo thang điểm Metavir, SWV TB là 1,10 m/s cho F0, 1,14 m/s cho F1, 1,23 m/s cho F2, 1,60 m/s cho F3 và 1,75 m/s cho F4. Độ chính xác để chẩn đoán XG là 0,97. Ngưỡng cắt để chẩn đoán XHG có ý nghĩa ($\geq F2$) là 1,39 m/s với độ nhạy (Sensitivity: Se) là 50%, độ đặc hiệu (Specificity: Sp) 90%, giá trị tiên đoán dương tính (PPV) 67% và giá trị tiên đoán âm tính (NPV) 73%. Không có ngưỡng cắt tối ưu để chẩn đoán XG trong nghiên cứu này vì số lượng bệnh nhân F3/F4 ít [61].

Phân tích gộp của Hu X và cs (2017) gồm 21 báo cáo với 2691 bệnh nhân VGM do HBV và HCV. Kết quả cho thấy giá trị ARFI ở nhóm VGCM cao hơn VGBM, nhất là giai đoạn F3 [2,31m/s (95% CI: 2,09 - 2,52) so với 1,87 m/s (95% CI: 1,67 - 2,06)].

ARFI đánh giá XHG có Se = 0,79 (95% CI: 0,76 - 0,83), Sp = 0,86 (95% CI: 0,85 - 0,88) và có AUROC rất tốt [đối với $F \geq 3$ là 0,94 (95% CI: 0,91- 0,95) và F4 là 0,91 (95% CI: 0,89 - 0,94)] [76]. Ngoài ra, Bota và cs (2015) đánh giá XHG bằng kỹ thuật ARFI và sinh thiết gan ở 132 bệnh nhân VGCM. Kết quả cho thấy ARFI có PPV tốt (93,2%) để chẩn đoán XHG đáng kể và giá trị NPV rất tốt (97,8%) để loại trừ XGCB [28].

Haque và cs (2010) nghiên cứu so sánh kỹ thuật ARFI với mô bệnh học qua sinh thiết gan để đánh giá viêm gan mạn ở 25 bệnh nhân do các nguyên nhân khác nhau. Kết quả cho thấy kỹ thuật ARFI tương quan chặt chẽ với giai đoạn XHG với cả điểm Batts-Ludwing và Ishak[72]. Tương tự, một nghiên cứu đa trung tâm (2012) tại 5 quốc gia (Rumani, Đức, Ý, Úc, Nhật) trên 914 bệnh nhân VGCM có sinh thiết gan cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa SWV đo bằng kỹ thuật ARFI và giai đoạn xơ hóa mô học ($r = 0,654$; $p < 0,0001$) [163].

Để so sánh giá trị của ARFI với TE, Bota và cs (2013) thực hiện 1 phân tích gộp gồm 13 nghiên cứu (1163 bệnh nhân), so sánh kỹ thuật ARFI và TE trong đánh giá độ XHG đối chiếu với kết quả mô học. Kết quả của nghiên cứu cho thấy ARFI là một kỹ thuật tốt để đánh giá XHG, có tỷ lệ đo đáng tin cậy cao hơn TE và giá trị tiên đoán tương tự TE đối với xơ hóa đáng kể và xơ gan [27]. Một nghiên cứu khác đa trung tâm của Friedrich-Rust M và cs tại Đức (2013) trên 131 bệnh nhân VGBM có sinh thiết gan cho thấy AUROC của kỹ thuật ARFI và TE lần lượt là 0,75 và 0,83 đối với $\geq F2$; 0,93 và 0,94 đối với $\geq F3$ và 0,97 và 0,93 đối với XG (F4). Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 kỹ thuật này [61].

Qua các nghiên cứu đa số có đối chiếu với kết quả mô học. Kết quả đều cho thấy ARFI là một kỹ thuật rất có giá trị và đáng tin cậy trong chẩn đoán XHG ở bệnh nhân VGM có hoặc chưa có XG do nhiều nguyên nhân khác nhau. Tuy nhiên chưa có sự đồng thuận nào về giá trị ngưỡng ở các giai đoạn XHG.

*** Chỉ số APRI**

Wai và cs (2003) nghiên cứu chỉ số APRI để tiên đoán XHG và XG ở bệnh nhân viêm gan C. Kết quả AUROC của APRI để dự đoán xơ hóa đáng kể và XG lần lượt là 0,88 và 0,94 với khả năng dự đoán chính xác tương ứng là 51% và 81%. Áp dụng chỉ số APRI có thể làm giảm nhu cầu sinh thiết gan trong đánh giá XHG [173].

Shin WG và cs (2008) áp dụng chỉ số APRI để tiên đoán XHG trên 264 bệnh nhân VGBM được sinh thiết đánh giá mô học theo Metavir. Kết quả cho thấy so với các chỉ số sinh học khác (API, AAR và lượng tiểu cầu), APRI có AUROC tốt nhất (0,86; 95% CI: 0,82 - 0,91). Tại các giá trị ngưỡng cắt của APRI là 0,5; 1,5 và 2,0 có giá trị PPV/NPV tương ứng là 63%/91%, 83%/74% và 86%/65%. Ngoài ra, nghiên cứu còn cho thấy nguy cơ XHG nặng tăng gấp 18 lần ở những bệnh nhân có $APRI \geq 1,4$ so với nhóm $APRI < 1,4$ [160].

Xiao G và cs (2015) thực hiện một phân tích gộp để so sánh chỉ số APRI và FIB-4 để chẩn đoán XHG trong VGBM. Đối với chỉ số APRI tại các ngưỡng cắt 0,5, 1,0 và 1,5 có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là (70% và 60%), (50% và 85%) và (36,9% và 92,5%) để chẩn đoán XHG có ý nghĩa (AUROC 0,7407), XHG đáng kể (AUROC 0,7347) và XG (AUROC 0,7268) [185].

Lin và cs (2011) thực hiện một phân tích gộp trên 8.700 bệnh nhân VGCM cho thấy giá trị AUROC của APRI đối với XHG đáng kể ($F \geq 2$), xơ hóa nặng (F3-F4) và XG (F4) lần lượt là 0,77, 0,80 và 0,83. Đối với XHG đáng kể ($F \geq 2$), tại ngưỡng cắt 0,7 có Se và Sp lần lượt là 77% và 72%), tại ngưỡng 1,0 có Se là 61% và Sp là 64%. Đối với XG, tại ngưỡng cắt 1,0 (Se và Sp lần lượt là 76% và 72%) [114].

Từ những kết quả trên cho thấy APRI là một chỉ số khá đơn giản, dễ tính toán và có độ chính xác ở mức có thể chấp nhận được để chẩn đoán XHG. Đặc biệt là trong bối cảnh không có các phương tiện khác để đánh giá XHG.

1.5.1.4. Ứng dụng kỹ thuật ARFI và chỉ số APRI để theo dõi đáp ứng XHG

*** Kỹ thuật ARFI**

Cho đến nay đã có các nghiên cứu ứng dụng đo vận tốc sóng biến dạng bằng kỹ thuật ARFI để theo dõi đáp ứng XHG trong quá trình điều trị kháng virus ở bệnh nhân VGM do HBV hoặc HCV [166],[181].

Wu SD và cs (2017) theo dõi độ cứng của gan bằng kỹ thuật ARFI ở bệnh nhân VGBM điều trị ETV. Kết quả cho thấy độ cứng của gan giảm dần có ý nghĩa theo thời gian điều trị và tiếp tục giảm sau khi bình thường hóa ALT, với 97,2% bệnh nhân đạt được cải thiện độ cứng của gan. Trong đó, có 19,7% bệnh nhân giảm hơn 30% giá trị độ cứng của gan sau 104 tuần điều trị so với ban đầu. Cũng trong nghiên

cứu này cho thấy độ cứng của gan giảm có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân đạt được thoái triển về mô học so với những bệnh nhân ổn định về mô học [181].

Su TH và cs (2018) theo dõi độ cứng của gan đo bằng kỹ thuật ARFI trên 314 bệnh nhân VGBM có hoặc không được điều trị kháng virus. Có hơn 5 lần đo ARFI trong hơn 3 năm theo dõi. Kết quả cho thấy giá trị ARFI không thay đổi trong nhóm không điều trị ($n = 189$, ARFI = 1,11 m/s, $p = 0,911$). Ngược lại, giá trị ARFI giảm đáng kể trong nhóm điều trị ($n = 125$, từ 1,63 xuống 1,37 m/s, $p < 0,001$) cho cả nhóm BNXG ($n = 51$, từ 2,15 xuống 1,75 m/s, $p < 0,001$) và ở những bệnh nhân không XG ($n = 74$, từ 1,27 xuống 1,11 m/s, $p < 0,001$) [166].

Tương tự, Osakabe và cs (2015) theo dõi sự thay đổi SWV (kỹ thuật ARFI) khi điều trị IFN ở bệnh nhân VGCM. Kết quả cho thấy những bệnh nhân có đáp ứng VR bền vững ($n = 41$) có sự giảm SWV có ý nghĩa khi kết thúc điều trị [1,19 (1,07 - 1,37) m/s, $p = 0,0004$], sau 48 tuần [1,10 (1,00 - 1,22) m/s, $p = 0,0001$] và sau 96 tuần [1,05 (0,95 - 1,16) m/s, $p < 0,0001$] so với ban đầu [1,27 (1,11 - 1,49) m/s] [140].

* **Chỉ số APRI**

Li Q và cs (2018) đánh giá sự thay đổi giá trị chỉ số APRI trên 104 bệnh nhân VGBM (có tổn thương mô học gan đáng kể: $\geq A2$ và/hoặc $\geq F2$) sau 3 năm điều trị ETV. Kết quả cho thấy APRI giảm có ý nghĩa ở nhóm BNXG (từ 0,8 xuống 0,23, $p < 0,001$), nhóm XHG có ý nghĩa (từ 0,54 xuống 0,24, $p < 0,001$) và nhóm XHG nhẹ (từ 0,35 xuống 0,23, $p < 0,001$) [105].

Sun J và cs (2018) đánh giá sự thay đổi của chỉ số APRI để tiên đoán đáp ứng về mô học ở bệnh nhân VGBM điều trị ETV cho thấy APRI giảm có ý nghĩa sau 96 tuần điều trị so với ban đầu ($0,36 \pm 0,15$ so với $1,27 \pm 1,01$) và có thể tiên đoán đáp ứng về mô học với AUROC là 0,77 (95%CI: 0,69 - 0,86, $p < 0,001$), có Se là 76,2% và Sp là 70,2% [169].

Tenggara IR và cs (2017) theo dõi đáp ứng điều trị bằng chỉ số APRI và đo độ đàn hồi thoái qua (TE) trên 41 bệnh nhân VGBM, thời gian theo dõi trung bình 18,1 tháng. Kết quả cho thấy trung vị APRI giảm đáng kể từ 1,13 xuống 0,43 sau khi điều trị ($p < 0,001$). Ngoài ra, nghiên cứu cũng cho thấy có mối tương quan yếu giữa độ cứng của gan với APRI trước khi điều trị ($r = 0,40$) và tương quan chặt chẽ sau khi được điều trị ($r = 0,73$) [170].

1.5.1.5. Các nghiên cứu về các yếu tố liên quan dự báo đáp ứng XHG sau điều trị

Wang JL (2015) khi đánh giá cải thiện XHG mô học đã cho thấy hoạt độ AST và tải lượng HBV DNA ban đầu cao liên quan đến cải thiện XHG sau khi điều trị lâu dài với các NA [175].

Theo Kuo YH và cs (2014) hoạt độ AST ban đầu ≥ 40 U/L là yếu tố độc lập liên quan đến giảm có ý nghĩa độ cứng của gan sau điều trị so với nhóm AST < 40 U/L ($-6,2 \pm 8,3$ vs $0,4 \pm 4,9$ kPa, $p < 0,001$) [94].

Kim MN và cs (2014) [92], Li X và cs (2017) [105] cho thấy tải lượng HBV DNA ban đầu cao liên quan đến giảm có ý nghĩa độ cứng của gan sau khi điều trị lâu dài. Tương tự, Diktas H và cs (2016) tải lượng HBV DNA là một yếu tố độc lập cải thiện chỉ số hoạt động viêm (HAI) và XHG ở bệnh nhân có HBeAg(-) [47].

Sun và cs (2018) phân tích đa biến cho thấy tải lượng HBV DNA (OR 1,44; 95% CI, 1,22 - 1,85; $p = 0,04$) và điểm METAVIR ban đầu cao là các yếu tố độc lập dự báo đáp ứng mô học [169].

Chon YE và cs (2017) cho thấy độ cứng của gan ban đầu là yếu tố duy nhất để tiên đoán cải thiện XHG. Độ cứng của gan ban đầu ≤ 12 kPa sẽ đạt được cải thiện XHG 5 năm cao gấp 2,8 lần so với nhóm còn lại khi được điều trị với các NA [39]. Tương tự, Rinaldi L và cs (2018) phân tích hồi quy đa biến logistic cũng cho thấy độ cứng gan ban đầu là yếu tố độc lập duy nhất liên quan đến sự thay đổi độ cứng của gan (OR 2,855; 95% CI. 1,456 - 5,788; $p = 0,007$) [150].

1.5.2. Trong nước

1.5.2.1. Hiệu quả điều trị kháng virus đường uống về lâm sàng, sinh hóa và virus ở bệnh nhân xơ gan do HBV

Chúng tôi chưa tìm thấy công bố nào trong nước đánh giá hiệu quả của entecavir trên bệnh nhân XG. Đối với các thuốc NA khác cũng rất ít công bố. Đa số nghiên cứu có cỡ mẫu còn hạn chế. Tuy vậy, kết quả bước đầu cho thấy điều trị với các NA đem lại sự cải thiện đáng kể về sinh hoá, virus và tình trạng XHG ở BNXG do HBV [4],[7],[16].

Nguyễn Thị Huyền Thương (2015) nghiên cứu hiệu quả của TDF ở BNXG do HBV. Kết quả cho thấy tỷ lệ mất HBeAg sau 3 tháng (57,14%), 6 tháng (60,0%), 9 tháng (75,0%). HBV DNA dưới ngưỡng sau 3 tháng (77,5%), 6 tháng (97,5%) và 9 tháng (100%). ALT và bilirubin máu giảm khá nhanh sau 3 tháng điều trị, sau 9 tháng

ALT còn $29,55 \pm 1,55$ UI/L. Điểm Child-Pugh giảm có ý nghĩa sau 3 tháng điều trị, từ $7,47 \pm 0,28$ xuống $6,52 \pm 0,17$ và 9 tháng là $5,94 \pm 0,22$ [16].

Trần Văn Huy, Nguyễn Hoài Phong (2012) nghiên cứu hiệu quả của LAM ở BNXG do HBV cho thấy LAM có hiệu quả và an toàn trên đối tượng này, với tỷ lệ HBV DNA(-) sau 3, 6 và 12 tháng điều trị lần lượt là 58,53%, 68,29% và 87,80%. Tỷ lệ mất và chuyển đổi huyết thanh HBeAg tăng theo thời gian điều trị, sau 12 tháng lần lượt là 57,14% và 35,71% bệnh nhân. Điểm Child-Pugh giảm có ý nghĩa từ $9,62 \pm 3,1$ xuống $7,28 \pm 3,42$ sau 6 tháng và $7,05 \pm 3,5$ sau 12 tháng. Tỷ lệ các biến chứng của XG trong nhóm điều trị thấp [4].

1.5.2.2. Ứng dụng các phương pháp đánh giá mức độ XHG không xâm lấn

Ở Việt Nam cho đến nay đã có một số nghiên cứu áp dụng các phương pháp không xâm nhập để đánh giá mức độ XHG [10],[13],[17].

Lê Trung Thi và cs (2011) nghiên cứu hồi cứu 161 bệnh nhân về mối tương quan giữa SWV (đo bằng kỹ thuật ARFI/máy SA ACUSON S2000) với các xét nghiệm không xâm lấn. Kết quả cho thấy có mối tương quan giữa SWV với tiểu cầu ($r = -0,301$; $p < 0,001$), tỷ AST/ALT ($r = 0,209$; $p < 0,01$), APRI ($r = 0,589$; $p = 0,001$) và FIB-4 ($r = 0,558$; $p < 0,001$). SWV có Se và Sp khá cao cùng với các xét nghiệm này góp phần để trong chẩn đoán giai đoạn XHG [13].

Thái Thị Thùy Linh (2013) nghiên cứu trên 45 bệnh nhân VGBM và 45 bệnh nhân nhóm chứng. Đánh giá XHG bằng SWV đo bằng kỹ thuật ARFI làm tiêu chuẩn để xác định giá trị của APRI. Kết quả cho thấy APRI tương quan thuận chặt chẽ với SWV ($r = 0,715$, $p < 0,001$) và có AUROC để chẩn đoán XHG đáng kể, nặng và XG lần lượt là 0,876; 0,823 và 0,841 [10].

Trần Thị Khánh Tường (2015) nghiên cứu giá trị chẩn đoán XHG bằng phối hợp ARFI với APRI ở bệnh nhân VGM. Kết quả cho thấy ngưỡng cắt của SWV đối với xơ hóa đáng kể là 1,29 m/s (AUROC: 0,86), xơ hóa nặng là 1,36 m/s (AUROC: 0,93). ARFI có Se và NPV cao ở cả 2 mức độ XHG, do đó giúp xác định và loại trừ tốt xơ hóa đáng kể và rất tốt đối với xơ hóa nặng. Đặc biệt, khi phối hợp APRI với ARFI làm tăng Sp và PPV lên 100% đối với xơ hóa đáng kể và lần lượt là 98,9% và 92,3% đối với xơ hóa nặng, cao hơn so với APRI và ARFI đơn thuần. Giá trị ngưỡng của SWV là: 1,18 m/s cho $\geq F1$, 1,29 m/s cho $\geq F2$, 1,38 m/s cho $\geq F3$ và giá trị tham khảo cho F4 là 1,77 m/s [17].

1.5.2.3. Theo dõi đáp ứng xơ hoá gan trong quá trình điều trị kháng virus

Các nghiên cứu trong nước theo dõi đáp ứng XHG bằng các phương pháp không xâm nhập sau điều trị còn rất ít. Tuy vậy, kết quả bước đầu cho thấy có nhiều ưu điểm giúp chỉ định và theo dõi điều trị [6],[17].

Đối với VGBM, có 2 nghiên cứu theo dõi đáp ứng XHG trong quá trình điều trị kháng VR [6],[15]. Trong đó, nghiên cứu của Nguyễn Viết Thịnh (2012) sử dụng kỹ thuật Fibroscan để theo dõi đáp ứng XHG ở 75 bệnh nhân VGBM điều trị ETV 12 tháng. Kết quả cho thấy có sự cải thiện đáng kể XHG bên cạnh đáp ứng tốt về sinh hóa và virus [15]. Nghiên cứu của Trần Văn Huy và cs (2016) ứng dụng kỹ thuật ARFI để theo dõi đáp ứng XHG ở bệnh nhân VGBM hoạt động điều trị bằng ETV cho thấy sau 12 tháng có 16,3% và 24 tháng có 28,3% bệnh nhân có cải thiện XHG và để có cải thiện XHG có ý nghĩa phải mất ít nhất 24 tháng điều trị [6].

Đối với XG do HBV, Trần Văn Huy và Nguyễn Phước Bảo Quân (2016) cho thấy SWV giảm từ $2,16 \pm 0,28$ m/s xuống $1,80 \pm 0,22$ m/s sau 24 tháng điều trị với TDF ở bệnh nhân XGCB do HBV. Đặc biệt, có 15/48 bệnh nhân (31,2%) giảm mức XHG từ F4 xuống $\leq$ F3 [7].

Đối với chỉ số APRI, theo Trần Thị Khánh Tường (2019) đánh giá hiệu quả của TDF trên XHG ở bệnh nhân VGBM cho thấy chỉ số APRI giảm đáng kể sau 6 tháng điều trị là $0,31 \pm 0,12$ so với ban đầu $0,87 \pm 0,36$ ($p < 0,001$) [19]. Ngoài ra chưa thấy công bố nào khác theo dõi đáp ứng điều trị bằng chỉ số APRI.

1.5.2.4. Một số nghiên cứu các yếu tố dự báo đáp ứng XHG sau điều trị

Để đạt được cải thiện XHG cần phải điều trị lâu dài. Vì vậy, việc xác định các yếu tố dự báo đáp ứng XHG là rất cần thiết. Tuy nhiên, đến hiện nay tại Việt Nam chủ yếu là các nghiên cứu cắt ngang về mối liên quan giữa XHG với một số yếu tố lâm sàng hoặc cận lâm sàng [10],[12],[13],[17]. Trong khi các công bố về các yếu tố dự báo đáp ứng XHG khi điều trị lâu dài còn rất ít. Theo Trần Văn Huy và Nguyễn Phước Bảo Quân (2016) nghiên cứu đánh giá đáp ứng XHG sau điều trị kháng virus. Kết quả cho thấy các yếu tố dự báo đáp ứng XHG sau 2 năm điều trị bao gồm tuổi trẻ, hoạt độ AST giảm nhanh và tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện sau 24 tuần điều trị đối với nhóm bệnh nhân VGBM hoạt động [6]. Trong khi, đối với bệnh nhân XGCB có 2 yếu tố dự báo đáp ứng XHG sau điều trị bao gồm hoạt độ AST ban đầu cao và vận tốc sóng biến dạng trước điều trị < 2 m/s [7].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 106 bệnh nhân xơ gan do HBV được điều trị và theo dõi tại Phòng khám Nội tiêu hoá và Khoa Nội tiêu hoá Gan mật, Bệnh viện Đà Nẵng, Thành phố Đà Nẵng, từ 01/08/2016 đến 30/10/2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân từ 18 đến 75 tuổi được chẩn đoán xơ gan do HBV chưa được điều trị hoặc ngưng điều trị với thuốc kháng virus ít nhất 6 tháng trước khi bắt đầu nghiên cứu.

Chẩn đoán xơ gan do HBV chủ yếu dựa theo các tiêu chuẩn của WHO năm 2015 [180] và APASL năm 2016 [154].

- **Tiêu chuẩn về virus:** Bệnh nhân có HBsAg(+) > 6 tháng và tải lượng HBV DNA huyết thanh ≥ 2000 IU/mL [154].

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ gan:**

(1) *Lâm sàng:* Bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng gợi ý xơ gan như mệt mỏi, chán ăn, nốt giãn mạch hình sao, ban đỏ lòng bàn tay, tuần hoàn bàng hệ, lách lớn, phù [127],[180].

(2) *Đánh giá xơ hoá gan:* SWV đo bằng kỹ thuật ARFI > 1,86 m/s (khi ALT $\leq 5 \times$ GHTBT) [68] và chỉ số APRI ≥ 2 [2],[154],[180].

(3) *Cận lâm sàng:*

+ Tiểu cầu giảm $< 150 \times 10^9$ /L, INR $\geq 1,3$ hoặc albumin < 35 g/l [97],[167]

+ Siêu âm gan: các dấu hiệu của XG như cấu trúc gan thô hoặc tổn thương dạng nốt, bờ không đều, TMC giãn, lách lớn, bàng [97].

+ Có thể có giãn tĩnh mạch thực quản và/hoặc dạ dày khi nội soi [127].

Trong nghiên cứu này tiêu chuẩn (2) là bắt buộc ở tất cả bệnh nhân.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Chúng tôi loại trừ những bệnh nhân:

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Đã dùng tenofovir, adefovir trước đây.
- Xơ gan có điểm Child-Pugh C > 12 điểm.
- Dị ứng với thuốc entecavir.
- Có hoạt độ AST và/hoặc ALT tăng ≥ 10 lần GHTBT.
- Nghiện rượu (uống rượu > 40 g/ngày đối với nam và > 20 g/ngày đối với nữ).
- Bệnh gan nhiễm mỡ (dựa trên SA gan thường quy hoặc trước khi làm ARFI), viêm gan rượu, viêm gan nghi do thuốc, XG mật (chủ yếu tiền sử).
- Đồng nhiễm virus viêm gan C (anti HCV+).
- Có bằng chứng hoặc tổn thương nghi ngờ UTTBG (dựa vào SA gan, AFP).
- Có creatinine > 1,5 lần GHTBT hoặc độ lọc cầu thận eGFR < 50 ml/phút.
- Có bệnh nặng khác phối hợp như bệnh lý tim mạch, hô hấp, tâm thần kinh (động kinh, trầm cảm, tâm thần phân liệt), bệnh về máu.
- Bệnh nhân bỏ tái khám liên tục ≥ 2 lần liên tiếp.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu có can thiệp điều trị, không đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu và phương pháp chọn mẫu

2.2.2.1. Cỡ mẫu nghiên cứu

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

- Z là hệ số tin cậy, $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, $\alpha = 0,05$ (mức ý nghĩa thống kê)
- p là tỷ lệ ước tính. Trong nghiên cứu của chúng tôi p có thể là tỷ lệ đáp ứng về lâm sàng, sinh hoá, virus và xơ hoá gan. Trong đó, xơ hoá gan là một chỉ điểm mới trong đánh giá hiệu quả điều trị nên chúng tôi lấy p theo tỷ lệ đáp ứng XHG. Tuy nhiên, trong nước chưa có nghiên cứu nào đánh giá đáp ứng XHG tại thời điểm 18 tháng điều trị. Vì vậy, chúng tôi chọn giá trị $p = 0,312$ là tỷ lệ đáp ứng XHG (giảm từ F4 xuống $\leq$ F3 theo SWV đo bằng kỹ thuật ARFI) từ nghiên cứu của Trần Văn Huy và cs (2016) ở bệnh nhân XG do HBV sau 2 năm điều trị kháng virus [7].

- d là độ chính xác tuyệt đối mong muốn, vì $0,3 \leq p \leq 0,7$ nên $d = 0,1$ (10%).

Tính theo công thức trên $n = 82,46$. Vậy cỡ mẫu tối thiểu là 83 bệnh nhân.

2.2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Chọn tất cả những bệnh nhân đáp ứng đủ theo tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ vào nghiên cứu nhưng tối thiểu là 83 bệnh nhân. Thực tế chúng tôi lựa chọn được 106 bệnh nhân.

Trong quá trình phân tích kết quả, chúng tôi chia thành 2 nhóm: 69 bệnh nhân xơ gan Child A và 37 Child B, C (29 Child B và 8 Child C).

2.2.3. Nội dung và các biến số nghiên cứu

2.2.3.1. Các biến số lâm sàng

* **Tuổi và nhóm tuổi:** tuổi được tính đến năm tiến hành nghiên cứu. Phân nhóm tuổi được chia thành 3 nhóm: < 40 tuổi, $40 - 60$ tuổi và ≥ 60 tuổi.

* **Giới:** chia thành 2 nhóm nam và nữ.

* **Triệu chứng lâm sàng:** Triệu chứng cơ năng và thực thể

- Các triệu chứng cơ năng: chia thành các nhóm không có triệu chứng hoặc có các triệu chứng thường gặp như chán ăn, mệt mỏi, tức hạ sườn phải, tiểu đậm màu, vàng da/mắt, sốt, nôn ra máu.

- Các triệu chứng thực thể: chia thành các nhóm không có triệu chứng hoặc có triệu chứng như vàng da/mắt, nốt nhện, tuần hoàn bàng hệ, phù, báng, lách lớn.

* **Các biến chứng của xơ gan:** Chúng tôi chia thành 4 nhóm biến chứng: Tử vong, UTTBG, bùng phát virus và mất bù gan (như xuất huyết do vỡ GTMTQ, báng, bệnh não gan, hội chứng gan thận và vàng da).

Đối với nhóm mất bù gan chia thành 2 nhóm: Mất bù ở nhóm Child A (xác định khi có bất kỳ 1 biến chứng mất bù nào mới xảy ra trong quá trình theo dõi) và mất bù đối với nhóm Child B, C (xác định khi có bất kỳ 1 biến chứng nào mới xuất hiện hoặc 1 biến chứng lặp lại lần 2 sau khi bắt đầu nghiên cứu). Một loại biến chứng lặp lại ≥ 1 lần trên cùng bệnh nhân chúng tôi cũng chỉ xác định là một biến chứng.

Định nghĩa một số biến chứng:

- **Đợt bùng phát virus:** Xác định khi tải lượng HBV DNA tăng trở lại $> 1 \log_{10}$ so với thời điểm HBV DNA thấp nhất trong quá trình điều trị [54],[171].

- **Báng:** có dịch tự do trong khoang phúc mạc qua khám lâm sàng (khi báng mức độ vừa trở lên) hoặc bằng SA hoặc chụp cắt lớp vi tính bụng [55].

- **Nhiễm trùng báng:** Các triệu chứng lâm sàng gợi ý hay gặp như đau bụng, báng tăng nhanh và hội chứng nhiễm trùng xảy ra ở BNXG có báng. Chẩn đoán xác định khi tế bào BC hạt trung tính trong dịch $\geq 250/\text{mm}^3$ và/hoặc soi, cấy dịch báng (+) [55].

- **Xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch:** Được xác định khi có tình trạng nôn ra máu và/hoặc đại tiện phân máu, có bằng chứng GTMTQ hoặc/và dạ dày qua nội soi và không có tổn thương khác giải thích cho tình trạng xuất huyết này [55].

- **Bệnh não gan:** thường biểu hiện ý thức chậm chạp, ngủ gà, mất trí nhớ, dấu run vẩy (asterixis), hôn mê, xét nghiệm có tăng amoniac máu.

- **Hội chứng gan thận:** Dựa vào các tiêu chuẩn sau [55].

+ Bệnh nhân xơ gan có báng

+ Creatinine huyết thanh $> 1,5 \text{ mg/dl}$ ($133 \mu\text{mol/l}$)

+ Không có tình trạng sốc

+ Không cải thiện chức năng thận (creatinine $> 133 \mu\text{mol/l}$) sau khi ngưng lợi tiểu ít nhất 2 ngày (nếu đang dùng lợi tiểu) và bù albumin 1 g/kg/ngày tối đa là 100 g/ngày .

+ Gần đây hoặc hiện tại không sử dụng thuốc độc thận

+ Không có bệnh lý chủ mô thận xác định bởi protein niệu $< 0,5 \text{ g/ngày}$, không có tiểu máu vi thể (< 50 hồng cầu/vi trường) và siêu âm thận bình thường.

- **UTT BG:** xác định UTTBG khi có hình ảnh điển hình trên chụp cắt lớp vi tính hoặc trên cộng hưởng từ gan [126].

- **Tử vong:** liên quan đến gan, thường là do các biến chứng của xơ gan.

* **Tác dụng phụ của entecavir:** một số tác dụng phụ có thể gặp như nhức đầu, chóng mặt, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, rối loạn giấc ngủ.

2.2.3.2. Các biến số cận lâm sàng

Ngưỡng bình thường của các chỉ số huyết học, sinh hóa được áp dụng tại Bệnh viện Đà Nẵng dựa trên hướng dẫn quy trình kỹ thuật xét nghiệm chuyên ngành sinh hóa của Bộ Y tế năm 2014 [1] và dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất.

*** Các xét nghiệm cơ bản:**

- Công thức máu: Bạch cầu giảm khi $< 4.000/\text{mm}^3$, Hb giảm khi $< 13 \text{ g/l}$ đối với nam, $< 12 \text{ g/l}$ đối với nữ; Tiểu cầu giảm khi $< 150 \times 10^9/\text{L}$.
- Na^+ máu giảm khi $< 135 \text{ mmol/l}$, Ca^{2+} giảm khi $< 1,12 \text{ mmol/L}$.
- Creatinine máu tăng khi $> 106 \mu\text{mol/l}$ ($> 1,2 \text{ mg/L}$).
- Lactate máu tăng khi $> 2,2 \text{ mmol/L}$.

*** Các xét nghiệm sinh học gan mật**

- AST (SGOT) tăng khi $> 37 \text{ U/L}$ (GHTBT của AST là $\leq 37 \text{ U/L}$).
- ALT (SGPT) tăng khi $> 40 \text{ U/L}$ (GHTBT của ALT $\leq 40 \text{ U/L}$).
- GGT tăng khi $> 50 \text{ U/L}$ (GHTBT từ 7,5 đến 50 U/L).
- Bilirubin toàn phần tăng khi $> 17 \mu\text{mol/L}$ (GHTBT $\leq 17 \mu\text{mol/L}$).
- Albumin máu giảm khi $< 35 \text{ g/L}$ (GHTBT từ 35 - 52 g/l).
- Amoniac (NH_3) máu tăng khi $> 60 \mu\text{mol/L}$ (GHTBT từ 10 - 60 $\mu\text{mol/L}$).
- INR kéo dài khi $> 1,27$ (bình thường là $\leq 1,27$).
- AFP tăng khi $> 8,04 \text{ ng/mL}$ (GHTBT từ 1,09 - 8,04 ng/mL).

*** Các chỉ điểm huyết thanh của HBV**

- HBeAg, anti-HBe: định tính (dương tính hoặc âm tính)
- HBV DNA: Định lượng, ngưỡng phát hiện $\geq 20 \text{ IU/mL}$.

*** Thang điểm Child-Pugh:** chia thành 3 loại, gồm Child A (từ 5 - 6 điểm), Child B (từ 7 - 9 điểm), Child C (từ 10 - 15 điểm). Trong đó, Child A là xơ gan còn bù và Child B, C là xơ gan mất bù [127].

*** Chỉ số APRI:** tính theo công thức ở trang 30, xơ gan khi $\text{APRI} \geq 2$ [154],[180].

*** SWV:** trung bình của 10 lần đo bằng kỹ thuật ARFI. XG khi $\text{SWV} > 1,86 \text{ m/s}$ [18].

*** Độ lọc cầu thận ước tính (eGFR):** bình thường $> 60 \text{ ml/phút/1,72m}^2$.

*** Chẩn đoán hình ảnh**

- SA gan: theo dõi các biến chứng của XG: báng, UTTBG, huyết khối TMC.
- Nội soi thực quản dạ dày: Chúng tôi chỉ đánh giá về hình ảnh GTMTQ ở các mức độ: độ 0 và giãn độ I, II và III trên nội soi.

Bảng 2.1. Các biến số nghiên cứu

Tên biến số	Định nghĩa/ Cách đo	Giá trị	Loại biến
Tuổi		Năm	Liên tục
Giới		Nam, nữ	Nhị phân
Triệu chứng cơ năng, thực thể	Mệt mỏi, chán ăn, đau tức hạ sườn phải, vàng da/mắt, nốt nhện, phù, báng		Phân loại
Bạch cầu	Bảng máy đếm tự động	$10^9/L$	Liên tục
Hb	Bảng máy đếm tự động	g/L	Liên tục
Tiểu cầu	Bảng máy đếm tự động	$10^9/L$	Liên tục
Creatinine, Bilirubin TP, Amoniac	Máy Cobas C6000	$\mu\text{mol/L}$	Liên tục
Albumin	Máy Cobas C6000	g/L	Liên tục
AST, ALT, GGT	Máy Cobas C6000	U/L	Liên tục
Lactate	Máy Cobas C6000	mmol/l	Liên tục
AFP	Máy Cobas C6000	ng/mL	Liên tục
HBsAg	Định tính/ Máy Architect i2000SR	Dương/âm	Nhị phân
HBeAg/antiHBe	Định tính/ Máy Architect i2000SR	Dương/âm	Nhị phân
HBV DNA	Định lượng/Máy Cobas AmpliPrep-Roche	IU/mL	Liên tục
Na^+	Máy ISE 5000_SE2	mmol/L	Liên tục
Ca^{2+}	Máy ISE 5000_SE2	mmol/L	Liên tục
APRI	Tính theo công thức ở trang 30		Liên tục
Điểm Child-Pugh	Tính theo công thức ở trang 9	Điểm	Liên tục
SWV (ARFI)	Trung bình cộng của 10 lần đo	m/s	Liên tục
Siêu âm bụng	Lách lớn, báng, u gan, huyết khối TMC	Có/ không	Nhị phân
Nội soi thực quản dạ dày	GTMTQ (độ 0, giãn độ I, II và III), xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch.	Có/ không	Nhị phân
Các biến chứng	Các biến chứng của XG sau khi điều trị như báng, XH do vỡ GTMTQ/dạ dày, UTTBG, tử vong.	Có/ không	Nhị phân
Các tác dụng phụ của entecavir	Có thể gặp như buồn nôn, tiêu chảy, ngứa nổi mẩn, mất ngủ.	Có/ không	Nhị phân

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.4.1. Chọn bệnh nhân

Tất cả bệnh nhân từ 18 đến 75 tuổi được chẩn đoán xơ gan do HBV đến khám, điều trị và theo dõi tại phòng khám Nội tiêu hóa, Khoa Nội tiêu hóa Gan mật, Bệnh viện Đà Nẵng thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ.

2.2.4.2. Khám lâm sàng

Tất cả bệnh nhân được thăm khám, hỏi tiền sử, bệnh sử một cách chi tiết và ghi chép vào phiếu điều tra đã chuẩn bị sẵn (phụ lục).

- Người bệnh được điều tra một số yếu tố dịch tễ học (tuổi, giới, nghề nghiệp), tiền sử bản thân và gia đình về các yếu tố hay nguy cơ lây nhiễm HBV, thời gian phát hiện nhiễm HBV, tiền sử gia đình có người thân bị XG, UTTBG, uống bia rượu.

- Khai thác các triệu chứng cơ năng thường gặp như chán ăn, mệt mỏi, đau bụng, tiểu đậm màu, vàng da, nôn ra máu.

- Khám thực thể: gồm các dấu hiệu hoặc triệu chứng hay gặp như nốt nhện, ban đỏ lòng bàn tay, tuần hoàn bàng hệ, báng, lách lớn, phù, thiếu máu [127].

2.2.4.3. Thực hiện các xét nghiệm

a. Các loại xét nghiệm

Xét nghiệm sinh hóa, huyết học và virus được thực hiện cùng một thời điểm khi bệnh nhân đến khám hoặc sáng hôm sau đối với bệnh nhân nhập viện tại các thời điểm: trước khi điều trị và sau điều trị tại thời điểm 3, 6, 12 và 18 tháng.

- Công thức máu toàn bộ (gồm 26 thông số), INR, HBsAg, HBeAg, anti HBe thực hiện tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Đà Nẵng.

- Các xét nghiệm sinh hóa và miễn dịch như AST, ALT, GGT, creatinine, bilirubin TP, amoniac, albumin, calci ion hóa, lactate và AFP thực hiện tại khoa Sinh hóa, Bệnh viện Đà Nẵng.

- Đo tải lượng HBV DNA thực hiện tại Khoa Vi sinh, Bệnh viện Đà Nẵng.

- SA gan: thực hiện SA thường quy tại khoa Thăm dò chẩn đoán, Bệnh viện Đà Nẵng hoặc khi thực hiện kỹ thuật ARFI ở Bệnh viện Gia Đình Đà Nẵng vào thời điểm trước khi điều trị và sau điều trị mỗi 6 tháng.

- Đo vận tốc sóng biến dạng SWV bằng kỹ thuật ARFI: Thực hiện tại phòng siêu âm của khoa Thăm dò chẩn đoán, Bệnh viện Gia Đình Đà Nẵng tại 4 thời điểm: trước khi điều trị và 3 thời điểm sau điều trị 6, 12 và 18 tháng.

- Nội soi thực quản dạ dày: Thực hiện tại phòng Nội soi khoa Nội tiêu hóa hoặc khoa Thăm dò chẩn đoán, Bệnh viện Đà Nẵng. Nội soi dạ dày đánh giá GTMTQ tùy theo độ giãn ban đầu và phân loại xơ gan (không giãn hoặc giãn độ I, độ II sẽ nội soi kiểm tra sau 12 - 18 tháng, đối với độ III nội soi mỗi 3 - 6 tháng có thể kết hợp thắt búi giãn khi bị xuất huyết hoặc có dấu hiệu nguy cơ cao gây xuất huyết).

- Một số xét nghiệm khác giúp loại trừ một số nguyên nhân khác như anti-HCV, kháng thể kháng nhân,... khi cần thiết.

b. Nguyên lý và cách tiến hành xét nghiệm

*** Công thức máu toàn bộ** (29 thông số bao gồm cả tiểu cầu):

- Nguyên lý: dựa trên nguyên lý đếm số lượng tế bào máu bằng laser.

- Thực hiện trên hệ thống máy đếm tế bào tự động DxH 600 của hãng Beckman Coulter. Các bước tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- Giới hạn bình thường: Bạch cầu (BC) từ $4 - 10 \times 10^9 /L$; Hemoglobin (Hb) từ 120 - 160 g/L; Tiểu cầu (TC) từ $150 - 450 \times 10^9 /L$.

*** INR** (tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế): biểu thị thời gian đông máu, là tỷ số thời gian prothrombin bệnh / chứng x ISI. Trong đó ISI (international sensitive index) là chỉ số độ nhạy quốc tế của sinh phẩm thromboplastin sử dụng để làm xét nghiệm. Giá trị bình thường của INR < 1,27.

*** Xét nghiệm HBsAg, HBeAg, anti HBe**

Định tính bằng phương pháp miễn dịch vi hạt hóa phát quang.

- *Nguyên lý chung*: Architect i1000SR/i2000SR sử dụng kỹ thuật CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay) để đo và định lượng nồng độ chất phản ứng, kháng nguyên, kháng thể có trong mẫu. Các hóa chất cần cho một phản ứng CMIA theo nguyên lý không cạnh tranh (đối với HBsAg và HBeAg) và cạnh tranh (đối với anti HBe).

- Thực hiện trên hệ thống máy hóa phát quang ARCHITECT i2000SR.

- *Đánh giá kết quả:* Kết quả dựa trên tỷ S/CO (sample/Cut-off value: mẫu trên giá trị ngưỡng) cho mỗi mẫu bệnh phẩm và mẫu chứng. $S/CO = \text{RLU mẫu} / \text{RLU ngưỡng}$. RLU là đơn vị ánh sáng tương đối (Relative Light Unit: RLU).

Bảng 2.2. Bộ thuốc thử và kết quả xét nghiệm HBsAg, HBeAg và anti HBe

Xét nghiệm	Bộ thuốc thử (hãng Roche)	Đánh giá kết quả (tỷ S/CO)
HBsAg	ARCHITECT HBsAg Qualitative II Reagent Kit	S/CO $\geq$ 1: Dương tính S/CO < 1: Âm tính
HBeAg	6C32 ARCHITECT HBeAg Reagent Kit	
Anti HBe	6C34 ARCHITECT Anti-HBe Reagent Kit	S/CO $\leq$ 1: Dương tính S/CO > 1: Âm tính

*** Các xét nghiệm sinh hóa và miễn dịch**

Nguyên lý và cách tiến hành xét nghiệm theo “Hướng dẫn quy trình kỹ thuật bệnh viện chuyên ngành Sinh hóa” của Bộ Y tế năm 2014 [1].

- Các xét nghiệm sinh hóa: Hoạt độ AST, ALT, GGT và nồng độ NH₃, albumin, bilirubin toàn phần, lactate huyết thanh thực hiện trên hệ thống máy Cobas 6000 (e501) của hãng Roche.

- AFP: Thực hiện trên hệ thống máy Architect i1000SR của hãng Abbott.

- Định lượng Na⁺ và Ca⁺⁺ trên máy ISE 5000 của hãng SFRI, Pháp.

Bảng 2.3. Tóm tắt phương pháp/nguyên lý xét nghiệm và giới hạn bình thường

Xét nghiệm	Phương pháp / Nguyên lý	Giới hạn bình thường
AST (U/L)	Phương pháp động học enzyme	≤ 37
ALT (U/L)		≤ 40
GGT (U/L)		7,0 - 50
NH ₃ (μmo/L)		10 - 60
Albumin (g/L)	Phương pháp so màu	35 - 52
Bilirubin TP (μmo/L)		≤ 17
Lactate (mmol/L)		0,5 - 2,2
AFP (ng/mL)	Miễn dịch vi hạt hóa phát quang	1,09 - 8,04
Na ⁺ (mmol/L)	Phương pháp điện cực chọn lọc trực tiếp.	135 - 145
Ca ⁺⁺ (mmol/L)		1,12 - 1,30
Creatinin (μmo/L)	Phương pháp Jaffe (đo điểm đầu điểm cuối)	Nam: 62 - 120 Nữ: 53 - 100

*** Đo tải lượng HBV DNA:** Đo tải lượng HBV DNA bằng hệ thống tự động

- *Phương pháp:* Dựa trên kỹ thuật real-time PCR, thực hiện trên hệ thống tự động COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® của hãng Roche.

- *Nguyên lý:* COBAS® AmpliPre/COBAS® TaqMan® HBV test là một hệ thống có khả năng tách chiết và khuếch đại chuỗi nucleotide nhằm mục đích xác định tải lượng DNA của HBV có trong huyết tương.

Bộ Master Mix chứa cặp mồi và que dò (probe) đặc hiệu cho cả DNA và QS (Quantification Standard) HBV DNA. Bộ Master Mix này đã được phát triển để tương thích với các kiểu gen của HBV (từ A tới G) và đột biến tiền lõi (precore). Việc phát hiện các sản phẩm khuếch đại DNA của virus cho phép định lượng độc lập số lượng virus có trong huyết tương hoặc huyết thanh của bệnh nhân và DNA nồng độ chuẩn.

DNA nồng độ chuẩn của HBV là một đoạn DNA đã biết trước trình tự, được khuếch đại bằng mồi (primer) và que dò chuyên biệt. Do đó, các sản phẩm khuếch đại được sử dụng làm điểm chuẩn để so sánh với DNA của mẫu bệnh phẩm.

- *Bộ kit xét nghiệm:* COBAS® AmpliPrep/ COBAS® TaqMan® HBV Test.

- *Phân tích kết quả:* COBAS® TaqMan® Analyzer 48 tự động xác định nồng độ HBV DNA trong mẫu bệnh phẩm và các chứng. Nồng độ HBV DNA có thể được mô tả dưới dạng đơn vị quốc tế (International Units) IU/mL hoặc số bản sao HBV/mL. Sự chuyển đổi giữa hai hệ thống này theo công thức tiêu chuẩn Quốc tế của Tổ chức Y tế thế giới ($1 \text{ IU/mL} = 5,82 \text{ copies/mL}$).

- *Kết quả và diễn giải kết quả theo bảng sau:*

Bảng 2.4. Diễn giải kết quả đo tải lượng HBV DNA

Kết quả	Diễn giải và Báo cáo
Không phát hiện	Không phát hiện HBV DNA
< 20 IU/mL	Có phát hiện HBV DNA với lượng nhỏ hơn 20 IU/mL
Trong khoảng 20 đến 170.000.000 IU/mL	Đây là giới hạn mà nồng độ virus được xác định chính xác số lượng biểu thị bằng đơn vị IU/ml hoặc copies/ml
> 170.000.000 IU/mL	Kết quả được chấp nhận là $> 1.70 \times 10^8 \text{ IU/mL}$

* **Siêu âm gan:** Siêu âm theo dõi trong quá trình điều trị để phát hiện các biến chứng của xơ gan: báng, UTTBG, huyết khối TMC.

* **Nội soi thực quản dạ dày:**

Nội soi đánh giá GTMTQ được thực hiện bởi người nghiên cứu hoặc Bác sĩ khoa Nội Tiêu hóa, những người có ít nhất 3 năm kinh nghiệm về nội soi tiêu hóa.

- Dây nội soi thực quản dạ dày video nguồn sáng của máy Fujinon (system 4450) hoặc Olympus (170 và 190).

- Tiến hành nội soi:

+ Gây tê vùng hầu họng bằng lidocain 10% dạng khí dung (đối với trường hợp soi không tiền mê bằng đường tĩnh mạch).

+ Tiền mê đường tĩnh mạch (Propofol)

+ Nội soi phân độ giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ) đánh giá theo phân loại Hội nội soi tiêu hóa Nhật Bản [131]:

. F0 (Độ 0): Không thấy GTMTQ.

. F1(Độ I): GTMTQ kích thước nhỏ, thẳng.

. F2 (Độ II): GTMTQ khá lớn, dạng xâu chuỗi, chiếm < 1/3 lòng thực quản.

. F3 (Độ III): GTMTQ lớn, ngoằn ngoèo và chiếm > 1/3 lòng thực quản.

+ Dấu hiệu nguy cơ cao: búi giãn có dấu chấm đỏ, cục máu đông, đang rỉ máu.

2.2.4.4. Thực hiện kỹ thuật ARFI

Bệnh nhân được đo độ đàn hồi gan tại phòng Siêu âm của khoa Thăm dò chẩn đoán, Bệnh viện Gia đình Đà Nẵng bằng máy Siemens ACUSON S2000 (ACUSON S2000, Virtual Touch tissue; Siemens Healthcare, Erlangen, Đức) được cài đặt tính năng ghi hình ARFI trên đầu dò cong 4C1, tần số 4MHz và phần mềm định lượng mô sò ảo (Virtual Touch Qualification: VTQ) (Hình 2.1).

Thời điểm đo độ đàn hồi gan (ARFI): thường đo trong vòng không quá 1 tuần sau khi thực hiện các xét nghiệm sinh hóa, huyết học và virus. Đo vào 4 thời điểm: trước khi điều trị và sau điều trị tại các thời điểm 6, 12 và 18 tháng.

Kinh nghiệm thực hiện kỹ thuật ARFI: Để hạn chế sai số kết quả đo, kỹ thuật ARFI trong nghiên cứu này được thực hiện bởi cùng một bác sĩ. Đây là

bác sĩ chuyên về siêu âm, có chứng chỉ về siêu âm đàn hồi mô và đã thực hiện hơn 1000 ca siêu âm đo đàn hồi gan bằng kỹ thuật ARFI trước khi thực hiện nghiên cứu này.



Hình 2.1. Máy siêu âm ACUSON S2000 tại Bệnh viện Gia Đình Đà Nẵng

*** Các bước tiến hành đo độ đàn hồi ARFI [17],[50],[61].**

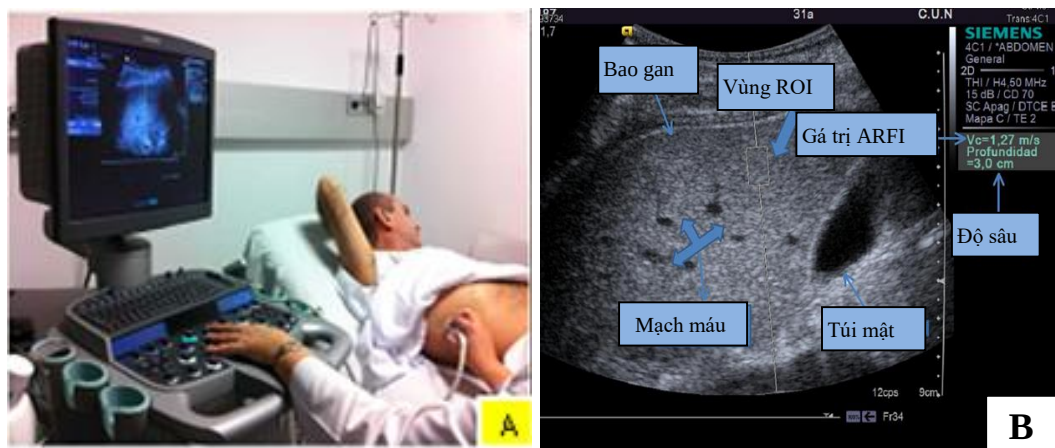
- Bệnh nhân phải nhịn ăn tối thiểu 3 - 6 giờ trước khi đo. Bệnh nhân nằm ngửa, tay phải dạng tối đa để dưới đầu và đầu nghiêng trái. Đầu dò được bôi gel và đặt trên da bệnh nhân giữa các xương sườn từ đường nách trước đến đường trung đòn với hướng cắt dọc khoang gian sườn, tương ứng với thùy phải của gan (Hình 2.2A).

- Trước khi đo ARFI, bác sĩ thực hiện SA sẽ ghi nhận các đặc điểm của gan, lách, TMC và lựa chọn vị trí đo bằng hình ảnh B mode.

- Điều chỉnh chế độ định lượng sờ mô ảo (VTQ) trên nút 'Features'. Tại thời điểm này, nút 'Update' đã được kích hoạt.

- Bấm nút 'Select', chọn 'Liver Assessment', chọn 'Site' ở thùy phải (chọn phân thùy VII, VIII) sau đó đặt ROI (5 mm x 10 mm) ở vị trí không có mạch máu, đường mật, thường cách mặt da 3 - 4 cm, tương ứng cách bề mặt bao gan tối thiểu 1,5 cm, độ sâu tối đa là 8 cm. Đặt ROI ở vị trí này sẽ cho kết quả ít có sự khác biệt giữa các lần đo. Mặc dù SWV có thể khác nhau tùy mỗi độ sâu nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa.

- Người khám không ấn đầu dò trong khi quét, yêu cầu bệnh nhân nín thở đồng thời bấm nút ‘update’ để đo khi đã chắc chắn trên hình SA B-mode không có hình ảnh di động của gan. Khi người khám ấn nút ‘update’ một lần đo đã được thu nhận. Máy sẽ liệt kê SWV (m/s) cũng như vùng ROI và độ sâu (Hình 2.2B). Khi kết quả đo không có giá trị, màn hình sẽ hiển thị “X.XX”, nghĩa là mức tin cậy nội tại được xác định bằng thuật toán ước tính vận tốc biến dạng $< 0,8$ trong thang điểm 0 - 1. Điều này có nghĩa SWV được đánh giá bởi chùm SA theo dõi có sự khác nhau nhiều và không đáng tin cậy. Đây là tính năng để đảm bảo kết quả đo có giá trị chính xác nhất. Sau đó bấm nút ‘Select’ để lưu kết quả, bấm nút ‘Freeze’ để tiếp tục lần đo SWV thứ 2. Đo 10 lần, sau đó bấm nút ‘Report’ để có trung bình cộng và độ lệch chuẩn của 10 lần đo, đơn vị m/s [17].



Hình 2.2. Minh họa ghi hình ARFI: (A) Thực hiện kỹ thuật, (B) Kết quả đo.

Nguồn: Elorz M và cs, 2013 [50]

*** Kết quả SWV:** Là trung bình cộng của 10 lần đo. Giá trị ngưỡng cắt dựa theo tiêu chuẩn đánh giá của Trung tâm Medic Huế và Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh sử dụng giá trị ngưỡng được hãng Siemens đề nghị từ kết quả của nhiều nghiên cứu trước năm 2011 [18] và đây cũng là ngưỡng cắt được áp dụng tại Bệnh viện Gia Đình Đà Nẵng.

- + $< 1,23 \text{ m/s}$: bình thường (F0)
- + $1,23 - 1,34 \text{ m/s}$: xơ hóa gan nhẹ (F1)
- + $1,35 - 1,55 \text{ m/s}$: xơ hóa gan đáng kể (F2)
- + $1,56 - 1,86 \text{ m/s}$: xơ hóa nặng (F3)
- + $> 1,86 \text{ m/s}$: xơ gan (F4).

Vì chúng tôi thực hiện đo SWV trên máy SA Siemens Acouson S2000 thế hệ cũ nên không có thông số thể hiện độ tin cậy của phép đo. Điều này có thể gây sai số trong kết quả đo.

2.2.5. Thuốc sử dụng trong đề tài

Entecavir là đồng đẳng của nucleoside, có hoạt tính chọn lọc kháng virus viêm gan B. Thuốc sử dụng trong đề tài có biệt dược là Baraclude, viên 0,5 mg, sản xuất bởi công ty Bristol-Mayers-Squibb [30].

Liều dùng theo các hướng dẫn hiện nay, đối với bệnh nhân xơ gan Child A là 0,5 mg/ngày và xơ gan Child B, C là 1 mg/ngày [30],[54],[154],[171].

2.2.6. Đánh giá đáp ứng điều trị

- Đánh giá định kỳ: Đánh giá đáp ứng điều trị qua các yếu tố bao gồm triệu chứng lâm sàng (mệt mỏi, chán ăn, tiêu chảy, mất ngủ, đau tức hạ sườn phải, nốt nhện, vàng da/mắt, phù, báng, THBH, XHTH, lách lớn), sinh hóa (AST, ALT, albumin, bilirubin toàn phần, AFP, creatinin, lactate), các chỉ điểm huyết thanh (HBeAg, anti HBe), tải lượng HBV DNA của HBV vào các thời điểm sau 3, 6, 12 và 18 tháng. Đánh giá GTMTQ tại thời điểm trước khi điều trị và sau 18 tháng. Siêu âm gan theo dõi các biến chứng (bao gồm báng, UTTBG, huyết khối TMC) và đánh giá thay đổi vận tốc sóng biến dạng SWV đo bằng kỹ thuật ARFI trong quá trình điều trị tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng.

- Đánh giá không định kỳ: bao gồm các tác dụng phụ của entecavir và những bệnh nhân nhập viện không theo định kỳ đã hẹn vì các biến chứng của XG (đợt viêm gan bùng phát, xuất huyết do vỡ GTMTQ, UTTBG, tử vong). Chúng tôi chỉ ghi nhận loại biến chứng và thời gian xảy ra các biến chứng này nhưng không đưa các dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng vào phân tích và để tránh ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm chúng tôi dừng đánh giá lần theo dõi kế tiếp đối với những bệnh nhân bị UTTBG.

2.2.6.1. Đáp ứng lâm sàng

*** *Đáp ứng theo các triệu chứng lâm sàng:*** Đánh giá sự thay đổi tỷ lệ một số triệu chứng cơ năng và thực thể của XG trước và sau điều trị ETV.

*** *Đánh giá cải thiện chức năng gan và mức độ xơ gan theo điểm Child-Pugh:***

Đánh giá sự thay đổi điểm Child-Pugh theo thời gian điều trị, thay đổi tỷ lệ % Child A, B, C trước và sau điều trị tại các thời điểm theo dõi. Đánh giá mức độ

ổn định điểm Child-Pugh sau 18 tháng điều trị so với ban đầu ở 3 mức độ: giảm (khi giảm ≥ 1 điểm), ổn định (không thay đổi) và tăng (khi tăng ≥ 1 điểm). Tỷ lệ bệnh nhân giảm ≥ 2 điểm (đối với nhóm Child B, C).

*** *Đánh giá sự thay đổi độ giãn tĩnh mạch thực quản***

Đánh giá sự thay đổi tỷ lệ phần trăm độ GTMTQ ở các mức độ: chưa giãn (độ 0) và giãn độ I, độ II và độ III tại thời điểm trước điều trị và sau 18 tháng.

*** *Tỷ lệ các biến chứng trong quá trình điều trị***

Tỷ lệ phần trăm xuất hiện các nhóm biến chứng trong quá trình điều trị, bao gồm: UTTBG, tử vong, bùng phát virus và mất bù gan (xuất huyết do vỡ GTMTQ, bệnh não gan, hội chứng gan thận, nhiễm trùng bàng).

2.2.6.2. *Đáp ứng sinh hóa*

Dựa vào hoạt độ AST, ALT, nồng độ albumin và bilirubin TP huyết thanh:

- Đánh giá sự thay đổi giá trị của các chỉ điểm này trước và sau điều trị.
- Tỷ lệ bình thường hóa hoạt độ AST, ALT và sự cải thiện tỷ lệ bệnh nhân bị giảm albumin và tăng bilirubin TP huyết thanh trước và sau điều trị.

2.2.6.3. *Đáp ứng về virus*

*** *Đáp ứng tình trạng huyết thanh HBeAg***

Chúng tôi chỉ đánh giá tình trạng huyết thanh HBeAg và dựa theo tiêu chuẩn của APASL 2016 và EASL 2017 [54],[154].

- Tỷ lệ mất HBeAg hoặc mất HBeAg và xuất hiện anti HBe(+) ở bệnh nhân có HBeAg(+) trước khi điều trị.

- Tái phát HBeAg(+): được xác định ít nhất qua 2 mẫu xét nghiệm liên tiếp sau khi đã chuyển đổi huyết thanh anti HBe(+).

*** *Đáp ứng theo tải lượng HBV DNA***

Dựa theo tiêu chuẩn của APASL 2016 và EASL 2017 [54],[154].

- *Đáp ứng virus*: được xác định khi tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện bằng xét nghiệm PCR sau 6 tháng điều trị entecavir (ngưỡng của nghiên cứu này là < 20 IU/mL).

- *Không đáp ứng virus*: Khi tải lượng HBV DNA giảm $< 2 \log_{10}$ sau 6 tháng điều trị (đối với những bệnh nhân tuân thủ điều trị).

- *Bùng phát virus*: Tải lượng HBV DNA tăng trở lại $> 1 \log_{10}$ so với thời điểm HBV DNA thấp nhất trong quá trình điều trị.

- *Thất bại điều trị*: Khi HBV DNA tăng trở lại $> 1 \log_{10}$ so với giá trị thấp nhất hoặc giảm $< 1 \log_{10}$ sau 12 tuần điều trị hoặc hay $< 2 \log_{10}$ sau 24 tuần điều trị.

Những trường hợp thất bại trong điều trị kháng virus sẽ được điều trị phối hợp hoặc chuyển phác đồ theo các hướng dẫn hiện nay.

2.2.6.4. Khảo sát sự biến đổi mức độ xơ hóa gan

- SWV (ARFI): đánh giá sự thay đổi giá trị SWV và tỷ lệ bệnh nhân giảm từ F4 xuống $\leq$ F3 theo SWV tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng điều trị kháng virus.

- Chỉ số APRI: đánh giá sự thay đổi chỉ số APRI và tỷ lệ bệnh nhân giảm từ F4 xuống $\leq$ F3 theo APRI tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng điều trị kháng virus.

2.2.6.5. Tỷ lệ cải thiện mức độ XHG

Tiêu chuẩn cải thiện mức độ XHG được xác định bằng sự giảm phối hợp SWV và chỉ số APRI, giảm từ F4 xuống $\leq$ F3) [7],[46], thỏa mãn điều kiện $SWV \leq 1,86$ m/s và $APRI < 2$ (hay $SWV \leq F3$ và $APRI \leq F3$).

2.2.6.6. Xác định các yếu tố dự báo cải thiện mức độ xơ hoá gan

Các yếu tố ban đầu có thể dự báo cải thiện mức độ XHG được đưa vào phân tích bao gồm: tuổi, hoạt độ AST, ALT, nồng độ albumin, bilirubin TP, tiểu cầu, INR, tải lượng HBV DNA, HBeAg(+), điểm Child-Pugh, chỉ số APRI và SWV. Trước hết, chúng tôi phân tích mối liên quan của mỗi yếu tố với mức độ cải thiện XHG sau 18 tháng điều trị, sau đó phân tích hồi quy logistic đa biến để tìm ra yếu tố độc lập dự báo cải thiện mức độ XHG (khi $p < 0,05$).

2.2.7. Xử lý số liệu

Các thông số nghiên cứu được thu thập, ghi chép vào phiếu theo dõi bệnh nhân đã lập sẵn và được lưu giữ trên máy tính. Xử lý bằng phần mềm thống kê y học Excel và SPSS 22.0.

Các phương pháp thống kê:

- Các biến liên tục có phân phối chuẩn được diễn tả bằng giá trị trung bình (TB) và độ lệch chuẩn (ĐLC), so sánh 2 giá trị trung bình bằng phân tích t-test. Đối

với biến có phân phối không chuẩn: vì đa số dữ liệu từ các nghiên cứu khác trong và ngoài nước sử dụng trong đề tài biểu thị giá trị của các biến số bằng $TB \pm \text{ĐLC}$ nên để thuận tiện so sánh chúng tôi ghi nhận giá trị $TB \pm \text{ĐLC}$ kèm trung vị đối với các biến liên tục có phân phối không chuẩn. So sánh 2 trung vị bằng kiểm định phi tham số [2 independent sample cho 2 nhóm độc lập (nhóm Child A và Child B, C) hoặc 2 related sample giữa các thời điểm đánh giá so với ban đầu].

- Đối với các biến phân loại được diễn tả bằng số lượng, tỷ lệ phần trăm và so sánh bằng phép kiểm chi bình phương.

- Vẽ đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic curve) để xác định giá trị điểm cắt, độ nhạy (Se: sensitivity), độ đặc hiệu (Sp: Specificity) của các yếu tố trước điều trị liên quan dự báo cải thiện mức độ XHG sau 18 tháng điều trị, bao gồm: tuổi, hoạt độ AST, ALT, nồng độ albumin, bilirubin toàn phần huyết thanh, số lượng tiểu cầu, INR, tải lượng HBV DNA, điểm Child-Pugh, chỉ số APRI và vận tốc sóng biến dạng (SWV).

- Xác định các yếu tố độc lập dự báo cải thiện mức độ XHG.

+ Biến số phụ thuộc: Cải thiện mức độ XHG giảm từ F4 xuống $\leq$ F3 khi phối hợp chỉ số APRI và SWV ($\text{APRI} < 2$ và $\text{SWV} \leq 1,86 \text{ m/s}$) sau 18 tháng điều trị.

+ Các biến số độc lập: tuổi, hoạt độ AST, ALT, nồng độ albumin, bilirubin toàn phần huyết thanh, số lượng tiểu cầu, INR, tình trạng HBeAg, tải lượng HBV DNA, điểm Child-Pugh, chỉ số APRI và vận tốc sóng biến dạng SWV.

Các bước tiến hành:

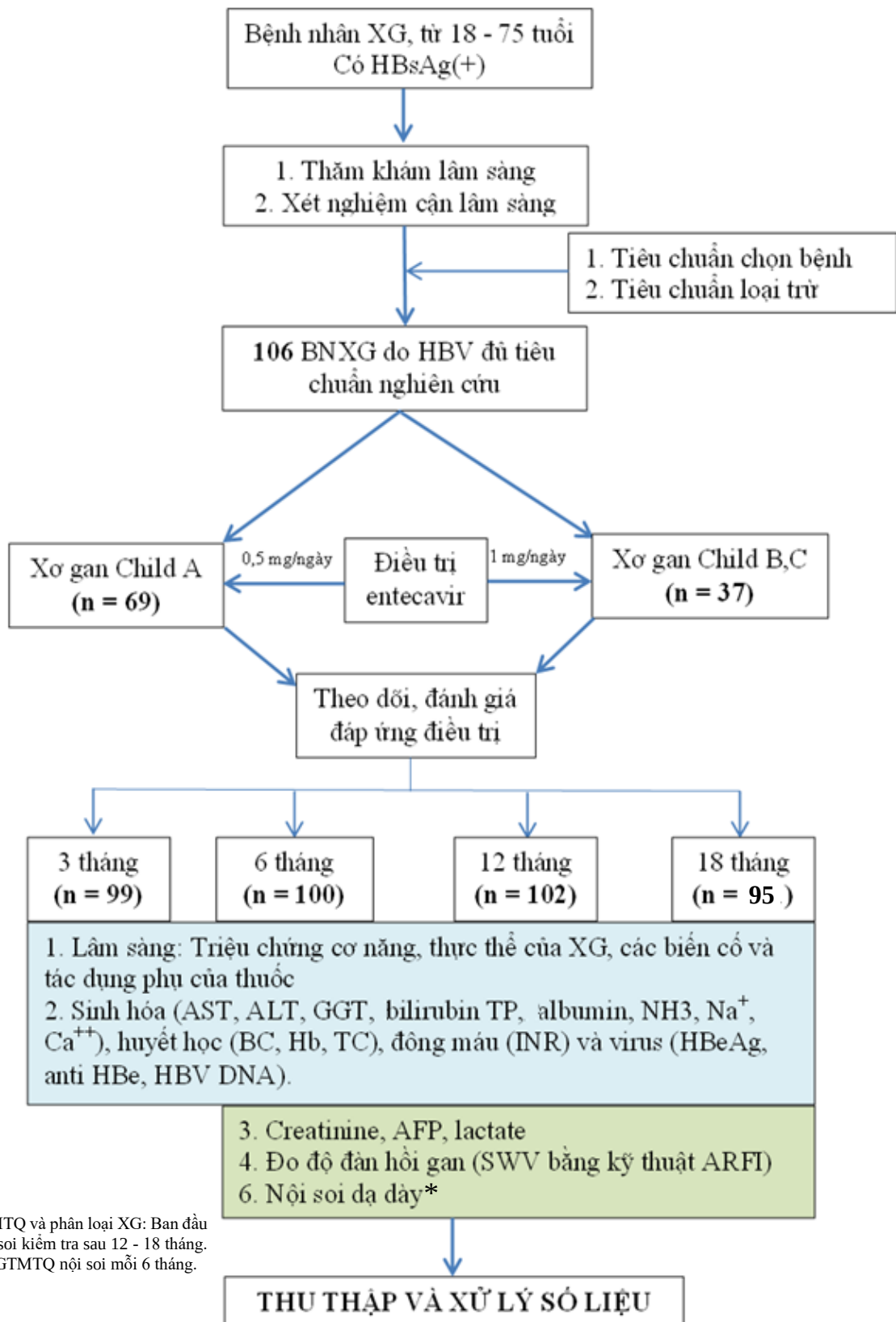
+ Bước 1: Phân tích từng yếu tố (biến số) liên quan với cải thiện mức độ XHG.

+ Bước 2: Phân tích hồi quy đa biến logistic đồng thời các yếu tố liên quan với cải thiện mức độ XHG có giá trị $p < 0,05$ ở bước 1. Từ đó tìm ra các yếu tố độc lập dự báo cải thiện mức độ XHG (khi $p < 0,05$).

Để mô tả chi tiết hơn về mối liên quan của các biến số độc lập (khi phân tích đa biến) với cải thiện mức độ XHG theo thời gian điều trị chúng tôi sử dụng phân tích Kaplan Meier.

- Kết quả có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.2.8. Sơ đồ nghiên cứu



* Tùy theo độ GTMTQ và phân loại XG: Ban đầu
giãn độ 0, I, II nội soi kiểm tra sau 12 - 18 tháng.
Độ III +/- thắt búi GTMTQ nội soi mỗi 6 tháng.

Sơ đồ 2.1. Tóm tắt các bước nghiên cứu

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề tài đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Dược Huế theo quyết định số 1435/QĐ-ĐHYD, chấp thuận ngày 28/10/2016 và Bệnh viện Đà Nẵng cho phép thực hiện.

Đối tượng được chọn vào nghiên cứu sẽ được cung cấp đầy đủ thông tin nghiên cứu và tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu.

Các xét nghiệm liên quan đến đề tài là những xét nghiệm thường quy đang được sử dụng trên thế giới và tại Việt Nam để phát hiện, chẩn đoán và tiên lượng bệnh. Xét nghiệm đo độ đàn hồi gan bằng kỹ thuật ARFI tại Bệnh viện Gia Đình Đà Nẵng hoàn toàn miễn phí (do người nghiên cứu chi trả).

Thuốc entecavir viên 0,5 mg đã được FDA công nhận cho phép để điều trị bệnh nhân trên 2 tuổi bị viêm gan B mạn từ năm 2005 và BNXXG do HBV từ năm 2010 [21],[30] là một trong 3 thuốc được các Hội nghiên cứu Gan mật lớn trên thế giới (APASL 2016, EASL 2017, AASLD 2018) và Bộ Y tế Việt Nam khuyến cáo là thuốc chọn lựa ưu tiên [2],[54],[154],[171].

Bệnh nhân điều trị ETV được theo dõi định kỳ theo khuyến cáo. Các bệnh nhân thất bại với điều trị ETV vẫn được tiếp tục tư vấn và điều trị theo phác đồ phù hợp.

Các thông tin cá nhân và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân được chọn nghiên cứu được mã hóa trên máy tính để đảm bảo quyền bí mật của bệnh nhân. Ngoài ra, chỉ chúng tôi hoặc những người được giao nhiệm vụ trực tiếp khám và thu thập thông tin của bệnh nhân trực tiếp giải thích tình trạng bệnh khi tái khám theo hẹn. Sau khi hoàn tất đề tài, chúng tôi dự định lưu trữ bảng câu hỏi và số liệu thu thập các mẫu nghiên cứu trong 3 - 5 năm, sau đó nếu không tiếp tục theo dõi, chúng tôi sẽ tiêu hủy toàn bộ số liệu liên quan đến nghiên cứu.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 08/2016 đến tháng 10/2019, chúng tôi đã lựa chọn được 106 bệnh nhân xơ gan do HBV đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu, được điều trị và theo dõi tại Khoa và Phòng khám Nội Tiêu hóa - Gan mật Bệnh viện Đà Nẵng. Số bệnh nhân thay đổi tại các thời điểm đánh giá: sau 3, 6, 12 và 18 tháng có số bệnh nhân tương ứng là 99 (93,4%), 100 (94,3%), 102 (96,2%) và 95 (89,6%). Kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Tuổi

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Child A (n=69)		Child B, C (n=37)		Chung (n=106)		p
	n	%	n	%	n	%	
< 40	12	17,4	1	2,7	13	12,3	< 0,05
40 - 60	38	55,1	30	81,1	68	64,1	
> 60	19	27,5	6	16,2	25	23,6	
Tổng	69	100,0	37	100,0	106	100,0	
Tuổi TB (năm)	51,87 ± 11,76		52,11 ± 8,02		51,95 ± 10,56		> 0,05
	Nhỏ nhất là 23 tuổi và lớn nhất là 73 tuổi						

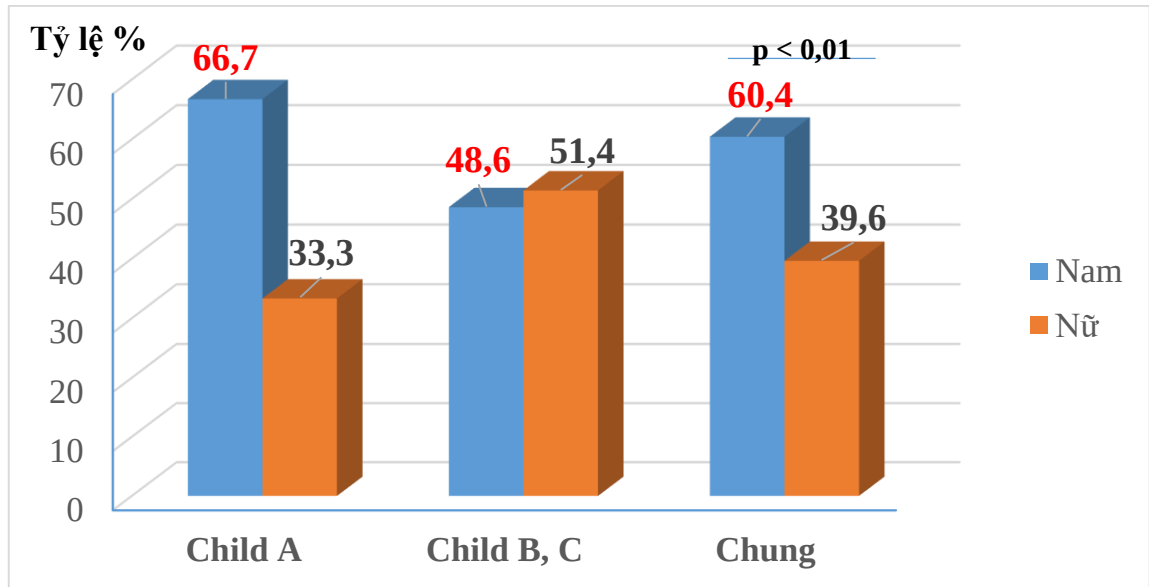
Nhận xét:

- Tuổi TB: $51,95 \pm 10,56$ tuổi và không có sự khác biệt giữa nhóm Child A và nhóm Child B, C ($p > 0,05$).

- Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 40 - 60 tuổi (64,1%).

3.1.2. Giới tính

Có 64 nam và 42 nữ, tỷ lệ nam/nữ = 1,52/1. Trong đó, nhóm Child A có 46 nam và 23 nữ, nhóm Child B, C có 18 nam và 19 nữ.



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới tính

Nhận xét: Nam giới chiếm 60,4% cao hơn nữ giới (39,6%) ($p < 0,01$).

3.1.3. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị

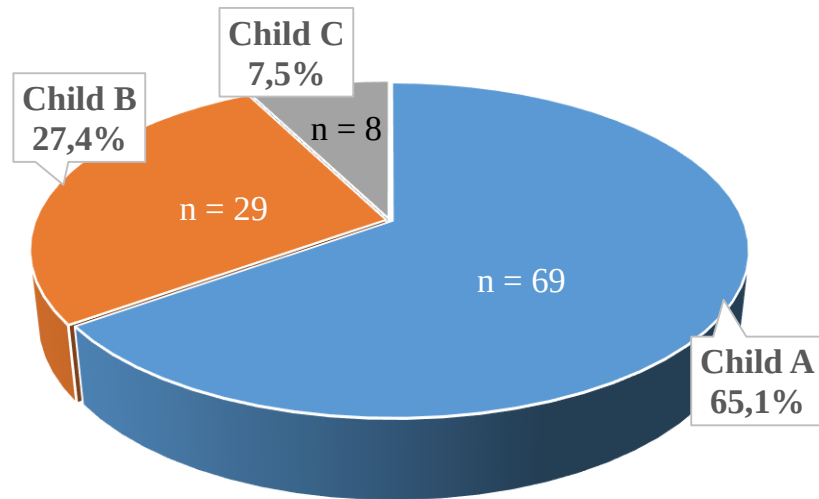
Bảng 3.2. Các triệu chứng lâm sàng trước khi điều trị

Triệu chứng	Child A*		Child B, C**		Chung		p (*&**)
	n	%	n	%	n	%	
Mệt mỏi	65	94,2	37	100,0	102	96,2	$> 0,05$
Chán ăn	60	87,0	36	97,3	96	90,6	$> 0,05$
Đau HSP	23	33,3	19	51,4	42	39,6	$> 0,05$
Nốt nhện	43	62,3	37	100,0	80	75,5	$< 0,001$
Vàng da, mắt	15	21,7	29	78,4	44	41,5	$< 0,001$
Phù	3	4,3	12	32,4	15	14,2	$< 0,001$
Báng	0	0,0	13	35,1	13	12,3	-
THBH	6	8,7	27	73,0	33	31,1	$< 0,001$
Lách lớn	8	11,6	7	18,9	15	14,2	$> 0,05$

Nhận xét: Các triệu chứng hay gặp nhất là mệt mỏi (96,2%), chán ăn (90,6%). Các triệu chứng thực thể ở nhóm Child B, C có tỷ lệ cao hơn nhiều so với Child A như nốt nhện, vàng da mắt, phù, báng và THBH ($p < 0,001$).

3.1.4. Điểm Child-Pugh trước điều trị

- Điểm Child-Pugh TB: $6,41 \pm 1,65$ (trung vị 5,00 điểm).
- Thấp nhất là 5 điểm và cao nhất là 11 điểm.



Biểu đồ 3.2. Phân loại Child-Pugh trước khi điều trị

Nhận xét: Child A chiếm đa số (65,1%).

3.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị

3.1.5.1. Công thức máu

Bảng 3.3. Đặc điểm công thức máu

Đặc điểm	Child A*	Child B, C**	Chung	P (*&**)
Bạch cầu* ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)	$5,32 \pm 2,25$ (4,80)	$5,03 \pm 2,24$ (4,91)	$5,23 \pm 2,24$ (4,81)	$> 0,05$
Hb (g/L)	$126,91 \pm 23,0$	$110,6 \pm 16,24$	$121,22 \pm 22,23$	$< 0,001$
Tiểu cầu* ($\times 10^9 / \mu\text{L}$)	$97,28 \pm 28,94$ 100,0	$66,03 \pm 27,77$ (62,0)	$86,37 \pm 32,10$ (88,0)	$< 0,001$

(*) Giá trị TB $\pm$ DLC (trung vị).

Nhận xét:

- Tiểu cầu khá thấp, TB là $86,37 \pm 32,10 \times 10^9 / \mu\text{L}$, đặc biệt ở nhóm Child B,C thấp hơn nhiều so với nhóm Child A ($p < 0,001$).

- Hemoglobin (Hb) giảm nhẹ, TB là $121,22 \pm 22,23$ g/L.

3.1.5.2. Một số xét nghiệm cơ bản

Bảng 3.4. Một số xét nghiệm cơ bản trước điều trị

Nồng độ	Child A* (n = 69)	Child B, C** (n = 37)	Chung (n = 106)	p (*&**)
Na ⁺ (mmol/L)	135,37 ± 2,83	134,56 ± 3,31	135,09 ± 3,02	> 0,05
Ca ²⁺ (mmol/L) TB ± DLC (trung vị)	1,15 ± 0,04 (1,15)	1,14 ± 0,06 (1,13)	1,14 ± 0,05 (1,14)	> 0,05
Lactate (mmol/L) TB ± DLC (trung vị)	2,54 ± 0,57 (2,41)	2,64 ± 0,53 (2,46)	2,58 ± 0,56 (2,42)	> 0,05
Creatinin(μmol/L) TB ± DLC (trung vị)	66,81 ± 9,83 (66,0)	69,51 ± 15,43 (66,0)	67,75 ± 12,07 (66,0)	> 0,05
eGRF [#]	108,54 ± 22,44	101,51 ± 29,14	106,09 ± 25,07	> 0,05

[#]Đơn vị tính: ml/phút/1,73 m²

Nhận xét: Nồng độ lactate máu tăng nhẹ, các xét nghiệm còn lại còn trong giới hạn bình thường và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Child A và Child B, C trước khi điều trị (p > 0,05).

3.1.5.3. Hoạt độ AST, ALT trước điều trị

Bảng 3.5. Đặc điểm hoạt độ AST trước điều trị

Hoạt độ AST	Child A* (n = 69)		Child B, C** (n = 37)		Chung (n=106)		P (*&**)
	n	%	n	%	n	%	
< 2 GHTBT	18	26,1	14	37,8	32	30,2	> 0,05
2 - 5 GHTBT	51	73,9	23	62,2	74	69,8	
AST (U/L) TB ± DLC (trung vị)	85,78 ± 21,50 (85,3)		91,63 ± 38,24 (81,0)		87,82 ± 28,44 (85,1)		> 0,05

Nhận xét:

Hoạt độ AST TB trước điều trị tăng từ 2 - 5 lần GHTBT chiếm đa số (69,8%). Không có sự khác biệt về hoạt độ TB và mức độ tăng AST giữa 2 nhóm Child A và Child B, C (p > 0,05).

Bảng 3.6. Đặc điểm hoạt độ ALT trước khi điều trị

Hoạt độ ALT	Child A* (n = 69)		Child B, C** (n = 37)		Chung (n = 106)		p (*&**)
	n	%	n	%	n	%	
< 2 GHTBT	57	82,6	31	83,8	88	83,0	> 0,05
2 - 5 GHTBT	12	17,4	6	16,2	18	17,0	
ALT (U/L) TB $\pm$ ĐLC (trung vị)	66,19 $\pm$ 22,36 (60,0)		61,68 $\pm$ 27,76 (56,6)		64,62 $\pm$ 24,34 (59,1)		> 0,05
Tỷ AST/ALT TB $\pm$ ĐLC (trung vị)	1,35 $\pm$ 0,30 (1,30)		1,58 $\pm$ 0,58 (1,46)		1,43 $\pm$ 0,43 (1,34)		> 0,05

Nhận xét:

- Hoạt độ ALT tăng < 2 lần GHTBT chiếm đa số (83,0%) và không có sự khác biệt giữa nhóm Child A và Child B, C ($p > 0,05$).

- Tỷ AST/ALT khá cao $1,43 \pm 0,43$ (trung vị 1,34).

3.1.5.4. Một số xét nghiệm khác liên quan đến gan

Bảng 3.7. Một số xét nghiệm liên quan đến gan

Xét nghiệm	Child A* (n = 69)	Child B, C** (n = 37)	Chung (n = 106)	p (*&**)
BIL-TP ($\mu\text{mol/L}$) TB $\pm$ ĐLC (trung vị)	18,44 $\pm$ 6,78 (17,4)	43,23 $\pm$ 22,48 (39,4)	27,09 $\pm$ 18,55 (21,0)	< 0,001
NH3 ($\mu\text{mol/L}$) TB $\pm$ ĐLC (trung vị)	59,92 $\pm$ 18,43 (58,0)	77,74 $\pm$ 27,11 (72,1)	66,14 $\pm$ 23,34 (63,0)	< 0,001
ALB (g/L) TB $\pm$ ĐLC (trung vị)	36,99 $\pm$ 3,94 (36,9)	27,54 $\pm$ 5,05 (27,0)	33,69 $\pm$ 6,27 (34,15)	< 0,001
GGT (U/L)	58,86 $\pm$ 25,57	69,43 $\pm$ 24,98	62,55 $\pm$ 25,75	< 0,05
AFP (ng/mL) TB $\pm$ ĐLC (trung vị)	8,28 $\pm$ 14,70 (4,31)	23,55 $\pm$ 33,19 (8,97)	13,61 $\pm$ 23,90 (4,99)	< 0,001
INR TB $\pm$ ĐLC (trung vị)	1,17 $\pm$ 0,11 (1,16)	1,43 $\pm$ 0,23 (1,46)	1,26 $\pm$ 0,20 (1,21)	< 0,001

BIL-TP: bilirubin toàn phần, ALB: albumin

Nhận xét: Đa số bệnh nhân ở nhóm Child B, C có nồng độ bilirubin TP, amoniac, GGT, AFP cao hơn, INR kéo dài hơn và nồng độ albumin máu thấp hơn so với nhóm Child A.

3.1.5.5. Các chỉ điểm của virus viêm gan B

Bảng 3.8. Tải lượng HBV DNA trước điều trị

HBV DNA (IU/mL)	Child A* (n = 69)		Child B, C** (n = 37)		Chung (n = 106)		p (*&**)
	n	%	n	%	n	%	
< 20.000	31	44,9	21	56,8	52	49,1	> 0,05
≥ 20.000	38	55,1	16	43,2	54	50,9	
HBV DNA ^{\$} (x 10 ³ IU/mL)	4698,00±17493,10 (21,30)		1474,28 ± 5804,97 (16,40)		3572,72±14564,20 (20,34)		> 0,05
HBeAg(+)	16 (23,2%)		10 (27%)		26 (24,5%)		> 0,05

\$: TB ± DLC (trung vị)

Nhận xét:

- Tải lượng HBV DNA TB là 3572,72 ± 14564,2 (trung vị 20,34) x 10³ IU/mL. Nhóm Child B, C có xu hướng thấp hơn so với nhóm Child A nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân có tải lượng HBV DNA ban đầu < 20.000 và ≥ 20.000 IU/mL giữa 2 nhóm Child A và Child B, C (p > 0,05).

- Tỷ lệ bệnh nhân có HBeAg(+) là 24,5% và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Child A và Child B, C (p > 0,05).

3.1.5.6. Giá trị vận tốc sóng biến dạng SWV và chỉ số APRI trước khi điều trị

Bảng 3.9. Giá trị vận tốc sóng biến dạng SWV và chỉ số APRI trước khi điều trị

Chỉ số	Child A* (n = 69)	Child B, C** (n = 37)	Chung (n = 106)	p (*&**)
SWV (m/s) TB ± DLC (trung vị)	2,09 ± 0,27 (1,98)	2,51 ± 0,48 (2,47)	2,24 ± 0,40 (2,06)	< 0,001
APRI TB ± DLC (trung vị)	2,56 ± 0,95 (2,15)	4,25 ± 2,23 (3,30)	3,15 ± 1,71 (2,41)	< 0,001

Nhận xét: SWV và APRI TB lần lượt là 2,24 ± 0,40 m/s và 3,15 ± 1,71. Nhóm Child B, C cao hơn đáng kể so với nhóm Child A (p < 0,001).

3.1.5.7. Đặc điểm hình ảnh giãn tĩnh thực quản qua nội soi dạ dày

Bảng 3.10. Đặc điểm hình ảnh GTMTQ qua nội soi thực quản dạ dày

Độ GTMTQ	Child A* (n = 69)		Child B, C** (n = 37)		Chung (n = 106)		P (*&**) (< 0,05)
	n	%	n	%	n	%	
Độ 0	25	36,2	5	13,5	30	28,3	< 0,05
Độ I	21	30,4	7	18,9	28	26,4	
Độ II	18	26,1	16	43,2	34	32,1	
Độ III	5	7,25	9	24,3	14	13,2	

Nhận xét: Nhóm Child A có tỷ lệ bệnh nhân GTMTQ độ 0, độ I cao hơn nhóm Child B, C. Ngược lại, nhóm Child B, C có tỷ lệ GTMTQ độ II và III cao hơn nhóm Child A ($p < 0,05$).

3.2. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG VỀ LÂM SÀNG, SINH HÓA VÀ VIRUS Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN DO VIRUS VIÊM GAN B ĐIỀU TRỊ BẰNG ENTECAVIR TẠI THỜI ĐIỂM 3, 6, 12 VÀ 18 THÁNG

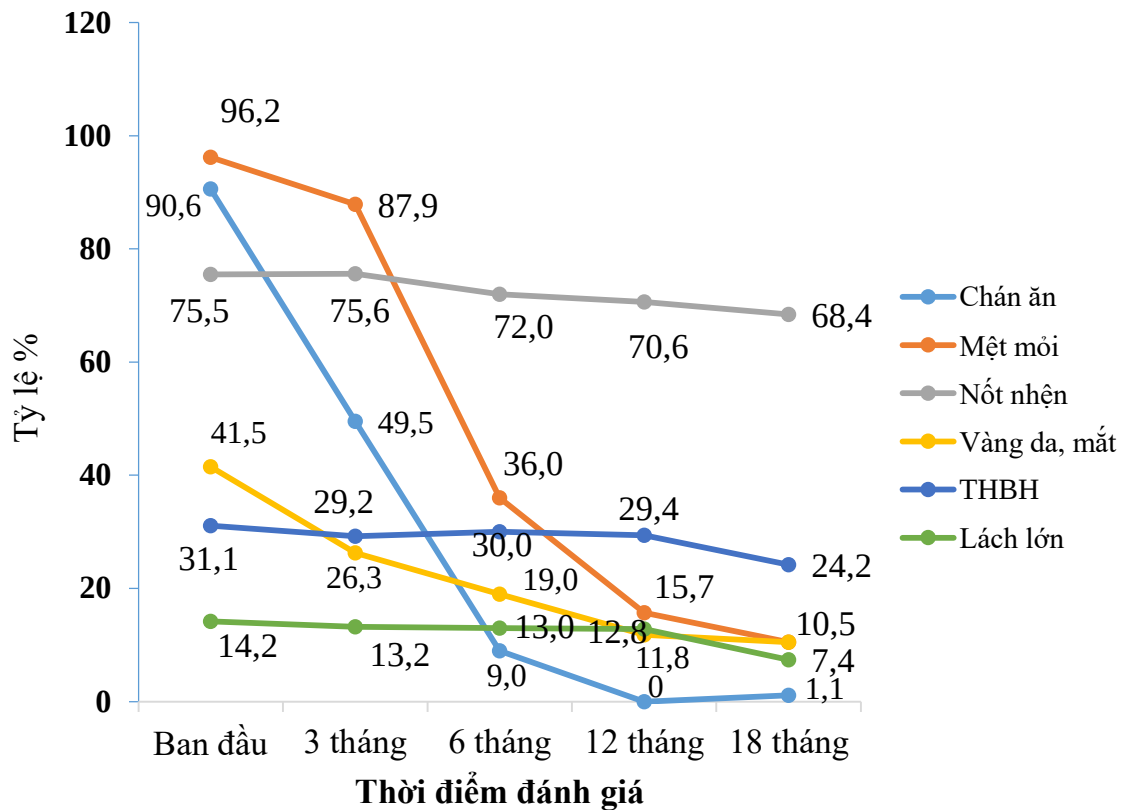
Bảng 3.11. Tổng quan về kết quả sau 18 tháng điều trị

	Nhóm	Kết cục	Số bệnh nhân
106 bệnh nhân xơ gan do HBV điều trị ETV 18 tháng	Xơ gan Child A (n = 69)	F4 xuống $\leq$ F3	32
		Xơ gan Child B	1
		UTTBS	1
		Tử vong	1
	Xơ gan Child B, C (n = 37)	F4 xuống $\leq$ F3	6
		Xơ gan Child A	16
		UTTBS	5
		Tử vong	2

Nhận xét: Nhóm Child A có số lượng bệnh nhân cải thiện mức độ XHG cao hơn và ít các biến chứng hơn so với nhóm Child B, C.

3.2.1. Đáp ứng lâm sàng

3.2.1.1. Các triệu chứng lâm sàng



Biểu đồ 3.3. Thay đổi tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị

Nhận xét: Có sự cải thiện dần tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng theo thời gian điều trị. Sau 18 tháng, một số triệu chứng cải thiện đáng kể như mệt mỏi (giảm từ 96,2% xuống 10,5%), chán ăn (từ 90,6% xuống 1,1%), vàng da/mắt (từ 41,5% xuống 10,5%). Tuy nhiên, các triệu chứng thực thể hầu như ít hoặc không thay đổi như nốt nhện, THBH và lách lớn.

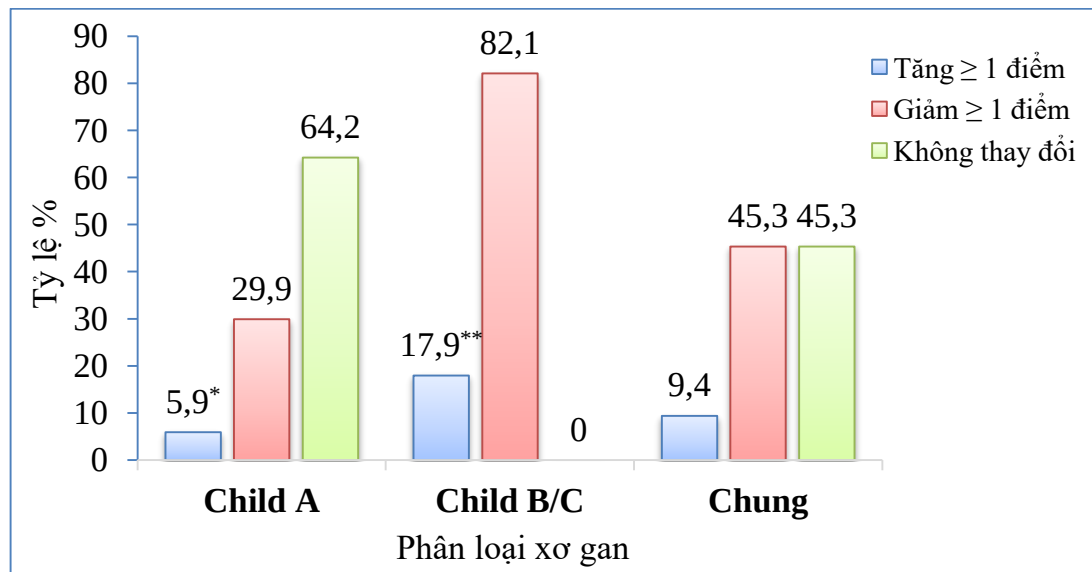
3.2.1.2. Đáp ứng theo thang điểm Child-Pugh

Bảng 3.12. Thay đổi giá trị điểm Child-Pugh trước và sau điều trị

Child-Pugh	Số lượng (n1/n2/n)	Child A* (n1)	Child B, C** (n2)	Chung (n)	p (* & **)
Ban đầu ^(a)	69/37/106	5,42 ± 0,50 (5,0)	8,24 ± 1,46 (8,0)	6,41 ± 1,65 (6,0)	< 0,001
3 tháng ^(b)	64/35/99	5,25 ± 0,44 (5,0)	7,37 ± 1,40 (7,0)	6,00 ± 1,36 (5,0)	< 0,001
6 tháng ^(c)	65/35/100	5,23 ± 0,43 (5,0)	6,94 ± 1,21 (7,0)	5,83 ± 1,14 (5,0)	< 0,001
12 tháng ^(d)	66/36/102	5,17 ± 0,38 (5,0)	6,69 ± 1,24 (6,0)	5,71 ± 1,08 (5,0)	< 0,001
18 tháng ^(e)	67/28/95	5,19 ± 0,44 (5,0)	6,57 ± 1,43 (6,0)	5,60 ± 1,10 (5,0)	< 0,001
p	(a)&(b)	< 0,01	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(c)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(d)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(e)	< 0,01	0,001	< 0,001	

Ghi chú: Điểm Child-Pugh biểu thị bằng TB ± DLC (trung vị)

Nhận xét: Điểm Child-Pugh giảm dần theo thời gian và có ý nghĩa ngay sau 3 tháng điều trị ở tất cả các nhóm ($p < 0,001$). Điểm TB giảm từ $6,41 \pm 1,65$ xuống $5,60 \pm 1,10$ điểm sau 18 tháng điều trị ($p < 0,001$).

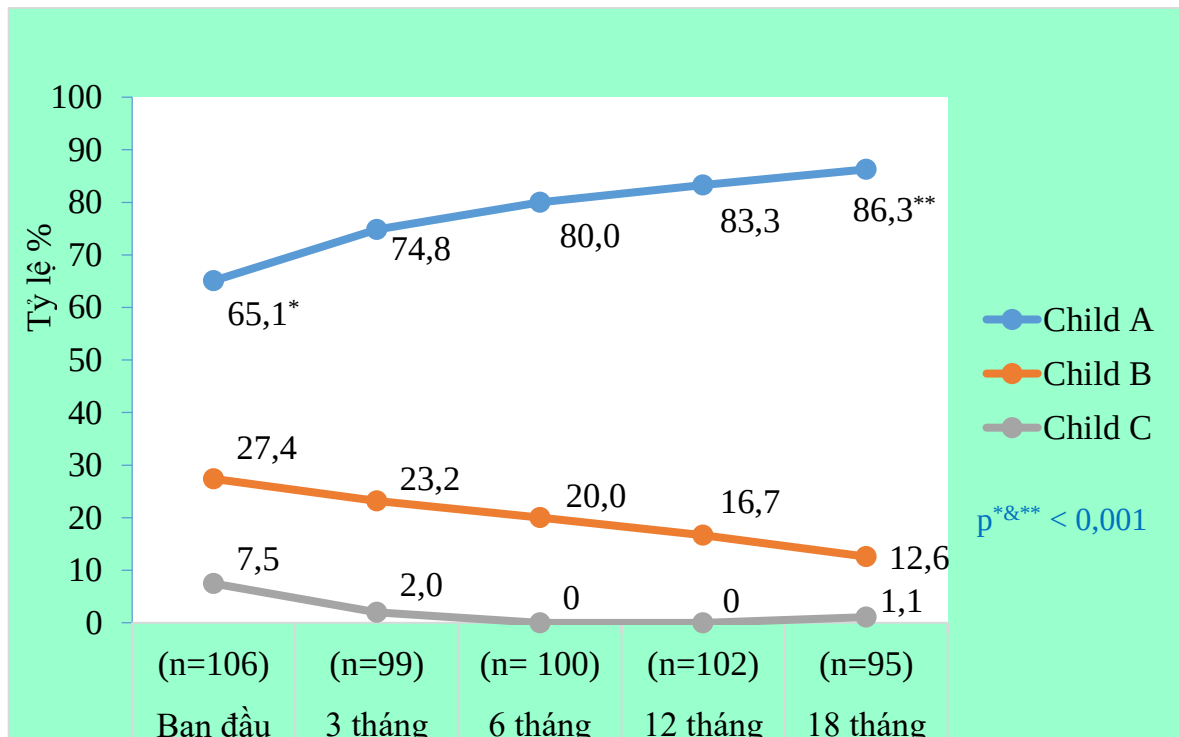


Biểu đồ 3.4. Mức độ thay đổi điểm Child-Pugh sau 18 tháng điều trị so với ban đầu

Nhận xét:

- Sau 18 tháng điều trị đa số bệnh nhân có điểm Child-Pugh ổn định (45,3%) hoặc giảm ≥ 1 điểm (45,3%). Có 9,4 % bệnh nhân tăng ≥ 1 điểm và chủ yếu ở nhóm Child B, C ($p < 0,05$).

- Có 12/28 bệnh nhân trong nhóm Child B, C giảm ≥ 2 điểm (42,9 %).



Biểu đồ 3.5. Thay đổi tỷ lệ phân loại Child-Pugh trước và sau điều trị.

Nhận xét: Phân loại Child-Pugh thay đổi theo thời gian điều trị. Child A tăng dần (từ 65,1% lên 86,3%, $p < 0,001$) và tỷ lệ Child B, C giảm dần lần lượt (từ 27,4% xuống 12,6 %) và (7,5% xuống 1,1 %) sau 18 tháng điều trị so với ban đầu.

3.2.1.3. Thay đổi tỷ lệ độ GTMTQ qua nội soi dạ dày trước và sau

Trong quá trình theo dõi nội soi có 6 bệnh nhân có nguy cơ cao xuất huyết do vỡ GTMTQ nên chúng tôi tiến hành thắt GTMTQ, 3 bệnh nhân tử vong và 6 bệnh nhân UTTBG trước đợt khám cuối. Vì vậy, 15 bệnh nhân này không đưa vào phân tích. Kết quả có 91 bệnh nhân được nội soi lần đầu và kết thúc 18 tháng điều trị.

Bảng 3.13. Thay đổi tỷ lệ độ GTMTQ sau 18 tháng điều trị so với ban đầu

GTMTQ	Ban đầu (n = 91)	Thay đổi	18 tháng (n = 91)	p	Tỷ lệ thay đổi (n, %)
Độ III	9 (9,9%)		8 (8,8 %)	> 0,05	- Ổn định 59 (64,8%)
Độ II	28 (30,8%)		22 (24,2 %)	> 0,05	- Giảm 23 (25,3%)
Độ I	25 (27,5%)		27 (29,7 %)	> 0,05	
Độ 0	29 (31,8%)		34 (37,3 %)	> 0,05	- Tăng 9 (9,9%)

Nhận xét: Sau 18 tháng điều trị, có sự thay đổi tỷ lệ GTMTQ tăng dần độ 0, I và giảm dần độ II, III nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa. Có 23 bệnh nhân giảm độ GTMTQ, đa số là giảm 1 độ và phổ biến là nhóm giảm từ độ II xuống độ I.

3.2.1.4. Các biến chứng xảy ra trong quá trình điều trị

Bảng 3.14. Các biến chứng xảy ra trong 18 tháng điều trị

Biến chứng	Child A* (n = 69)		Child B, C** (n = 37)		Chung (n = 106)		P (*&**)
	n	%	n	%	n	%	
UTTBS	1	1,4	5	13,5	6	5,7	< 0,01
Vỡ GTMTQ	0	0	2	5,4	2	1,9	-
Xuất hiện báng	1	1,4	3	8,1	4	3,8	> 0,05
Bệnh não gan	0	0	1	2,7	1	0,9	> 0,05
Bùng phát virus	1	1,4	1	2,7	2	1,9	> 0,05
Tử vong	1	1,4	2	5,4	3	2,8	> 0,05
Tổng số có biến chứng	4	5,8	14	37,8	18	17,0	< 0,001

Nhận xét: 18 tháng điều trị có 18 biến chứng (17,0%) ở 17 bệnh nhân (1 bệnh nhân ở nhóm Child A có 2 biến chứng: bùng phát virus và tử vong). Nhóm Child B, C xảy ra nhiều biến chứng hơn Child A ($p < 0,001$), nhất là UTTBS ($p < 0,01$). Nhóm biến chứng hay gặp là mất bù gan (6,6%), UTTBS (5,7%) và 3 bệnh nhân tử vong (chiếm 2,8%: 1 tử vong do bùng phát virus và 2 do xơ gan tiến triển).

3.2.1.5. Sự thay đổi nồng độ lactate, calci ion hóa huyết thanh và độ lọc cầu thận sau 18 tháng điều trị entecavir

Bảng 3.15. Sự thay đổi nồng độ creatinine, lactate, calci ion hóa huyết thanh và độ lọc cầu thận sau 18 tháng điều trị so với ban đầu

Sự thay đổi	Child A*	Child B, C**	Chung	P (*&**)
Δ Creatinin M18-M0 ^(a) ($\mu\text{mol/L}$)	$1,56 \pm 12,69$ (1,00)	$3,1 \pm 9,73$ (3,50)	$2,00 \pm 11,86$ (1,80)	> 0,05
Δ eGFR M18-M0 ^(b) (ml/phút/1,73 m2)	$0,86 \pm 25,57$ (-2,20)	$-5,85 \pm 16,55$ (-5,80)	$-1,11 \pm 23,39$ (-3,70)	> 0,05
Δ Lactate M18-M0 ^(c) (mmol/L)	$0,29 \pm 0,92$ (0,23)	$0,03 \pm 0,83$ (0,17)	$0,21 \pm 0,89$ (0,22)	> 0,05
Δ Calci M18-M0 ^(d) (mmol/L)	$-0,01 \pm 0,10$ (-0,01)	$-0,00 \pm 0,06$ (-0,01)	$-0,01 \pm 0,09$ (-0,01)	> 0,05
p (a)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
p (b)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
p (c)	< 0,05	> 0,05	< 0,05	
p (d)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Δ_{M18-M0} là hiệu số của mỗi chỉ điểm tại thời điểm 18 tháng so với ban đầu, biểu thị bằng TB $\pm$ ĐLC (trung vị); p 2: So sánh thời điểm 18 tháng điều trị so với ban đầu.				

Nhận xét: Sau 18 tháng điều trị chưa thấy sự thay đổi có ý nghĩa so với trước điều trị đối với nồng độ creatinin, calci ion hóa và eGFR. Tuy nhiên, có sự tăng có ý nghĩa nồng độ lactate máu (tăng $0,21 \pm 0,89$ mmol/L so với ban đầu, $p < 0,05$).

3.2.2. Đáp ứng về sinh hóa gan

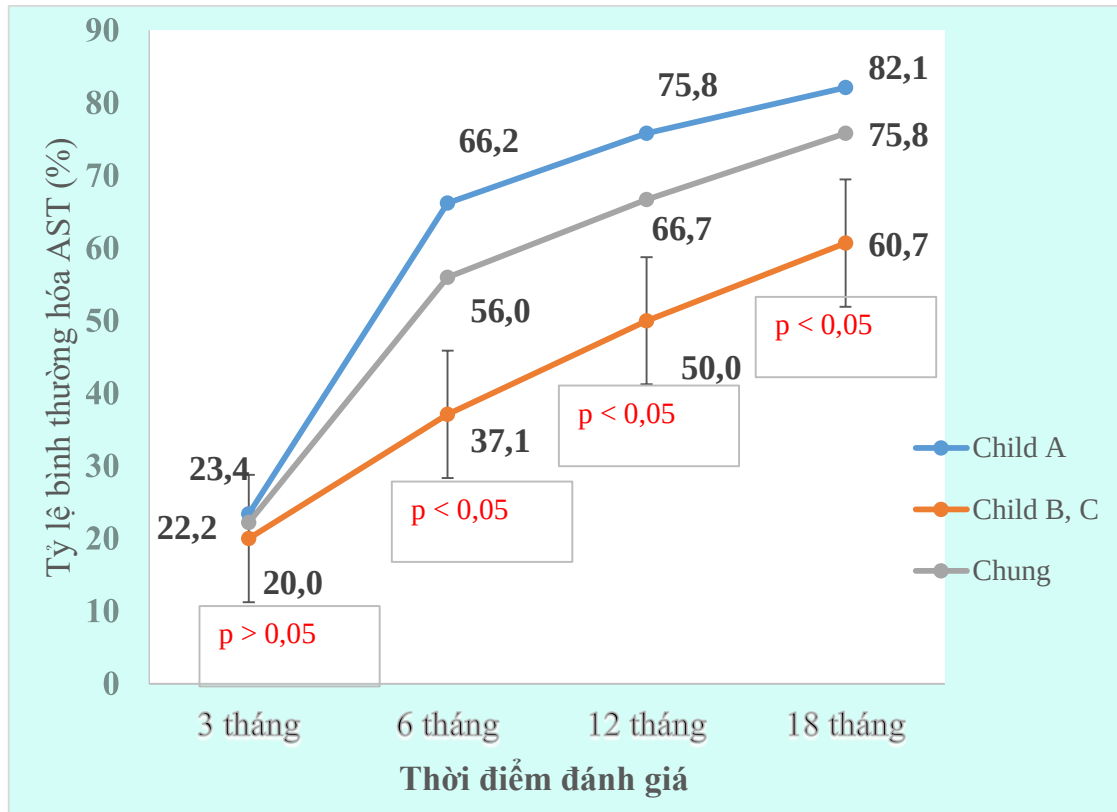
3.2.2.1. Đáp ứng theo hoạt độ AST

Bảng 3.16. Thay đổi giá trị hoạt độ AST trước và sau điều trị

Hoạt độ AST (U/L)	Số lượng (n1/n2/n)	Child A* (n1)	Child B, C* (n2)	Chung (n)	p (*&**)
Ban đầu ^(a)	69/37/106	85,78 ± 21,50 (85,3)	91,63 ± 38,24 (81,0)	87,82 ± 28,44 (85,1)	> 0,05
3 tháng ^(b)	64/35/99	53,07 ± 16,72 (50,0)	63,79 ± 23,79 (61,3)	56,86 ± 20,06 (54,0)	< 0,05
6 tháng ^(c)	65/35/100	37,81 ± 14,05 (35,7)	52,49 ± 17,13 (54,9)	42,94 ± 16,67 (36,45)	< 0,001
12 tháng ^(d)	66/36/102	33,65 ± 8,78 (32,65)	47,73 ± 15,54 (40,0)	38,62 ± 13,38 (35,95)	< 0,001
18 tháng ^(e)	67/28/95	31,14 ± 8,42 (30,60)	43,59 ± 15,18 (36,20)	34,81 ± 12,19 (34,20)	< 0,001
p	(a)&(b)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(c)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(d)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(e)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Ghi chú: Giá trị hoạt độ AST biểu thị bằng TB ± DLC (trung vị)

Nhận xét: Hoạt độ AST giảm dần theo thời gian ở tất cả các nhóm, giảm có ý nghĩa ngay sau 3 tháng điều trị, đến 18 tháng trở về giới hạn bình thường, ngoại trừ nhóm Child B, C còn tăng nhẹ (TB là 43,59 ± 15,18 U/L). Hoạt độ AST ở nhóm Child B, C cao hơn nhóm Child A ở các thời điểm theo dõi (p < 0,05 sau 3 tháng và p < 0,001 ở các thời điểm sau).



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ bình thường hóa hoạt độ AST theo thời gian điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ bình thường hóa AST tăng dần ở cả hai nhóm theo thời gian điều trị. Trong đó, từ sau 6 tháng điều trị nhóm Child A đạt tỷ lệ này cao hơn so với nhóm Child B, C ($p < 0,05$).

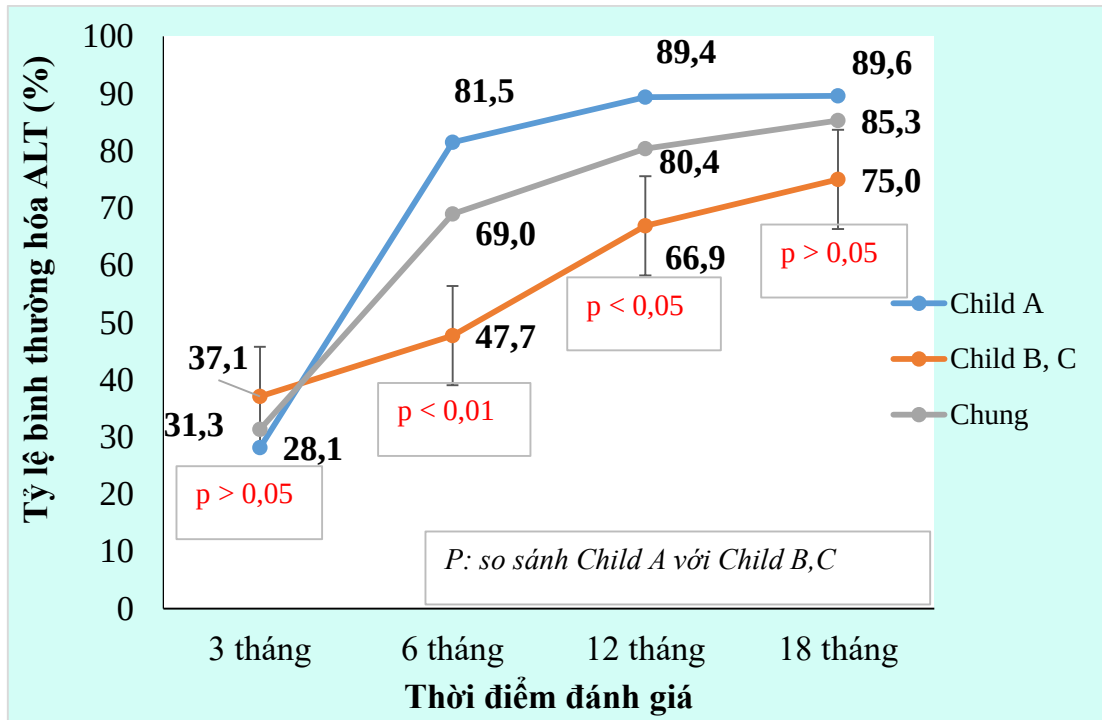
3.2.2.2. Đáp ứng theo hoạt độ ALT

Bảng 3.17. Thay đổi hoạt độ ALT trước và sau điều trị

ALT (U/L)	Số lượng (n1/n2/n)	Child A* (n1)	Child B, C* (n2)	Chung (n)	P (* & **)
Ban đầu ^(a)	69/37/106	66,19 ± 22,36 (60,0)	61,68 ± 27,76 (56,6)	64,62 ± 24,34 (59,1)	> 0,05
3 tháng ^(b)	64/35/99	46,31 ± 13,85 (43,0)	44,59 ± 16,20 (43,0)	45,71 ± 14,67 (43,0)	> 0,05
6 tháng ^(c)	65/35/100	33,61 ± 12,85 (36,9)	38,97 ± 11,31 (41,0)	35,48 ± 12,54 (37,0)	< 0,05
12 tháng ^(d)	66/36/102	31,73 ± 13,38 (32,0)	35,48 ± 11,26 (35,0)	33,06 ± 12,74 (33,9)	> 0,05
18 tháng ^(e)	67/28/95	29,57 ± 13,40 (30,0)	33,63 ± 12,35 (31,0)	30,77 ± 13,16 (31,0)	< 0,05
P	(a)&(b)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(c)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(d)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(e)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Ghi chú: Giá trị hoạt độ ALT biểu thị bằng TB ± DLC (trung vị)

Nhận xét: Hoạt độ ALT giảm dần theo thời gian điều trị, giảm nhanh sau 3 tháng ở tất cả các nhóm và từ sau 6 tháng đa số bệnh nhân đạt dưới ngưỡng bình thường (< 40 U/L). Nhìn chung ở nhóm Child A có hoạt độ ALT thấp hơn nhóm Child B, C bắt đầu sau 6 tháng điều trị ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ bình thường hóa hoạt độ ALT theo thời gian điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ bình thường hóa hoạt độ ALT tăng dần theo thời gian điều trị. Trong đó, nhóm Child A có tỷ lệ cao hơn nhóm Child B, C, nhất là tại thời điểm 6 tháng ($p < 0,01$) và 12 tháng ($p < 0,05$). Tuy nhiên, sau 18 tháng điều trị tỷ lệ này tăng đáng kể ngay cả nhóm Child B, C và không còn khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

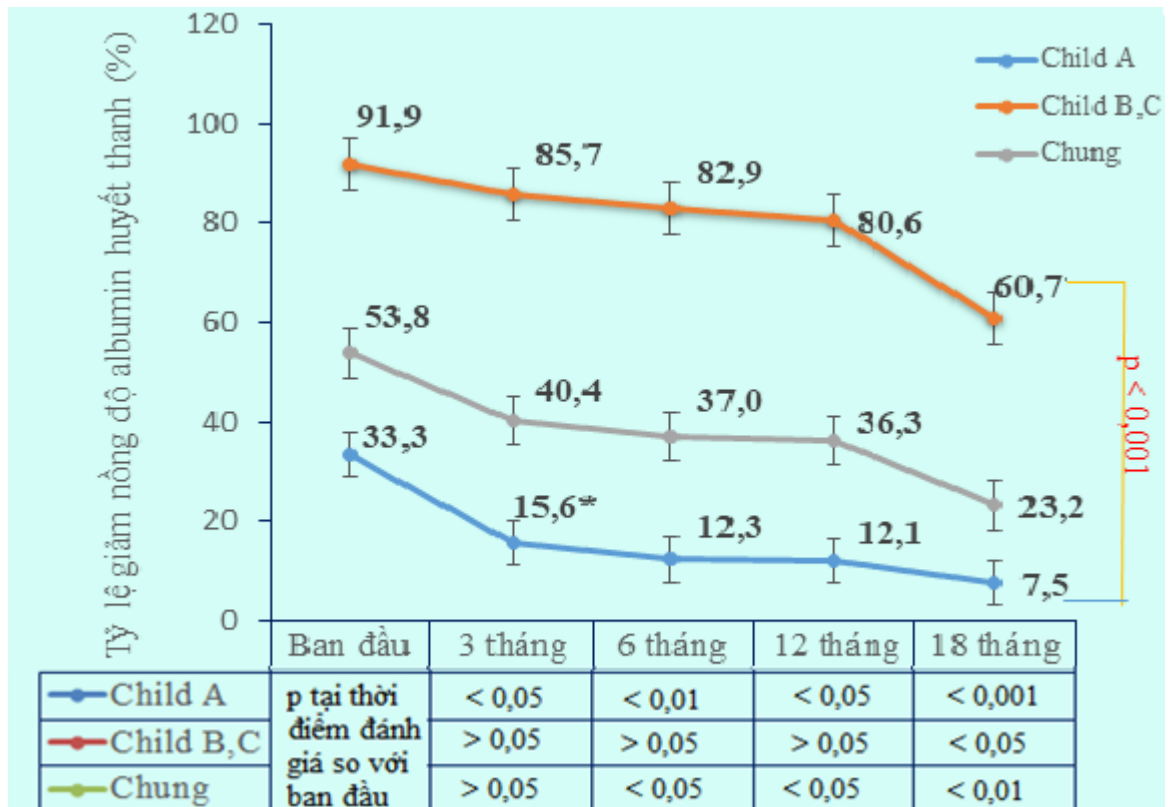
3.2.2.3. Đáp ứng theo nồng độ albumin huyết thanh

Bảng 3.18. Thay đổi nồng độ albumin huyết thanh trước và điều trị

Albumin (g/L)	Số lượng (n1/n2/n)	Child A* (n1)	Child B, C* (n2)	Chung (n)	p (*&**)
Ban đầu ^(a)	69/37/106	36,99 ± 3,94 (36,9)	27,54 ± 5,05 (27,0)	33,69 ± 6,27 (34,15)	< 0,001
3 tháng ^(b)	64/35/99	38,35 ± 3,75 (38,45)	28,37 ± 5,50 (27,3)	34,82 ± 6,52 (36,0)	< 0,001
6 tháng ^(c)	65/35/100	39,07 ± 3,94 (39,0)	29,15 ± 5,84 (29,2)	35,61 ± 6,67 (36,7)	< 0,001
12 tháng ^(d)	66/36/102	40,39 ± 4,37 (40,35)	30,54 ± 5,91 (31,35)	36,91 ± 6,84 (38,0)	< 0,001
18 tháng ^(e)	67/28/95	40,37 ± 3,95 (40,10)	32,18 ± 6,92 (32,35)	37,96 ± 6,26 (39,00)	< 0,001
p	(a)&(b)	< 0,05	> 0,05	> 0,05	
	(a)&(c)	< 0,01	> 0,05	< 0,05	
	(a)&(d)	< 0,001	< 0,05	< 0,001	
	(a)&(e)	< 0,001	< 0,01	< 0,001	

Ghi chú: Giá trị nồng độ albumin biểu thị bằng TB ± DLC (trung vị)

Nhận xét: Nồng độ albumin huyết thanh tăng dần theo thời gian điều trị ở cả 2 nhóm. Trong đó, ở nhóm Child A tăng cao hơn có ý nghĩa chỉ sau 3 tháng điều trị ($p < 0,05$). Ở nhóm Child B, C cải thiện nồng độ albumin chậm hơn, phải mất ít nhất 1 năm điều trị sự cải thiện mới có ý nghĩa ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ bệnh nhân bị giảm albumin máu trước và sau điều trị

Nhận xét: Giảm dần tỷ lệ bệnh nhân bị giảm albumin máu theo thời gian điều trị. Nhóm Child A giảm nhanh tỷ lệ này và thấp hơn nhiều so với nhóm Child B, C tại các thời điểm theo dõi ($p < 0,001$). Trong khi đó, ở nhóm Child B, C phải đến sau 18 tháng điều trị tỷ lệ này mới giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ($p < 0,05$).

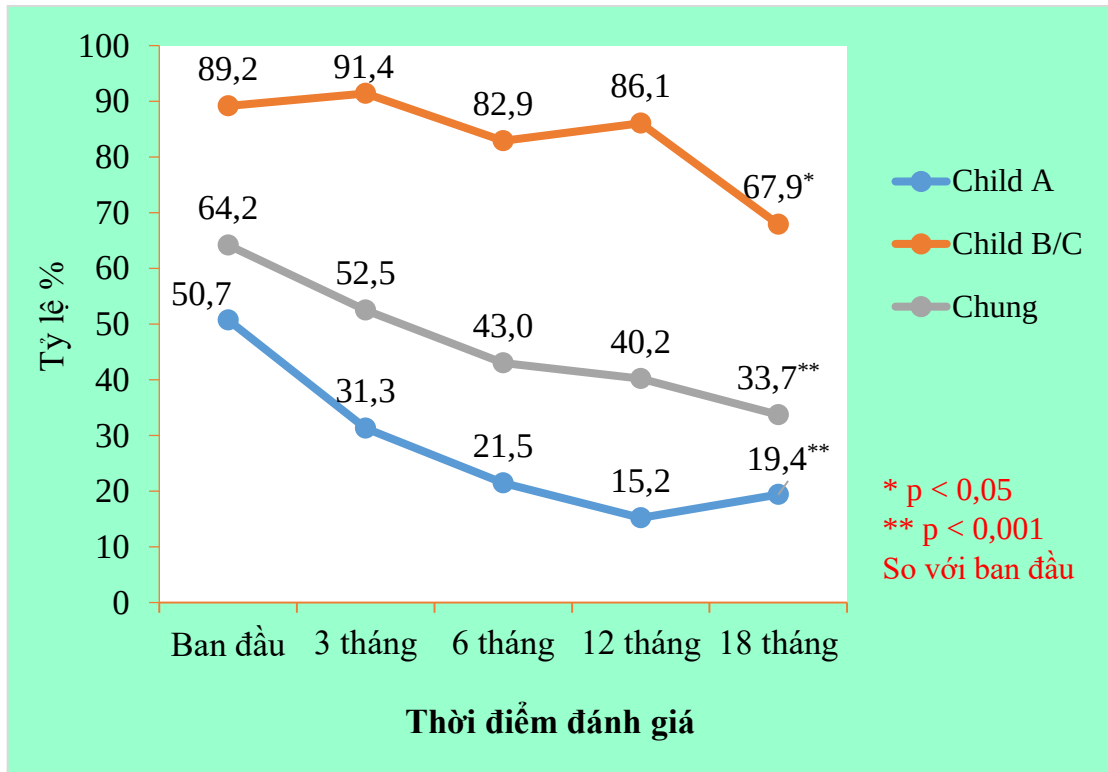
3.2.2.4. Đáp ứng theo nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh

Bảng 3.19. Thay đổi nồng độ bilirubin TP huyết thanh trước và sau điều trị

Bilirubin TP ($\mu\text{mol/L}$)	Số lượng (n1/n2/n)	Child A* (n1)	Child B, C** (n2)	Chung (n)	p (*&**)
Ban đầu ^(a)	69/37/106	18,44 $\pm$ 6,78 (17,4)	43,23 $\pm$ 22,48 (39,4)	27,09 $\pm$ 18,55 (21,0)	< 0,001
3 tháng ^(b)	64/35/99	15,09 $\pm$ 5,59 (14,5)	34,09 $\pm$ 17,89 (27,0)	21,80 $\pm$ 14,65 (17,8)	< 0,001
6 tháng ^(c)	65/35/100	13,62 $\pm$ 4,90 (12,2)	27,61 $\pm$ 13,75 (26,0)	18,51 $\pm$ 11,20 (15,3)	< 0,001
12 tháng ^(d)	66/36/102	12,67 $\pm$ 4,27 (11,75)	26,15 $\pm$ 12,19 (24,0)	17,43 $\pm$ 10,26 (14,75)	< 0,001
18 tháng ^(e)	67/28/95	12,89 $\pm$ 9,63 (10,70)	22,07 $\pm$ 11,14 (18,65)	15,59 $\pm$ 10,88 (13,20)	< 0,001
p	(a)&(b)	< 0,01	> 0,05	< 0,05	
	(a)&(c)	< 0,001	< 0,01	< 0,001	
	(a)&(d)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(e)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Ghi chú: Nồng độ bilirubin TP biểu thị bằng TB $\pm$ DLC (trung vị)

Nhận xét: Nồng độ bilirubin TP huyết thanh giảm dần theo thời gian điều trị, từ 27,09 $\pm$ 18,55 $\mu\text{mol/L}$ ban đầu xuống còn 15,59 $\pm$ 10,88 $\mu\text{mol/L}$ sau 18 tháng. Nhóm Child A nồng độ bilirubin TP giảm nhanh có ý nghĩa sau 3 tháng điều trị, trong khi nhóm Child B, C giảm chậm phải mất ít nhất 6 tháng điều trị sự giảm này mới có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.9. Thay đổi tỷ lệ bệnh nhân bị tăng bilirubin TP trước và sau điều trị

Nhận xét: Giảm dần tỷ lệ bệnh nhân bị tăng bilirubin TP huyết thanh theo thời gian điều trị (33,7% sau 18 tháng so với ban đầu là 64,2%, $p < 0,001$). Trong đó nhóm Child B, C giảm chậm hơn, phải mất ít nhất là 18 tháng điều trị thì sự giảm tỷ lệ này mới có ý nghĩa thống kê so với ban đầu (67,9 % so với 89,2%, $p < 0,05$).

3.2.3. Đáp ứng về virus

3.2.3.1. Thay đổi tải lượng HBV DNA trước và sau điều trị

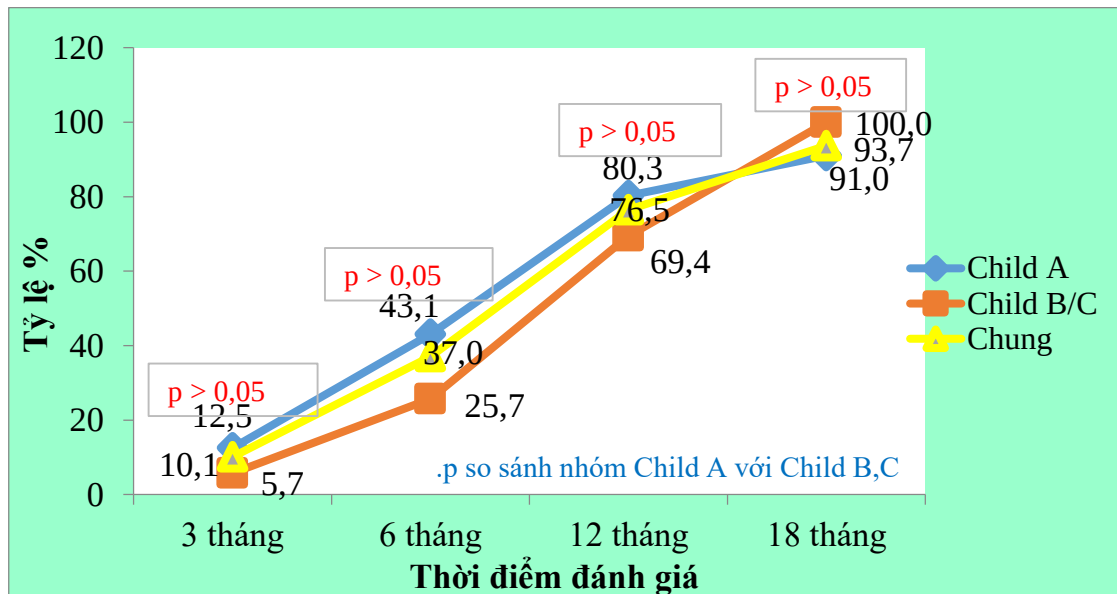
Bảng 3.20. Thay đổi tải lượng HBV DNA trước và sau điều trị

HBV DNA*	Số lượng (n1/n2/n)	Child A (n1)	Child B, C (n2)	Chung (n)	P
Ban đầu ^a	69/37/ 106	4698,0 ± 17493,1 (21,30)	1474,28 ± 5804,97 (16,40)	3572,72 ± 14564,2 (20,34)	> 0,05
3 tháng ^b	64/35/ 99	17,40 ± 52,16 (4,31)	6,72 ± 6,89 (4,20)	13,63 ± 42,33 (4,20)	> 0,05
6 tháng ^c	65/35/ 100	0,38 ± 1,30 (0,09)	0,92 ± 1,59 (0,17)	0,57 ± 1,42 (0,10)	< 0,05
12 tháng ^d	66/36/ 102	0,03 ± 0,13 (0)	0,20 ± 0,90 (0)	0,09 ± 0,55 (0)	> 0,05
18 tháng ^e	67/28/ 95	0,05 ± 0,41 (0)	0 (0)	0,04 ± 0,34 (0)	> 0,05
P	(a)&(b)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(c)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(d)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(e)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Ghi chú: * Tải lượng HBV DNA x 10³ IU/mL biểu thị bằng TB ± DLC (trung vị)

Nhận xét: Tải lượng HBV DNA giảm đáng kể theo thời gian và có ý nghĩa ngay sau 3 tháng điều trị. Đa số bệnh nhân có tải lượng HBV DNA gần như dưới ngưỡng phát hiện kể từ sau 12 tháng ở cả 2 nhóm Child A và Child B, C.

3.2.3.2. Tỷ lệ bệnh nhân có tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện theo thời gian điều trị



Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ bệnh nhân đạt tải lượng HBV DNA < 20 IU/mL sau điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện tăng dần theo thời gian điều trị, sau 3 tháng chỉ đạt 10,1%, 12 tháng (76,5%) và 18 tháng (93,7 %). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm Child A và Child B, C ở các thời điểm đánh giá ($p > 0,05$).

3.2.4. Đáp ứng theo tình trạng huyết thanh HBeAg

3.2.4.1. Tỷ lệ mất HBeAg sau điều trị ở bệnh nhân có HBeAg(+) ban đầu

Bảng 3.21. Tỷ lệ mất HBeAg huyết thanh theo thời gian điều trị

Phân loại xơ gan		Child A*	Child B, C**	Chung	p
HBeAg(+) ban đầu (n)		16	10	26	* & **
Mất HBeAg	3 tháng (% ,n)	15,4 (2/13)	11,1 (1/9)	13,6 (3/22)	> 0,05
	6 tháng (% ,n)	43,8 (7/16)	33,3 (3/9)	44,0 (10/25)	> 0,05
	12 tháng (% ,n)	66,7 (10/15)	60,0 (6/10)	64,0 (16/25)	> 0,05
	18 tháng (% ,n)	73,3 (11/15)	83,3 (5/6)	76,2 (17/23)	> 0,05

Nhận xét: Tỷ lệ mất HBeAg tăng dần theo thời gian điều trị, sau 3 tháng là 13,6% và đến thời điểm 18 tháng là 76,2 %. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Child A và Child B, C về tỷ lệ mất HBeAg tại các thời điểm theo dõi.

3.2.4.2. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh anti HBe(+) sau điều trị ở bệnh nhân có HBeAg(+) ban đầu

Bảng 3.22. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh anti HBe(+) ở bệnh nhân có HBeAg(+) ban đầu theo thời gian điều trị

Phân loại xơ gan		Child A *	Child B, C **	Chung	p
HBeAg (+) ban đầu (n)		16	10	26	* & **
anti HBe(+)	3 tháng (% ,n)	7,7 (1/13)	11,1 (1/9)	9,1 (2/22)	> 0,05
	6 tháng (% ,n)	25,0 (4/16)	33,3 (3/9)	28,0 (7/25)	> 0,05
	12 tháng (% ,n)	40,0 (6/15)	50,0 (5/10)	44,0 (11/25)	> 0,05
	18 tháng (% ,n)	53,3 (8/15)	50,0 (3/6)	52,4 (11/21)	> 0,05

Nhận xét: Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh antiHBe(+) tăng dần theo thời gian điều trị, sau 3 tháng đạt 9,1% và tại thời điểm 18 tháng là 52,4%. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Child A và Child B, C ($p > 0,05$).

3.3. KHẢO SÁT SỰ BIẾN ĐỔI VẬN TỐC SÓNG BIẾN DẠNG, CHỈ SỐ APRI Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN DO HBV ĐIỀU TRỊ BẰNG ENTECAVIR TẠI THỜI ĐIỂM 6, 12 VÀ 18 THÁNG VÀ CÁC YẾU TỐ DỰ BÁO CẢI THIẾN MỨC ĐỘ XƠ HOÁ GAN

3.3.1. Khảo sát sự biến đổi vận tốc sóng biến dạng và chỉ số APRI ở bệnh nhân xơ gan do HBV điều trị bằng entecavir tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng

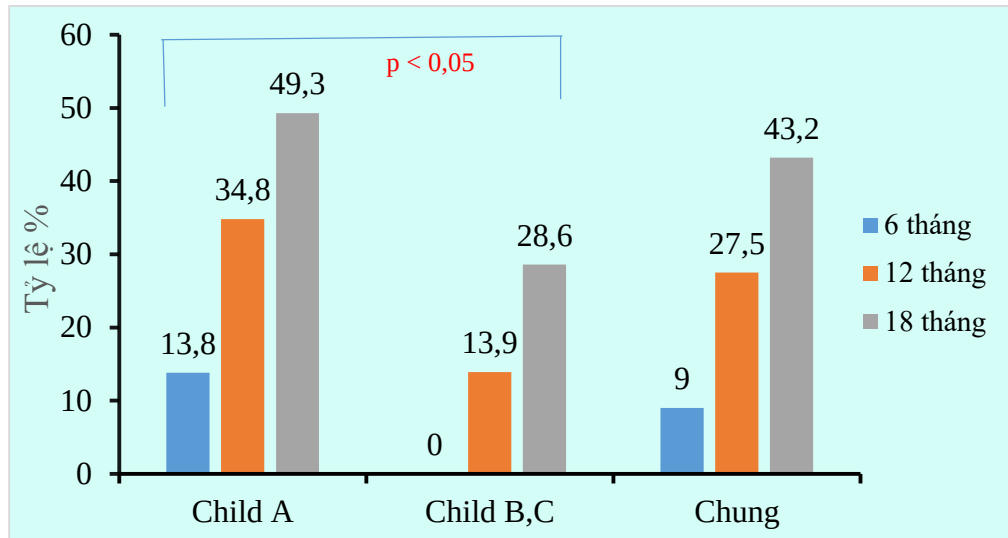
3.3.1.1. Sự thay đổi giá trị vận tốc sóng biến dạng (SWV) trước và sau điều trị

Bảng 3.23. Thay đổi giá trị SWV trước và sau điều trị

SWV (m/s)	n1/n2 n	Child A* (n1)	Child B, C* (n2)	Chung (n)	p (*&**)
Ban đầu ^(a)	69 / 37 106	2,09 ± 0,27 (1,98)	2,51 ± 0,46 (2,47)	2,24 ± 0,40 (2,06)	< 0,001
6 tháng ^(b)	65 / 35 100	2,07 ± 0,29 (1,94)	2,43 ± 0,43 (2,36)	2,19 ± 0,39 (2,02)	< 0,001
12 tháng ^(c)	66 / 36 102	1,98 ± 0,29 (1,89)	2,33 ± 0,44 (2,24)	2,10 ± 0,39 (1,92)	< 0,001
18 tháng ^(d)	67 / 28 95	1,83 ± 0,25 (1,87)	2,31 ± 0,51 (2,21)	1,97 ± 0,41 (1,87)	< 0,001
p	(a)&(b)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	(a)&(c)	< 0,001	> 0,05	< 0,001	
	(a)&(d)	< 0,001	> 0,05	< 0,001	

Ghi chú: Giá trị SWV biểu thị bằng TB ± DLC (trung vị)

Nhận xét: SWV giảm dần theo thời gian điều trị, sau 18 tháng là 1,97 ± 0,41 m/s so với trước điều trị là 2,24 ± 0,40 m/s (p < 0,001). Ở nhóm Child A, giá trị SWV giảm có ý nghĩa sau 1 năm điều trị (p < 0,001), trong khi đó ở nhóm Child B, C sự giảm SWV chưa có ý nghĩa thống kê ngay cả sau 18 tháng điều trị và luôn có giá trị cao hơn nhóm Child A tại các thời điểm đánh giá (p < 0,001).



Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ bệnh nhân giảm giá trị SWV từ F4 xuống ≤ F3 sau điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân giảm giá trị SWV từ F4 xuống ≤ F3 tăng dần theo thời gian điều trị, sau 6 tháng (9,0%), 12 tháng (27,5 %) và 18 tháng là 43,2 %. Trong đó, nhóm Child A có tỷ lệ cao hơn đáng kể so với nhóm Child B, C ($p < 0,05$).

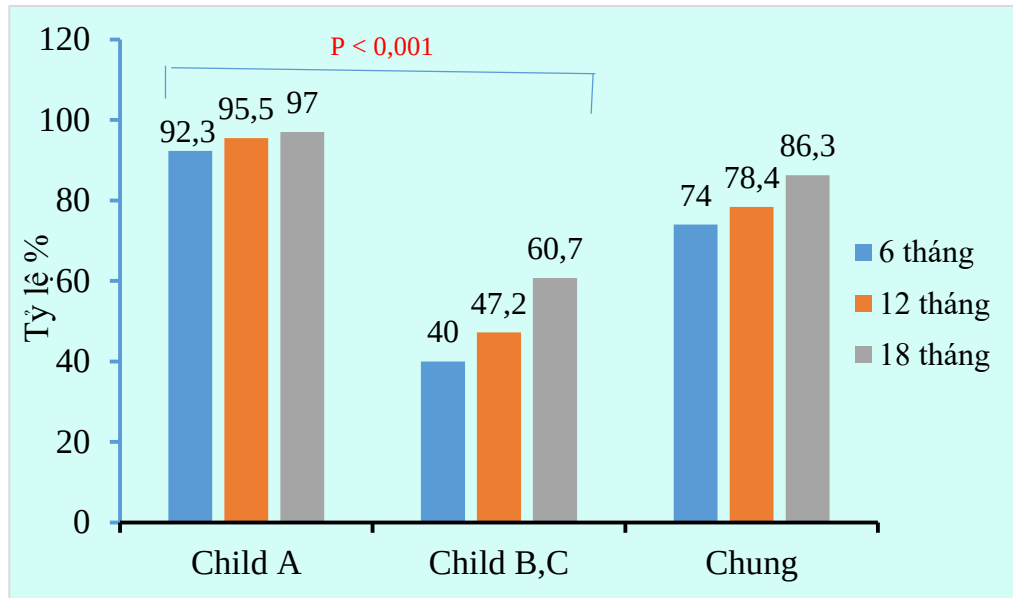
3.3.1.2. Sự thay đổi chỉ số APRI trước và sau điều trị

Bảng 3.24. Thay đổi giá trị chỉ số APRI trước và sau điều trị

APRI	n1/n2 n	Child A* (n1)	Child B, C** (n2)	Chung (n)	p (*&**)
Ban đầu ^(a)	69/37 106	2,56 ± 0,95 (2,15)	4,25 ± 2,23 (3,30)	3,15 ± 1,71 (2,41)	< 0,001
6 tháng ^(b)	65/35 100	1,12 ± 0,67 (0,95)	2,49 ± 1,29 (2,51)	1,60 ± 1,14 (1,22)	< 0,001
12 tháng ^(c)	66/36 102	1,00 ± 0,71 (0,78)	2,33 ± 1,29 (2,04)	1,47 ± 1,14 (1,03)	< 0,001
18 tháng ^(d)	67/28 95	0,88 ± 0,64 (0,71)	1,93 ± 1,12 (1,74)	1,19 ± 0,94 (0,87)	< 0,001
p	(a)&(b)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(c)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	(a)&(d)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Ghi chú: Giá trị chỉ số APRI biểu thị bằng TB ± DLC (trung vị)

Nhận xét: Giá trị chỉ số APRI giảm nhanh sau 6 tháng điều trị, sau đó giảm chậm hơn (giảm từ $3,15 \pm 1,71$ ban đầu xuống $1,19 \pm 0,94$ sau 18 tháng điều trị, $p < 0,001$). Nhóm Child B, C có giá trị APRI luôn cao hơn so với nhóm Child A trong quá trình theo dõi ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ bệnh nhân giảm giá trị APRI từ F4 xuống $\leq$ F3 sau điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân giảm giá trị APRI từ F4 xuống $\leq$ F3 tăng đáng kể theo thời gian điều trị, sau 6 tháng (74 %), 12 tháng (78,4 %) và đến sau 18 tháng là 86,3 %. Trong đó, nhóm Child A có tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm Child B, C ($p < 0,001$).

3.3.1.3. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện mức độ xơ hoá gan theo thời gian điều trị

Cải thiện mức độ XHG xác định bằng giảm đồng thời giá trị SWV và APRI từ F4 xuống $\leq$ F3, thỏa mãn điều kiện SWV $\leq 1,86$ m/s và APRI < 2 .

Bảng 3.25. Tỷ lệ bệnh nhân đạt cải thiện mức độ XHG theo thời gian điều trị

Tỷ lệ cải thiện mức độ XHG	Child A*	Child B, C**	Chung	P *&**
6 tháng (% , n)	13,4 (9/65)	0,0 (0/35)	9,0 (9/100)	$< 0,05$
12 tháng (% , n)	34,8 (23/66)	8,3 (3/36)	25,5 (26/102)	$< 0,01$
18 tháng (% , n)	47,8 (32/67)	21,4 (6/28)	40,0 (38/95)	$< 0,01$

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đạt được cải thiện mức độ XHG tăng dần theo thời gian điều trị. Sau 6 tháng (9,0 %), 12 tháng (25,5%) và 18 tháng là 40,0%. Trong đó, nhóm Child A có tỷ lệ cao hơn đáng kể so với nhóm Child B, C.

3.3.2. Các yếu tố dự báo cải thiện mức độ xơ hoá gan sau 18 tháng điều trị

3.3.2.1. Các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng trước khi điều trị có thể liên quan đến cải thiện mức độ xơ hoá gan sau 18 tháng điều trị

Chúng tôi đưa vào 12 yếu tố ban đầu để phân tích mối liên quan đến cải thiện mức độ XHG sau khi điều trị. Vì chưa có điểm cắt tối ưu của các yếu tố dự báo cải thiện mức độ XHG để tham khảo, nhất là trên đối tượng XG nên chúng tôi xác định điểm cắt dựa trên phân tích đường cong ROC. Các yếu tố này và điểm cắt tối ưu tương ứng được tóm tắt theo bảng 3.26.

Bảng 3.26. Điểm cắt tối ưu của một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ban đầu

Các yếu tố (trước điều trị)	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Tuổi (năm)	41	38,4 (27,8- 54,3)	87,3 (76,5- 94,3)
AST (U/L)	85	73,7 (56,9 - 86,6)	63,5 (50,4 - 75,3)
ALT (U/L)	58	76,3 (59,8 - 88,6)	58,7 (45,6 - 71,0)
Albumin (g/L)	32,4	84,2 (68,7 - 94,0)	49,2 (36,4 - 62,1)
BIL TP ($\mu\text{m/L}$)	17	81,6 (65,7 - 92,5)	36,5 (24,7 - 49,6)
Tiểu cầu ($\times 10^9/\text{l}$)	101	71,1 (54,1 - 84,6)	82,5 (70,9 - 90,9)
HBV DNA (IU/mL)	14137	84,2 (68,7 - 94,0)	42,9 (30,5 - 56,0)
INR	1,23	81,6 (65,7 - 92,3)	52,4 (39,4 - 65,1)
Child (điểm)	6	84,2 (68,7 - 94,0)	38,1 (26,1 - 51,2)
APRI	2,43	71,1 (54,1 - 84,6)	61,9 (48,8 - 73,9)
SWV (m/s)	1,98	63,2 (46,0 - 78,2)	73,0 (60,3 - 83,4)
HBeAg	Dương/âm	-	-

3.3.2.3. Phân tích các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng trước khi điều trị liên quan đến dự báo cải thiện mức độ xơ hoá gan sau 18 tháng điều trị

Bảng 3.27. Phân tích đơn biến mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị với cải thiện mức độ XHG sau 18 tháng điều trị

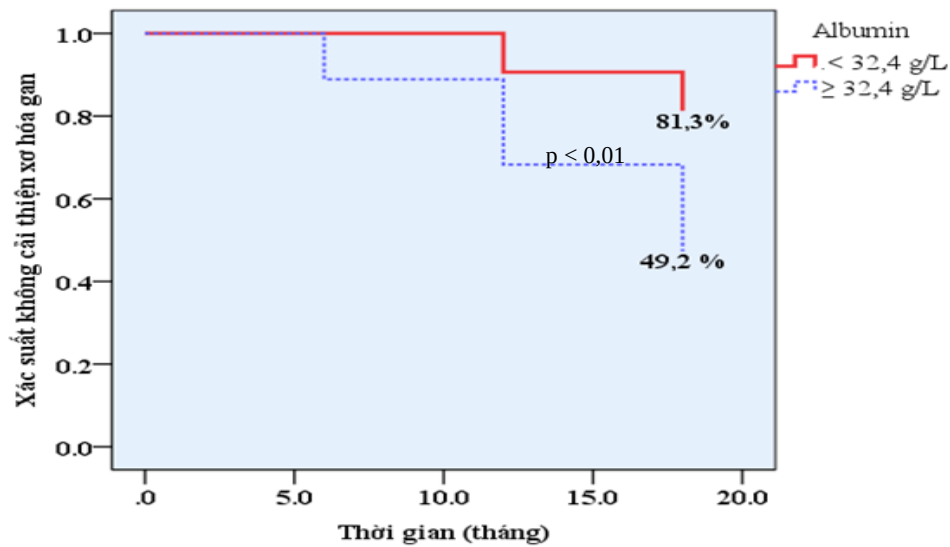
Các yếu tố	So sánh	Cải thiện mức độ XHG (F4 xuống ≤ F3)				p
		Có		Không		
		n	%	n	%	
Tuổi (năm)	≤ 41	7	46,7	8	53,3	> 0,05
	> 41	31	38,7	49	61,3	
AST ban đầu (U/L)	≤ 85	10	21,3	37	78,7	< 0,001
	> 85	28	58,3	20	41,7	
ALT ban đầu (U/L)	≤ 58	9	21,4	33	78,6	0,001
	> 58	29	54,7	24	45,3	
BIL-TP ban đầu (μmol/L)	≤ 17	17	44,7	21	55,3	> 0,05
	> 17	21	36,8	36	63,2	
Albumin ban đầu (g/L)	< 32,4	6	18,7	26	81,3	< 0,01
	≥ 32,4	32	52,8	31	47,2	
HBeAg ban đầu	Dương	6	28,6	15	71,4	> 0,05
	Âm	32	43,2	42	56,8	
HBV DNA ban đầu (IU/mL)	≤ 14137	6	20,0	24	80,0	< 0,01
	> 14137	32	49,2	33	52,9	
Tiểu cầu(x 10 ⁹ /L)	≤ 101	11	19,6	45	80,4	< 0,001
	> 101	27	69,2	12	30,8	
INR	≤ 1,23	31	51,7	29	48,3	< 0,01
	> 1,23	7	20,0	28	80,0	
Child-Pugh (điểm)	≤ 6	32	47,1	36	52,9	< 0,05
	> 6	6	22,2	21	77,8	
APRI	≤ 2,43	27	54,0	23	46,0	< 0,01
	> 2,43	11	24,4	34	78,0	
SWV (m/s)	≤ 1,98	24	61,5	15	38,5	< 0,001
	> 1,98	14	25,0	42	75,0	

Nhận xét: Có 9/12 yếu tố liên quan có ý nghĩa với cải thiện mức độ XHG gồm hoạt độ AST, ALT, nồng độ albumin, tải lượng HBV DNA, số lượng tiểu cầu ban đầu cao và INR, điểm Child-Pugh, SWV, APRI ban đầu thấp.

Bảng 3.28. Phân tích hồi quy logistic đa biến đồng thời các yếu tố liên quan đến dự báo cải thiện mức độ XHG sau 18 tháng điều trị

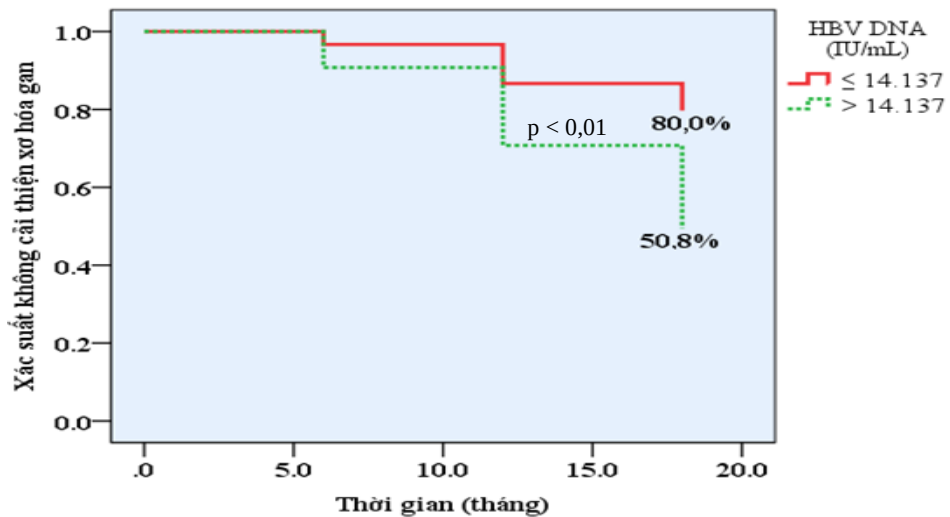
Các yếu tố	So sánh	OR	95% CI	p
Tiểu cầu ($\times 10^9 / L$)	≤ 101	1	0,90 - 29,08	> 0,05
	> 101	5,12		
INR	> 1,23	1	0,82 - 19,83	> 0,05
	$\leq 1,23$	4,03		
AST (U/L)	≤ 85	1	0,43 - 7,75	> 0,05
	> 85	1,83		
ALT (U/L)	≤ 58	1	0,89 - 17,04	> 0,05
	> 58	3,89		
Albumin (g/L)	< 32,4	1	1,11 - 35,98	< 0,05
	$\geq 32,4$	6,33		
HBV DNA (IU/mL)	≤ 14137	1	1,79 - 36,84	< 0,01
	> 14137	8,12		
APRI	$\leq 2,43$	1	0,36 - 12,28	> 0,05
	> 2,43	2,10		
Child-Pugh (điểm)	> 6	1	1,54 - 140,75	< 0,05
	≤ 6	14,70		
SWV m/s)	> 1,98	1	1,49 - 19,32	0,01
	$\leq 1,98$	5,37		

Nhận xét: Phân tích hồi quy logistic đa biến đồng thời các yếu tố ban đầu liên quan đến cải thiện mức độ XHG có giá trị $p < 0,05$. Có 4 yếu tố trước điều trị bao gồm albumin $\geq 32,4$ g/L, tải lượng HBV DNA > 14.137 UI/mL, điểm Child-Pugh ≤ 6 điểm và SWV $\leq 1,98$ m/s là những yếu tố độc lập dự báo cải thiện mức độ XHG sau 18 tháng điều trị.



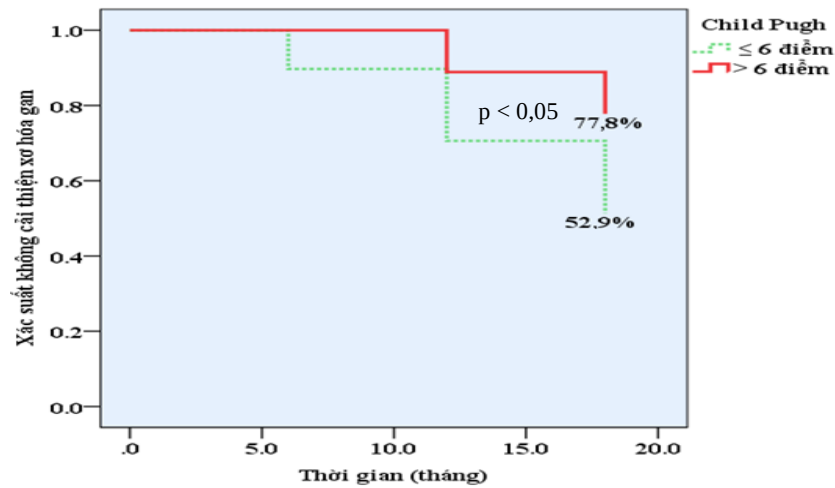
Biểu đồ 3.13. So sánh xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn theo nhóm nồng độ albumin ban đầu

Nhận xét: Xác suất không cải thiện mức độ XHG không thay đổi trong 6 tháng đầu điều trị giữa 2 nhóm nhưng sau đó giảm dần ở nhóm có nồng độ albumin ban đầu $\geq 32,4$ g/L, trong khi nhóm còn lại bắt đầu giảm sau 12 tháng điều trị. Xác suất này cộng dồn 18 tháng giảm đáng kể ở nhóm có nồng độ albumin ban đầu $\geq 32,4$ g/L so với nhóm còn lại (49,2 % và 81,3%, $p < 0,01$).



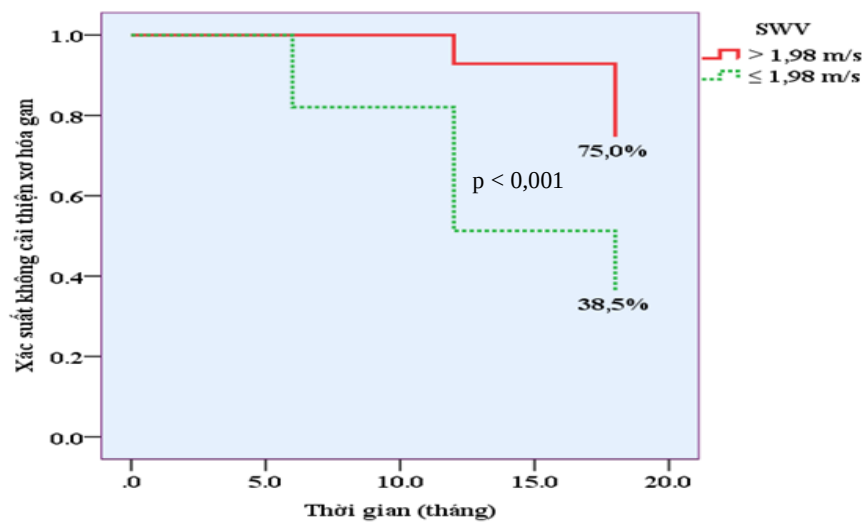
Biểu đồ 3.14. So sánh xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn theo nhóm tải lượng HBV DNA ban đầu

Nhận xét: Xác suất không cải thiện XHG trong 6 tháng đầu điều trị không thay đổi ở cả 2 nhóm nhưng sau đó bắt đầu giảm và giảm nhanh hơn ở nhóm có tải lượng HBV DNA ban đầu > 14.137 IU/mL với xác suất này cộng dồn 18 tháng giảm đáng kể so với nhóm còn lại (50,8% so với 80%, $p < 0,01$).



Biểu đồ 3.15. So sánh xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn theo nhóm điểm Child-Pugh ban đầu

Nhận xét: Xác suất không cải thiện XHG không thay đổi ở cả 2 nhóm trong 6 tháng đầu điều trị nhưng sau đó bắt đầu giảm dần ở nhóm có Child-Pugh ≤ 6 điểm, trong khi đó nhóm còn lại phải mất ít nhất 1 năm. Xác suất này cộng dồn 18 tháng lần lượt là 52,9 % và 81,3% ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.16. So sánh xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn theo nhóm SWV ban đầu

Nhận xét: Xác suất không cải thiện mức độ XHG bắt đầu giảm dần sau 6 tháng điều trị ở nhóm có SWV ban đầu $\leq 1,98$ m/s, trong khi nhóm còn lại phải sau 12 tháng. Tương tự, xác suất này cộng dồn 18 tháng giảm đáng kể ở nhóm có SWV ban đầu $\leq 1,98$ m/s so với nhóm còn lại (38,5% so với 75%, $p < 0,001$).

Chương 4

BÀN LUẬN

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đáp ứng lâm sàng, sinh hóa, virus và mức độ xơ hóa gan trên 106 bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị entecavir 18 tháng.

4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi

XG là giai đoạn cuối của bệnh gan mạn do nhiều nguyên nhân. Đó là quá trình tích tụ cơ chất ngoại bào gây XHG, quá trình này diễn ra khá chậm, ước tính mất khoảng 20 - 30 năm để tiến triển đến XG. Tần suất XG hay gặp nhất là từ 40 - 50 tuổi [17],[81]. Mức độ XHG nặng tăng dần theo tuổi từ 20% ở nhóm tuổi < 25 đến 81% ở nhóm tuổi > 65 [62]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi TB của đối tượng nghiên cứu là $51,95 \pm 10,56$ tuổi, tương tự với các nghiên cứu trong nước [7],[16] và nước ngoài [63],[94],[130],[161],...

Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 40 - 60 tuổi, chiếm 64,1% và 2 nhóm tuổi còn lại ít gặp hơn, < 40 tuổi (12,3%) và > 60 tuổi (23,6 %). Không có sự khác biệt về tuổi TB và phân bố nhóm tuổi giữa 2 nhóm Child A và Child B, C ($p > 0,05$) (Bảng 3.1). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác như Trần Văn Huy và cs (2012) 40 - 59 tuổi (58,33%) [5], Trần Phạm Chí (2014) nghiên cứu BNXG do nhiều nguyên nhân cũng cho thấy nhóm tuổi phổ biến nhất là 40 - 59 tuổi (67,3%) [3].

4.1.2. Giới tính

Nghiên cứu của chúng tôi có 64 nam (60,4%) cao hơn nữ giới (42 nữ, 39,6%, $p < 0,01$) với tỷ lệ nam/nữ = 1,52/1. Kết quả này phù hợp với các tác giả khác cũng trên đối tượng XG do HBV, tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thuận và cs (2012) là 61,67% ($p > 0,05$) [5] và của các tác giả nước ngoài dao động từ 64,9 - 65,98% [63],[158],[161]. Thực tế, chúng tôi gặp nam giới bị XG có HBsAg(+) với tỷ lệ cao hơn. Tuy nhiên, một số bệnh nhân kèm nghiện bia rượu nên chúng tôi không đưa vào nghiên cứu.

Giới tính là một yếu tố ảnh hưởng đến diễn tiến của bệnh lý gan [71]. Nữ giới thường có các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, thể dịch và tế bào mạnh hơn nam giới đối

với các trường hợp nhiễm virus và vaccin dự phòng. Ngoài ra, hormone estrogen ở nữ giới có tác dụng kích thích miễn dịch, ngược lại các androgen có tác dụng ức chế miễn dịch [152]. Hơn nữa, estrogen là yếu tố chống lại quá trình xơ hóa đối với viêm gan do virus bằng cách ức chế tế bào hình sao [71]. Mặt khác, các thụ thể estradiol và estrogen có tác dụng bảo vệ tế bào gan từ tổn thương do viêm, chết tế bào theo chương trình và sự oxy hóa quá mức [152].

4.1.3. Triệu chứng lâm sàng trước khi điều trị

BNXG có thể có hoặc không có triệu chứng lâm sàng, đặc biệt ở giai đoạn Child A triệu chứng không rõ ràng, hay gặp nhất là cảm giác mệt mỏi, chán ăn (> 90% bệnh nhân). Các triệu chứng này có thể một phần do hậu quả của tăng hoạt độ AST và ALT huyết thanh [86], do tình trạng thiếu máu mạn. Tuy nhiên, đây là 2 triệu chứng cũng hay gặp ở các bệnh lý khác. Vì vậy, nhiều bệnh nhân đến cơ sở khám chữa bệnh ở giai đoạn muộn và thậm chí đã có các biến chứng của XG hoặc UTTBG.

Đối với các triệu chứng thực thể chủ yếu gặp ở nhóm bệnh nhân Child B, C như nốt nhện, vàng da mắt, phù, báng, THBH và lách lớn (Bảng 3.2). Kết quả này phù hợp với ghi nhận của Nguyễn Thị Hoài Thương (2015) trên nhóm BNXG đa số Child B, C (67,5%) với các triệu chứng thực thể có tỷ lệ khá cao như báng (62,5%), phù (42,5%), vàng da (70%) [16]. Ngược lại, Trần Thị Khánh Tường (2015) cho thấy ở bệnh nhân VGM và XGCB thì có đến 92,4% bệnh nhân không có triệu chứng thực thể [17]. Báng là một trong các biến chứng mất bù gan hay gặp và thường xuất hiện sớm nhất. Chúng tôi ghi nhận nhóm Child B, C có 35,1% trường hợp có báng. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác, báng dao động từ 30 - 70% [74],[158].

4.1.4. Điểm Child-Pugh trước khi điều trị

Thang điểm Child-Pugh thường sử dụng để phân loại XG và gần đây có nhiều nghiên cứu phối hợp với mô hình MELD để đánh giá chức năng gan cũng như cải thiện chức năng gan theo thời gian điều trị [158],[161]. Thang điểm Child-Pugh kết hợp của 5 yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng liên quan đến chức năng gan bao gồm albumin, bilirubin TP, INR, báng và bệnh não gan. Vì vậy, đây là những thang điểm được chấp thuận là phù hợp để đánh giá chức năng gan và tiên lượng cho BNXG [158],[161],[187].

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có điểm Child-Pugh TB là $6,41 \pm 1,65$ điểm và chủ yếu là Child A (65,1%) (Biểu đồ 3.2). Kết quả này cũng phù hợp với các

tác giả khác như Shin SK và cs (2015) có điểm Child-Pugh TB là $6,2 \pm 1,6$ điểm, Child A chiếm 71,1% [161], Merza MA và cs (2017) Child A chiếm 66,7% [129].

4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị

4.1.5.1. Công thức máu

Giảm các dòng máu ngoại biên là một trong những biến chứng hay gặp trong XG, nhất là ở giai đoạn mất bù. Trong đó, giảm TC khá phổ biến, chiếm tỷ lệ từ 49 - 64% trường hợp [137]. Số lượng TC là một trong các yếu tố tiên đoán tình trạng XHG ở bệnh nhân viêm gan mạn (do HBV, HCV,...). Mức độ xơ hóa càng nặng (xơ hóa nặng và xơ gan) càng làm tăng áp lực TMC dẫn đến tăng bất giữ và phá hủy TC tại lách. Ngoài ra, tình trạng XHG sẽ làm giảm tổng hợp các yếu tố tăng trưởng tế bào máu và thrombopoietin tại gan góp phần làm giảm sản sinh TC ở tủy xương [137],[174]. Trong thực hành lâm sàng, giảm TC làm tăng nguy cơ xuất huyết, đặc biệt sau các thủ thuật xâm nhập hoặc phẫu thuật.

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có số lượng BC còn trong giới hạn bình thường nhưng đã có sự giảm nồng độ Hb và TC. Trong đó, Hb giảm chủ yếu ở nhóm Child B, C ($110,6 \pm 16,24$ g/l). Đây là hậu quả của suy giảm chức năng gan, giảm chức năng tạo máu hoặc do tình trạng XHTH trước đó. Tương tự, số lượng TC khá thấp, trung bình là $86,37 \pm 32,10 \times 10^9/L$. Trong đó, nhóm Child B, C thấp hơn nhiều so với nhóm Child A ($66,03 \pm 27,77 \times 10^9/L$ so với $97,28 \pm 28,94 \times 10^9/L$, $p < 0,001$) (Bảng 3.3). Kết quả này thấp hơn số lượng TC trong các nghiên cứu khác như của Shim JH 2010 ($124,8 \pm 62,7 \times 10^9/L$) [158], Lee SK 2017 ($115,0 \pm 48,5 \times 10^9/L$) [99] và Miquel M 2013 ($128,1 \pm 52 \times 10^9/L$) [130]. Sự khác nhau này có lẽ do khác nhau về cỡ mẫu, mức độ xơ gan,...của đối tượng nghiên cứu.

4.1.5.2. Một số xét nghiệm cơ bản

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ Ca^{2+} , Na^+ , creatinine và độ lọc cầu thận (eGRF) trước khi điều trị còn trong giới hạn bình thường. Ngoại trừ, nồng độ lactate máu tăng nhẹ [$2,58 \pm 0,56$ (trung vị 2,42) mmol/L] so với mức bình thường (từ 0,5 - 2,2 mmol/l). Không có sự khác biệt có ý nghĩa của các xét nghiệm này giữa 2 nhóm Child A và Child B, C ($p > 0,05$). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Park J và cs (2017) trên đối tượng BNXG do HBV ghi nhận không có sự thay đổi nào có ý nghĩa về nồng độ calci toàn phần, creatinine và eGRF trước khi điều trị [142].

4.1.5.3. Hoạt độ AST và ALT

Khi tế bào gan bị tổn thương sẽ gây tăng hoạt độ AST và ALT huyết thanh. Đối với tổn thương tế bào gan cấp, hoạt độ AST thường tăng ngay lập tức. Ban đầu AST cao hơn ALT do hoạt động của AST trong tế bào gan cao hơn và phóng thích ra ngoài khi tổn thương gan. Trong vòng 24 - 48 giờ, nếu tổn thương gan tiếp tục thì hoạt độ ALT sẽ cao hơn AST vì thời gian bán hủy của ALT trong huyết tương dài hơn. Trong tổn thương gan mạn, hoạt độ ALT thường tăng cao hơn AST. Tuy nhiên, khi quá trình xơ hóa tiến triển gây tổn thương ty thể sẽ làm tăng hoạt độ AST đồng thời giảm đào thải AST. Mặt khác, hoạt động ALT bị suy giảm. Vì vậy, trong XG hoạt độ AST thường cao hơn ALT nên tỷ AST/ALT thường > 1 [18],[70],[86].

Trong nghiên cứu của chúng tôi hoạt độ AST tăng chủ yếu từ 2 - 5 lần GHTBT (69,8%), ngược lại hoạt độ ALT tăng chủ yếu là < 2 lần GHTBT (83,0%) và không thấy sự khác biệt về hoạt độ AST và ALT giữa 2 nhóm Child A và Child B, C ($p > 0,05$) (Bảng 3.5 và 3.6). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác có đối tượng nghiên cứu tương tự với chúng tôi ở trong nước [6],[16] và nước ngoài [92],[99],[130]. Ngoài ra, tỷ AST/ALT trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,34, kết quả này phù hợp với y văn [18]. Mặc dù, tỷ AST/ALT > 1 có độ chính xác thấp để chẩn đoán XG (AUROC $< 0,7$). Tuy vậy, đây là tỷ số đơn giản và sẵn có từ các xét nghiệm thường quy nên có thể áp dụng bước đầu gợi ý XG nếu tỷ này > 1 [8],[18].

4.1.5.4. Một số xét nghiệm khác liên quan đến gan

Để đánh giá mức độ suy giảm chức năng gan trong XG thông thường dựa vào nồng độ bilirubin, albumin, amoniac và INR [127].

- **Đối với albumin:** Gan là cơ quan duy nhất tổng hợp albumin huyết thanh. Vì vậy, nồng độ albumin huyết thanh là một trong những chỉ điểm quan trọng để đánh giá chức năng gan. Mức độ giảm albumin phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh gan. Nghiên cứu của Nakamura và cs (2007) cho thấy nồng độ albumin máu ở BNXG do HBV giảm dần theo mức độ XG (theo Child-Pugh), với nồng độ albumin TB là $3,85 \pm 0,43$ g/dL, $3,12 \pm 0,38$ g/dL và $2,94 \pm 0,57$ g/dL lần lượt đối với Child A, Child B và Child C [134].

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.7) có nồng độ albumin huyết thanh TB là $33,69 \pm 6,27$ g/l (nhóm Child A: $36,99 \pm 3,94$ g/L; Child B, C: $27,54 \pm$

5,05; $p < 0,001$). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Gai XD và cs (XGCB: $35,8 \pm 7,1$ g/l và XGMB là $29,8 \pm 4,7$ g/L, $p < 0,001$) [63] và Shim JH là $35,0 \pm 6,0$ g/L (XGCB: $37,0 \pm 4,0$ g/L; XGMB $28,0 \pm 5,0$ g/L, $p < 0,001$) [158].

- **Bilirubin toàn phần:** Bilirubin là sản phẩm cuối cùng trong quá trình dị hóa nhân heme của hồng cầu. Bình thường bilirubin có những tính chất bảo vệ tế bào vì bản chất chống oxy hóa của sắc tố mật [48]. Mặt khác, ở cấp độ bệnh lý, đây là một chỉ điểm của tổn thương gan và được đưa vào các thang điểm để tiên lượng bệnh như Child-Pugh và MELD [161]. Nồng độ bilirubin tăng tỷ lệ thuận với độ trầm trọng của bệnh gan, theo Nakamuta và cs (2007) ở BNXG do HBV ghi nhận nồng độ bilirubin đối với Child A, B và C lần lượt là $0,9 \pm 0,43$ mg/dL, $1,25 \pm 0,35$ mg/dL và $3,09 \pm 1,28$ mg/dL [134]. Ngoài ra, gần đây nghiên cứu cho thấy nồng độ bilirubin, nhất là bilirubin trực tiếp, là yếu tố độc lập liên quan đến tăng chỉ số XHG [12],[48].

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.7) có nồng độ bilirubin TP trung bình là $27,09 \pm 18,55$ $\mu\text{mol/L}$ (nhóm Child A: $18,44 \pm 6,78$ $\mu\text{mol/L}$, nhóm Child B, C: $43,23 \pm 22,48$ $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$). Kết quả này phù hợp với đa số các nghiên cứu khác như Lee SK và cs (2017) là $29,24 \pm 41,04$ $\mu\text{mol/L}$ [99], của Miquel M và cs (2013) là $21,2 \pm 25,31$ $\mu\text{mol/L}$ [130] và của Shim JH và cs (2010) là $29,07 \pm 23,94$ [158]. Các nghiên cứu này cũng ghi nhận nhóm XGCB có nồng độ bilirubin TP huyết thanh thấp hơn nhiều so với nhóm XGMB ($p < 0,001$),

Ngoài ra, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự thay đổi đáng kể một số chỉ điểm khác theo giai đoạn XG. Nồng độ cao hơn có ý nghĩa đối với amoniac ($p < 0,001$), GGT ($p < 0,05$), AFP ($p < 0,001$) ở nhóm Child B, C so với nhóm Child A. Đặc biệt, INR kéo dài có ý nghĩa ở nhóm Child B, C so với nhóm Child A ($p < 0,001$), kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác [99],[130],[158].

4.1.5.5. Tình trạng HBeAg và tải lượng HBV DNA trước điều trị

HBeAg và tải lượng HBV DNA là 2 chỉ điểm phản ánh sự nhân lên của HBV. Các nghiên cứu cho thấy ở giai đoạn XG vẫn còn sự nhân lên phổ biến của HBV, chiếm từ 30 - 70% trường hợp [5],[33],[184],[194]. Tải lượng HBV DNA cao là một trong những yếu tố thúc đẩy diễn tiến bệnh từ VGBM đến XG [118] và tiến triển từ XGCB đến XGMB [56] hoặc UTTBG ở BNXG [120]. Tương tự, tồn tại HBeAg cũng

là yếu tố tiên lượng xấu cho sự sống còn. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống còn ở nhóm XGCB có HBeAg(+) là 72%, thấp hơn so với nhóm có HBeAg(-) là 97% [40]. Ngoài ra, những bệnh nhân có HBeAg(+) có nguy cơ mất bù gan cao gấp 6 lần [37] và nguy cơ bùng phát viêm gan cao gấp 2 lần so với những bệnh nhân có HBeAg(-) [40].

Nghiên cứu của chúng tôi trước điều trị có 26/106 bệnh nhân (24,5%) có HBeAg(+) và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Child A và Child B, C ($p > 0,05$) (Bảng 3.8). Các nghiên cứu trong nước [16] và nước ngoài [130],[158],[161],[184] tỷ lệ bệnh nhân có HBeAg(+) trước khi điều trị dao động từ 16,7 - 58,8% và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm XGCB và XGMB [130],[158].

Theo bảng 3.8, tải lượng HBV DNA trên đối tượng nghiên cứu của chúng tôi khá cao ($3572,72 \pm 14564,2$ (trung vị 20,34) $\times 10^3$ UI/mL), trong đó ở nhóm Child A ($4698,0 \pm 17493,1$ (trung vị 21,3) $\times 10^3$ IU/mL), có xu hướng cao hơn nhóm Child B,C ($1474,28 \pm 5804,97$ (trung vị 16,4) $\times 10^3$ IU/mL). Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So với các nghiên cứu khác có cùng dân số nghiên cứu với chúng tôi cho thấy tải lượng HBV DNA TB dao động từ $5,9 \pm 1,4$ đến $7,34 \pm 1,43 \log_{10}$ (copies/mL) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm XGCB và XGMB ($p > 0,05$) [63],[158],[186],[187]. Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có tải lượng HBV DNA ban đầu ở 2 nhóm < 20.000 và ≥ 20.000 IU/mL là tương đương nhau ($p > 0,05$) và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Child A và Child B, C ($p > 0,05$).

Từ những kết quả trên đây một lần nữa khẳng định rằng ở giai đoạn XG, ngay cả XGMB vẫn tồn tại phổ biến sự nhân lên của HBV. Vì vậy, việc điều trị kháng virus hiệu quả và kịp thời là rất cần thiết để làm chậm tiến triển của bệnh. Từ đó có thể ngăn ngừa các biến chứng nặng của xơ gan.

4.1.5.6. Vận tốc sống biến dạng SWV và chỉ số APRI trước điều trị

Cho đến nay sinh thiết gan vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán và theo dõi bệnh lý gan bao gồm đánh giá mức độ viêm hoại tử, giai đoạn xơ hoá và chẩn đoán xác định xơ gan [52]. Tuy nhiên, đây là một thủ thuật xâm nhập nên có thể xảy ra biến chứng với nguy cơ khoảng 0,5% và tử vong khoảng 0,05% [29]. Đặc biệt thực hiện sinh thiết trên đối tượng BNXG nên nguy cơ xảy ra biến chứng còn cao hơn nhiều, nhất là biến chứng chảy máu [29]. Quan trọng hơn, để đạt được mẫu sinh thiết

tiêu chuẩn trong đánh giá XHG thì đòi hỏi khá nhiều yếu tố nhưng với điều kiện hiện nay khó có thể đáp ứng đầy đủ. Ngoài ra, một khó khăn nữa đó là vấn đề sinh thiết lặp lại nhằm đánh giá kết quả điều trị sẽ khó chấp nhận bởi bệnh nhân [52]. Vì vậy, việc áp dụng các kỹ thuật không xâm nhập thay thế sinh thiết gan để đánh giá XHG trong quá trình điều trị đang ngày càng phát triển. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng SWV đo bằng kỹ thuật ARFI và chỉ số APRI là những tiêu chí ban đầu để chẩn đoán xơ gan cũng như theo dõi cải thiện mức độ XHG trong quá trình điều trị entecavir.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.9) có SWV trung bình là $2,24 \pm 0,40$ m/s phù hợp với kết quả của các nghiên cứu trong nước trên đối tượng XHG F4, dao động từ 2,29 - 2,47 m/s [7],[10],[12],[17] và nước ngoài trung bình là $2,15 \pm 0,8$ m/s [166]. Tương tự, chỉ số APRI trung bình là $3,15 \pm 1,71$ cũng phù hợp với các nghiên cứu trong nước có giá trị từ 2,34 - 4,59 [10],[12] và của nước ngoài dao động từ 2,18 - 3,6 [144],[161].

Ngoài ra, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cả giá trị SWV và chỉ số APRI cao hơn có ý nghĩa ở nhóm Child B, C so với nhóm Child A, lần lượt là $2,51 \pm 0,48$ so với $2,09 \pm 0,27$ m/s, $p < 0,001$) và $(4,25 \pm 2,23$ so với $2,56 \pm 0,95$, $p < 0,001$).

4.1.5.7. Đặc điểm về giãn tĩnh mạch thực quản qua nội soi

Giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ) là một trong những biến chứng phổ biến nhất của XG, chiếm tỷ lệ từ 74,66% đến hơn 90% trường hợp [49],[63],[74]. Trong đó, khoảng 30% bị XHTH do vỡ giãn tĩnh mạch trong vòng 2 năm. Đây là một trong những biến chứng nặng có tỷ lệ tái XH trong vòng 1 năm lên đến 70% và tỷ lệ tử vong khoảng 33% nếu không điều trị kịp thời [49],[104].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.10) cho thấy ở nhóm Child A có tỷ lệ bệnh nhân chưa có GTMTQ (36,23%) cao hơn nhóm Child B, C (13,51%, $p < 0,05$). Ngược lại, tỷ lệ GTMTQ độ III ở nhóm Child B, C (24,32%) cao hơn nhóm Child A (7,25%, $p < 0,05$). GTMTQ độ I và II chiếm tỷ lệ 58,49% và không có sự khác nhau giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương tự của Gai XD và cs (2017) cho thấy GTMTQ độ III chiếm tỷ lệ thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm XGCB so với nhóm XGMB ($p = 0,035$). Ngược lại, số bệnh nhân chưa có GTMTQ ở nhóm XGCB cao hơn nhóm XGMB ($p = 0,006$) trước khi điều trị [63].

4.2. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG VỀ LÂM SÀNG, SINH HÓA VÀ VIRUS Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN DO VIRUS VIÊM GAN B ĐIỀU TRỊ ENTECAVIR TẠI THỜI ĐIỂM 3, 6, 12 VÀ 18 THÁNG

4.2.1. Đáp ứng lâm sàng

4.2.1.1. Đáp ứng về các triệu chứng lâm sàng

Ngày nay với sự tiến bộ trong lĩnh vực y khoa không chỉ về mặt chẩn đoán và điều trị, mà chúng ta còn quan tâm đến chất lượng sống, nhất là những triệu chứng lâm sàng làm cho người bệnh luôn lo lắng. Vì vậy, việc điều trị thuyên giảm các triệu chứng là một trong những mục tiêu không thể thiếu để góp phần vào thành công của điều trị, nhất là đối với các bệnh lý mạn tính.

Theo Biểu đồ 3.3, kết quả cho thấy tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng ở BNXXG do HBV giảm dần theo thời gian điều trị. Sau 18 tháng có sự cải thiện đáng kể các triệu chứng cơ năng như mệt mỏi (giảm từ 96,2% xuống 10,5 %), chán ăn (từ 90,6% xuống 1,1 %), vàng da, mắt (từ 41,5% xuống còn 10,5 %). Một số triệu chứng khác cải thiện ít hơn bao gồm mất ngủ, đau hạ sườn phải, báng, phù. Đa số triệu chứng thực thể hầu như ít hoặc không thay đổi như nốt nhện, THBH và lách lớn. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong nước cũng trên BNXXG do HBV như Nguyễn Thị Hoài Thương (2015) cho thấy giảm rõ rệt các triệu chứng như chán ăn (từ 77,5% xuống 7,7%), phù (từ 42,5% xuống 7,5 %), báng (từ 62,5 % xuống 15 %). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Một số triệu chứng khác có cải thiện nhưng không có sự khác biệt đáng kể bao gồm tiêu chảy, vàng da, mắt ($p > 0,05$). Triệu chứng lách lớn, nốt nhện và hồng ban gan như không thay đổi sau điều trị [16]. Một nghiên cứu khác (năm 2008) trên đối tượng VGBM điều trị bằng TDF cũng cho thấy có sự cải thiện rõ các triệu chứng lâm sàng bao gồm làm giảm và mất một số triệu chứng lâm sàng như mệt mỏi, đau tức vùng gan, rối loạn tiêu hóa, xuất huyết và vàng da, mắt [14].

Từ những kết quả trên cho thấy điều trị kháng virus có vai trò rất quan trọng bên cạnh điều trị triệu chứng, hỗ trợ dinh dưỡng ở BNXXG. Sau khi được điều trị các triệu chứng cơ năng cải thiện đáng kể, đặc biệt là 2 triệu chứng mệt mỏi và chán ăn, có lẽ một phần liên quan đến giảm hoặc bình thường hóa hoạt độ AST, ALT sau điều trị [86] và hồi phục chức năng gan. Chính 2 triệu chứng này ít nhiều gây cho người bệnh luôn có cảm giác lo lắng và bi quan về tình trạng bệnh tật của mình. Ngược lại,

khi được điều trị kháng virus sẽ giảm tình trạng viêm gan đưa đến làm giảm dần hoặc hết các triệu chứng lâm sàng nên người bệnh sẽ cảm thấy lạc quan hơn.

4.2.1.2. Đánh giá đáp ứng theo thang điểm Child-Pugh

Sự cải thiện chức năng gan đánh giá qua thang điểm Child-Pugh và MELD ở BNXG do HBV điều trị với ETV đã được khẳng định bởi các nghiên cứu trước đây [158],[161] qua đó có thể đánh giá gián tiếp sự cải thiện XHG ở cấp độ mô học trong xơ gan [161].

Theo Bảng 3.12, điểm Child-Pugh giảm dần theo thời gian điều trị (từ $6,41 \pm 1,65$ điểm trước điều trị giảm xuống $5,60 \pm 1,10$ điểm sau 18 tháng, $p < 0,001$). Sau 18 tháng điều trị ETV, đa số bệnh nhân có điểm Child-Pugh giảm hoặc ổn định (90,6%) (Biểu đồ 3.4). Trong đó, nhóm Child B, C có 12/28 (42,9 %) bệnh nhân giảm ≥ 2 điểm. Ngoài ra, tỷ lệ Child A tăng dần (từ 65,1% lên 86,3 %) và giảm dần tỷ lệ Child B và C lần lượt (từ 27,4% xuống 12,6%) và (7,5% xuống 1,1 %) sau 18 tháng. Tuy nhiên, vẫn có 9,4 % bệnh nhân tăng điểm Child-Pugh mà chủ yếu ở nhóm Child B, C (17,9 % so với 5,9 %, $p < 0,05$) (Biểu đồ 3.5).

Các nghiên cứu khác về hiệu quả của ETV cũng trên đối tượng BNXG do HBV cho thấy điểm Child-Pugh cải thiện theo thời gian điều trị. Theo Gai XD và cs (2017) điểm Child-Pugh giảm có ý nghĩa theo thời gian so với ban đầu, nhất là ở nhóm XGCB giảm nhanh sau 24 tuần điều trị, nhưng đối với XGMB giảm chậm hơn phải sau 48 tuần điều trị mức giảm mới có ý nghĩa [63]. Cũng theo tác giả này cho thấy điểm Child-Pugh cải thiện hoặc ổn định ở tất cả bệnh nhân XGCB tại thời điểm kết thúc 96 tuần điều trị (24 bệnh nhân cải thiện và 22 bệnh nhân ổn định). Tuy nhiên, ở nhóm XGMB có 11 bệnh nhân (21,6%) có điểm Child-Pugh xấu hơn khi kết thúc điều trị [63]. Theo Shin SK và cs (2015) cũng cho thấy cải thiện rõ điểm Child-Pugh sau 2 năm điều trị so với ban đầu ($6,2 \pm 1,6$ xuống $5,6 \pm 0,9$ điểm), và thay đổi tỷ lệ Child A (89,5% so với 71,1%), Child B (9,7% so với 24,6%) và Child C (0,8% so với 4,3%) [161]. Tương tự, Kim và cs (2012) điều trị ETV 12 tháng làm cải thiện chức năng gan đánh giá bằng thang điểm Child-Pugh và MELD, trong đó điểm Child-Pugh giảm từ $10,1 \pm 2,0$ xuống $7,24 \pm 2,0$ [88]. Ngoài ra, một số nghiên cứu khác về hiệu quả của TDF hoặc TBV trên đối tượng BNXG do HBV cũng cho thấy cải thiện đáng kể điểm Child-Pugh [16],[99],[187].

Từ những bằng chứng trên cho thấy điều trị lâu dài với các thuốc kháng virus đường uống NA nói chung và ETV nói riêng có thể cải thiện chức năng gan kể cả XGMB, làm chậm triển triển và giảm các biến chứng của XG. Tuy nhiên, có khoảng 20% đến hơn 30% bệnh nhân XGMB có xu hướng tiến triển xấu hơn, ngay cả khi điều trị kháng virus hiệu quả. Bằng chứng này cho thấy sự cải thiện các hậu quả lâm sàng của XG không phải lúc nào cũng đạt được một khi tình trạng XHG nặng và chức năng gan đã quá suy. Điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Shim JH và cs (2010) cho thấy mặc dù có đến 50% bệnh nhân giảm > 2 điểm Child-Pugh sau 12 tháng điều trị bằng ETV. Tuy nhiên, không có bệnh nhân nào ở nhóm XGMB có cải thiện chức năng gan rõ ràng [158].

4.2.1.3. Đáp ứng theo độ giãn tĩnh mạch thực quản qua nội soi dạ dày

GTMTQ là hậu quả của tăng áp lực TMC trong quá trình XHG tiến triển [123] và xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch là một biến chứng nặng của XG, đưa đến tỷ lệ tử vong (33%) và tái xuất huyết cao (60%) [64]. Gần đây các nghiên cứu cho thấy điều trị kháng VR làm giảm áp lực TMC đánh giá thông qua HVPG ở BNXG do HBV [123], làm chậm tăng độ giãn tĩnh mạch trung bình hàng năm [73], từ đó có thể trì hoãn xuất huyết do vỡ GTMTQ [83],[103] cũng như tái xuất huyết [73]. Tuy nhiên, còn rất ít các nghiên cứu về sự thay đổi mức độ GTMTQ. Trong khuôn khổ đề tài này chúng tôi chỉ đánh giá về thay đổi độ GTMTQ qua nội soi.

Theo Bảng 3.13, sự thay đổi độ GTMTQ sau 18 tháng điều trị ở đa số bệnh nhân là ở mức độ ổn định (64,8 %) hoặc giảm độ (25,3 %) và tăng độ GTMTQ (9,9%). Trong nhóm giảm độ GTMTQ, đa số là giảm 1 độ và phổ biến là nhóm giảm từ độ II xuống độ I. Ngoài ra, trong số 9 bệnh nhân GTMTQ độ III được điều trị phối hợp với thuốc chẹn beta (propranolol 40mg/ngày) thì có 4 bệnh nhân giảm 1 độ GTMTQ. Kết quả này có thể một phần do tác dụng hợp đồng của thuốc chẹn beta. Nhìn chung có sự cải thiện về độ GTMTQ với tăng dần tỷ lệ độ 0, I và giảm dần độ II, III. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), có lẽ thời gian theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi còn ngắn.

So với một số nghiên cứu khác có thời gian điều trị kéo dài hơn cho thấy có sự cải thiện rõ về hình ảnh GTMTQ. Theo Gai XD và cs (2017) điều trị ETV 96 tuần ở BNXG do HBV cho thấy có sự cải thiện về độ GTMTQ sau điều trị, nhất là nhóm XGCB cao hơn so với nhóm XGMB (đối với độ 0, $p < 0,001$; độ II, $p = 0,005$ và độ

III, $p = 0,039$), ngoại trừ độ I ($p = 0,097$) [63]. Nghiên cứu khác của Lampertico P và cs (2015) đánh giá hiệu quả điều trị kháng VR đường uống lâu dài lên hình ảnh GTMTQ (12 năm theo dõi). Kết quả cho thấy trong số 27 bệnh nhân (GTMTQ độ I ban đầu) có 18 bệnh nhân đạt được thoái triển (66,7%), 8 bệnh nhân ổn định (29,6%) và 1 bệnh nhân (3,7%) tiến triển. Tỷ lệ tích lũy 12 năm đối với thoái triển GTMTQ là 83% (KTC 95%: 52 - 92%) và xuất hiện mới GTMTQ độ I/II là 10% (KTC 95%: 5 - 20%). Ngoài ra, trong số 6/7 bệnh nhân tái xuất hiện GTMTQ hoặc tiến triển từ giãn tĩnh mạch trước đó được ghi nhận là kháng LAM và/hoặc bị UTTBG [95].

Tóm lại, kết quả từ các nghiên cứu một lần nữa có thể khẳng định vai trò của điều trị kháng VR lên hậu quả tăng áp lực TMC. Khi ức chế virus hiệu quả làm giảm tình trạng viêm sẽ góp phần làm giảm áp lực của xoang gan và cải thiện mô học trong XG, làm chậm tiến triển của bệnh bao gồm làm chậm giãn TMC [35],[103].

4.2.1.4. Các biến chứng của xơ gan

Quá trình theo dõi 18 tháng điều trị ETV chúng tôi ghi nhận có 18 biến chứng (17,0%) ở 17 bệnh nhân (1 bệnh nhân ở nhóm Child A có 2 biến chứng: bị bùng phát virus gây suy gan điều trị không cải thiện, tử vong). Số biến chứng chủ yếu ở nhóm Child B, C (14/18 biến chứng = 77,8%) (Bảng 3.14). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Wu X và cs (2018) ở đối tượng Child A có tỷ lệ tích lũy biến chứng thấp, chỉ chiếm 7,7% (27/339 bệnh nhân) trong 18 tháng điều trị ETV [182].

*** Ung thư tế bào gan:** UTTBG là một biến chứng nặng trong diễn tiến tự nhiên của XG, là nguyên nhân gây tử vong chủ yếu ở BNXG [130]. Tỷ lệ hàng năm phát triển UTTBG từ 10% - 15% ở BNXG do HBV [57]. Nghiên cứu cho thấy XHG là yếu tố nguy cơ cao của UTTBG và có đến 90% UTTBG xảy ra trên nền XG [57]. Gần đây nhiều nghiên cứu chứng minh rằng điều trị ức chế virus hiệu quả sẽ làm giảm đáng kể tình trạng xơ hóa hoặc đảo ngược XG [6],[35],[155], từ đó sẽ làm giảm tỷ lệ UTTBG [75],[109],[126],[179].

Trong nghiên cứu của chúng tôi UTTBG chiếm 5,7% (6 bệnh nhân), trong đó có 5 bệnh nhân ở nhóm Child B, C (13,5%) cao hơn so với nhóm Child A (1 bệnh nhân, chiếm 1,4%, $p < 0,01$). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trước đây ở nước ngoài, tỷ lệ UTTBG ở BNXG điều trị với các thuốc NA (ETV, TDF, LAM) từ 2,2% - 13,7% tùy theo giai đoạn XG với thời gian theo dõi TB từ 12 - 24 tháng [63],[112],[130],[158],[184],

trong đó XGMB có tỷ lệ UTTBG cao hơn nhóm XGCB (13,7% so với 2,2%) [63]. Một nghiên cứu khác ghi nhận tỷ lệ UTTBG hàng năm khi điều trị kháng virus lâu dài ở nhóm XGCB và XGMB lần lượt từ 1,8% - 3,5% và từ 1,8% - 14,3%, với tỷ lệ tích lũy 5 năm tương ứng là 11,5% và 24,1% [82]. Cũng trong nghiên cứu này, tác giả ghi nhận tỷ lệ UTTBG ở nhóm XGMB giảm dần khi kéo dài thời gian điều trị kháng virus ($p < 0,0001$). Trong năm đầu tiên sau khi điều trị kháng virus là 14,3% và giảm dần sau đó nhưng vẫn còn 2,5% sau 1 năm điều trị và từ 1,8% - 3,7% sau 2 - 5 năm. Thực tế, tỷ lệ UTTBG ở nhóm XGMB có thể còn cao hơn nhiều, tuy nhiên rất khó để đánh giá chính xác trên đối tượng này vì thời gian sống còn của bệnh nhân tương đối ngắn [40]. Từ những bằng chứng này cho thấy vai trò của điều trị kháng virus hiệu quả sẽ làm giảm nguy cơ [75],[179] hoặc có thể làm trì hoãn xuất hiện UTTBG [23], nhưng không thể loại bỏ hoàn toàn nguy cơ này. Vì vậy, theo dõi thường xuyên UTTBG là cần thiết, ngay cả khi đạt được HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện [179] và thậm chí khi đạt được cải thiện về mô học [108].

*** Tử vong:** Nghiên cứu cho thấy tử vong ở BNXG phụ thuộc vào giai đoạn của bệnh với tỷ lệ tử vong trong 1 năm thay đổi từ 1% ở những bệnh nhân XGCB và đến 57% ở nhóm XGMB nếu không điều trị [97] và tăng dần theo thời gian mắc bệnh ngay cả được điều trị kháng virus, với tỷ lệ tử vong hàng năm từ 2 - 4,1% [194] và tích lũy 2, 4 và 6 năm lần lượt là 9,4%, 16,4% và 22,8% [190].

Kết quả của chúng tôi (Bảng 3.14) có 3 bệnh nhân tử vong, trong đó 1 bệnh nhân (1,4%) ở nhóm Child A tử vong do suy gan không hồi phục sau đợt bùng phát virus và 2 bệnh nhân (5,4%) ở nhóm Child B, C do xơ gan tiến triển không hồi phục sau khi điều trị kháng virus. Chưa có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác có cùng đối tượng với chúng tôi. Đối với XGCB, tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của Wu X và cs (2018) là 1,6% trong 18 tháng điều trị ETV [182], của Ju YC và cs (2018) tử vong 1 - 2 năm là 1,1%, trong đó XGMB tỷ lệ tử vong hàng năm từ 2,4 - 19,1% và tích lũy 5 năm là 32,6% [82].

*** Mất bù gan:** Mất bù gan có thể diễn ra âm thầm hoặc sau đợt bùng phát viêm gan [40],[143]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm Child A có 1/69 bệnh nhân (1,4%) xuất hiện biến chứng mất bù (mới xuất hiện báng), thấp hơn so với các nghiên cứu trước đây với tỷ lệ hàng năm từ 3 - 5% [37],[56] có lẽ các nghiên cứu này sử dụng

thuốc NA có hiệu quả ức chế virus thấp và tỷ lệ kháng thuốc cao (LAM, ADV). Trong khi đó, kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu mới công bố của Ju YC (2018) với số lượng bệnh nhân lớn ($n = 48365$) và chủ yếu sử dụng ETV (41,7%). Kết quả tỷ lệ mất bù gan 1 - 2 năm ở nhóm XGCB là 1,45% và giảm dần có ý nghĩa khi điều trị kháng virus kéo dài ($p < 0,0001$) [82]. Đối với mất bù gan lần 2 ở nhóm XGMB, chúng tôi có 6/37 bệnh nhân (16,22%) phù hợp với nghiên cứu của Ju YC và cs (2018) với tỷ lệ hàng năm dao động từ 2,1 - 46,9%, cao nhất trong năm đầu (46,9%) nhưng giảm dần theo thời gian điều trị ($p < 0,0001$) và tỷ lệ tích lũy 5 năm là 60,6% [82].

*** Bùng phát virus:** Chúng tôi ghi nhận 2 bệnh nhân bị bùng phát virus. Trong đó, 1 bệnh nhân ở nhóm Child A đưa đến hậu quả suy gan không hồi phục và tử vong, bệnh nhân còn lại ở nhóm Child B, C do tuân thủ không tốt, sau 1 năm điều trị tự ngưng thuốc. Mặc dù chỉ ngưng khoảng hơn 1 tháng nhưng có tình trạng bùng phát virus và bùng phát viêm gan. Bệnh nhân được tái nhập viện và điều trị tích cực bao gồm cả điều trị kháng virus ngay, diễn tiến bệnh thuận lợi, sau đó xuất viện và được tư vấn tiếp tục dùng thuốc kháng virus. Kết quả ổn định cho đến thời điểm theo dõi 18 tháng. Vì vậy, thực tế có lẽ chỉ có 1 bệnh nhân bị bùng phát virus khả năng do kháng thuốc ETV, chiếm 0,94%. Kết quả này cũng phù hợp với khả năng tích lũy thấp đề kháng ETV kiểu gen ($< 1\%$ tại thời điểm 72 tuần và đến 1,2% sau 6 năm) [54]. Đối với đề kháng thuốc ETV, chúng tôi không thực hiện xét nghiệm kháng thuốc kiểu gen nhưng theo một nghiên cứu điều trị 240 tuần với ETV ở BNXG do HBV ghi nhận có 3/204 trường hợp (1,5%) bị kháng thuốc. Cả 3 trường hợp này giống nhau về các đột biến và đột biến kháng thuốc xảy ra tại các vị trí rtM204I/V, rtL180M và rtT184 [186].

Từ những kết quả trên cho thấy việc điều trị kháng virus ở BNXG cần phải liên tục để tránh những đợt bùng phát virus hoặc bùng phát viêm gan, đưa đến các biến chứng nặng và có thể tử vong.

4.2.1.5. Tính an toàn của entecavir ở bệnh nhân xơ gan

Một khía cạnh cũng rất quan trọng trong điều trị đó là tính an toàn khi sử dụng thuốc nói chung và thuốc kháng HBV nói riêng trên BNXG cần hết sức thận trọng. Entecavir là thuốc được chứng minh khá an toàn ở BNXG, ngay cả giai đoạn XGMB [155],[189]. Tuy nhiên, vì điều trị lâu dài nên việc theo dõi những tác dụng không mong muốn của thuốc là cần thiết [54],[96],[171].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.15) sau 18 tháng điều trị entecavir cho thấy có sự tăng nhẹ nồng độ creatinine so với ban đầu [tăng TB là $12,00 \pm 11,86$ (trung vị 1,8) $\mu\text{mol/L}$], đồng thời có giảm nhẹ mức lọc cầu thận [eGFR: $-1,11 \pm 23,39$ (trung vị $-3,70$) mL/phút/1,73m^2]. Tuy vậy, những thay đổi này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước [16],[142]. Theo Park J và cs (2017) không thấy ảnh hưởng nào bất lợi của ETV và TDF lên chức năng thận sau 2 năm điều trị [142]. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác ghi nhận có một tỷ lệ thấp bệnh nhân bị tăng nồng độ creatinine huyết thanh khi điều trị lâu dài với ETV (36 tháng có 1,11% trường hợp) và với TDF (45 tháng có 5,45% trường hợp) [67]. Từ những bằng chứng này cho thấy khi điều trị các thuốc NA lâu dài cần theo dõi định kỳ chức năng thận, đặc biệt ở những bệnh nhân có suy giảm độ lọc cầu thận, bị đái tháo đường và sử dụng thuốc lợi tiểu [142]. Ngoài ra, có sự giảm nhẹ nồng độ calci huyết thanh, nhưng sự thay đổi này cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Park J và cs (2017) không có sự thay đổi có ý nghĩa về nồng độ calci huyết thanh sau 96 tuần điều trị với ETV [142].

Đối với nồng độ lactate huyết thanh, chúng tôi ghi nhận có sự tăng nồng độ lactate sau 18 tháng điều trị so với ban đầu (tăng TB $0,21 \pm 0,89$ mmol/L , $p < 0,05$). Kết quả tương tự cũng được ghi nhận từ một số nghiên cứu khác cho thấy có một tỷ lệ thấp bệnh nhân có tình trạng nhiễm acid lactic, đặc biệt ở những trường hợp bị suy chức năng gan nặng. Theo nghiên cứu của Goyal SK et al (2015) tỷ lệ nhiễm acid lactic máu là 2,22% ở những BNXG điều trị ETV trung bình 3 năm [67]. Theo Lange CM và cs (2009) khi điều trị ETV ở BNXG cho thấy có 5/16 trường hợp bị nhiễm acid lactic (31,3%) và các trường hợp này đều có điểm MELD ban đầu ≥ 20 . Ngược lại, ở những bệnh nhân có điểm MELD < 18 thì không có trường hợp nào bị tăng nồng độ lactate máu [96]. Tuy nhiên, theo kết quả của chúng tôi sự tăng lactate máu lại gặp ở nhóm Child A, có thể nhóm Child B, C của chúng tôi có số bệnh nhân còn ít nên sự thay đổi chưa có ý nghĩa. Từ các bằng chứng này gợi ý cần theo dõi sát tình trạng nhiễm acid lactic ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan (điểm MELD ≥ 20) và ngay cả nhóm XGCB khi điều trị lâu dài bằng các thuốc kháng virus đường uống là cần thiết.

4.2.2. Đáp ứng về sinh hóa

4.2.2.1. Hoạt độ AST và ALT

Hoạt độ của các aminotransferase không chỉ là các chỉ điểm phản ánh tình trạng tổn thương gan, mà còn là chỉ điểm quan trọng cho việc đưa ra quyết định điều trị kháng virus. ALT liên quan đến mức độ XHG, theo Fung J và cs (2008) cho thấy hoạt độ ALT liên quan đến tình trạng XHG nặng. Những bệnh nhân có hoạt độ ALT < 0,5 lần GHTBT có tỷ lệ XHG nặng thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm có ALT tăng từ 0,5 - 1 lần, 1 - 2 lần và 2 - 5 lần GHTBT lần lượt là 11% so với 30%, 48% và 59% [62]. Ngoài ra, tăng ALT là một yếu tố nguy cơ của UTTBG. Khi phản ứng miễn dịch chống HBV xảy ra sẽ gây ra tình trạng viêm và tổn thương tế bào gan. Do vậy, trong quá trình tái tạo tế bào gan sau những tổn thương này sẽ có nguy cơ phát triển UTTBG [57].

Theo Bảng 3.16 và 3.17, hoạt độ AST và ALT giảm dần có ý nghĩa thống kê theo thời gian điều trị ở tất cả các nhóm, đặc biệt giảm nhanh sau 3 tháng, sau đó giảm chậm hơn và đến sau 18 tháng gần như trở về mức giới hạn bình thường ($p < 0,001$ tại mỗi thời điểm theo dõi so với ban đầu). Nhìn chung ở nhóm Child A có hoạt độ AST và ALT thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm Child B, C theo thời gian, nhất là sau 6 tháng điều trị.

Bảng 4.1. Hoạt độ AST, ALT thay đổi theo thời gian điều trị

Tác giả/Năm		Ban đầu	3 tháng	≥ 6-9 tháng	12 tháng	18 tháng	≥ 24 tháng
Chúng tôi	AST	87,82 ± 28,44	56,86 ± 20,06	42,94 ± 16,67	38,62 ± 13,38	34,81 ± 12,19	-
	ALT	64,62 ± 24,34	45,71 ± 14,67	35,48 ± 12,54	33,06 ± 12,74	30,77 ± 13,16	-
Ng.T.H.Thương 2015 [16] ^a	AST	59,94 ± 5,50	-	37,32 ± 2,16	-	-	-
	ALT	78,70 ± 11,23	-	29,55 ± 1,55	-	-	-
Ng.H.Phong 2012[4] ^b	ALT	109,62 ± 43,1	-	-	40,05 ± 33,5	-	-
Lian JS 2013 [107]	ALT	99,8 ± 17,2	54,2 ± 15,7	-	-	-	36,4 ± 0,6
Kim 2014 [92]	ALT	65,0 (45,0 – 115,0)	-	-	-	-	21,0 (16,0 - 29,0)
Li X 2017 [105]	AST	53,47 ± 47,06	-	34,32 ± 20,0	-	-	-
	ALT	43,04 ± 45,19	-	36,12 ± 26,32	-	-	-

Ghi chú: AST, ALT đơn vị U/L. ^aĐiều trị TDF, ^bĐiều trị LAM.

Theo Bảng 4.1, so với các nghiên cứu trong nước [4],[16] và ngoài nước [92],[105],[107] cho thấy mặc dù hoạt độ AST và ALT ban đầu có thể có khác nhau từ các nghiên cứu, nhưng xu hướng chung là giảm nhanh hoạt độ AST, ALT sau 3 tháng điều trị và gần như trở về bình thường sau 6 tháng và tiếp tục duy trì ở mức bình thường trong quá trình điều trị.

Kết quả của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bình thường hóa AST và ALT cũng tăng dần theo thời gian điều trị. Đối với AST (Biểu đồ 3.6), sau 3 tháng chỉ có 22,2% nhưng đến sau 18 tháng có đến 75,8 % trường hợp. Trong đó, tỷ lệ này cao hơn đáng kể ở nhóm Child A so với nhóm Child B, C lần lượt là (66,2% so với 37,1%), (75,8% so với 50%) và (82,4% so với 60,7 %) tại các thời điểm 6, 12 và 18 tháng ($p < 0,05$). Tương tự, đối với ALT (Biểu đồ 3.7) tỷ lệ bình thường hóa ở nhóm Child A cao hơn nhóm Child B, C, đặc biệt tại thời điểm 6 tháng (81,4% so với 47,5%, $p < 0,01$) và 12 tháng (89,4% so với 66,9%, $p < 0,05$). Tuy nhiên, sau 18 tháng điều trị kể cả nhóm Child B, C cũng có tỷ lệ bình thường hóa ALT tăng đáng kể và không khác biệt so với nhóm Child A (89,7 % và 75,0 %, $p > 0,05$).

Bảng 4.2. Tỷ lệ bình thường hoá AST, ALT theo các nhiên cứu

Tác giả/Năm	Tỷ lệ bình thường (%)	3 tháng	≥ 6-9 tháng	12 tháng	18 tháng	≥ 24 tháng
Chúng tôi	AST	22,2	56,0	66,7	75,8	-
	ALT	31,3	69,0	80,4	85,3	-
Tr.V.Huy 2016 ^a [7]	AST	25	79,2	87,5	-	93,8
	ALT	29,2	87,5	91,7	-	91,7
Gai XD 2017 [63]	ALT/XGCB	-	67,3	76,1	-	91,3
	ALT/XGMB	-	33,3	51,0	-	74,5
Miquel M 2013 [130]	ALT/XGCB	-	89,7	80,6	-	80,8
	ALT/XGMB	-	42,9	71,4	-	71,4
Shen H 2016 [157]	ALT	-	66,2	84,6	86,2	87,7

^a Xơ gan còn bù, điều trị với TDF

Bảng 4.2 cho thấy tỷ lệ bình thường hoá hoạt độ AST và ALT tăng dần theo thời gian điều trị cũng được ghi nhận từ các nghiên cứu trong và ngoài nước [7],[63],[130]. Theo Trần Văn Huy và Nguyễn Phước Bảo Quân (2016) nghiên cứu hiệu quả của TDF ở bệnh nhân XGCB do HBV cho thấy tỷ lệ bình thường hóa AST và ALT sau 6, 12 và 24 tháng điều trị lần lượt là (87,5% và 67,3%), (91,7% và 87,5%) và (93,8% và 91,7%)[7]. Theo Gai XD và cs (2017) tỷ lệ bình thường hóa ALT sau 48 và 96 tuần điều trị ETV ở nhóm XGCB (76,1% và 91,3%) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm XGMB (51% và 74,5%) [63]. Tương tự, Miquel M và cs (2013) cũng ghi nhận tỷ lệ đạt bình thường hóa ALT tăng dần theo thời gian điều trị và nhóm XGCB có tỷ lệ cao hơn so với XGMB (71,4%) [130]. Từ những kết quả này cho thấy tỷ lệ bình thường hóa AST, ALT cao hơn ở nhóm XGCB so với nhóm XGMB. Điều này có thể giải thích sự liên quan đến khả năng cải thiện XHG tốt hơn ở giai đoạn XGCB.

4.2.2.2. Đáp ứng điều trị theo nồng độ albumin huyết thanh

Gan là cơ quan duy nhất tổng hợp albumin huyết thanh, khi chức năng gan bị suy giảm nhất là trong XG sẽ gây giảm nồng độ albumin huyết thanh. Mức độ giảm albumin huyết thanh càng nhiều chứng tỏ suy gan càng nặng. Các nghiên cứu gần đây cho thấy điều trị kháng HBV có thể làm tăng nồng độ albumin máu ở bệnh nhân VGBM hoặc XG [134],[153].

Theo Bảng 3.18, nồng độ albumin máu tăng dần theo thời gian điều trị (sau 18 tháng: $37,96 \pm 6,26$ g/L so với ban đầu: $33,69 \pm 6,27$, $p < 0,001$). Trong đó, nhóm Child A tăng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm Child B, C tại các thời điểm đánh giá ($p < 0,001$). Ở nhóm Child B, C, sự cải thiện nồng độ albumin chậm hơn, ít nhất là sau 1 năm điều trị ($p < 0,05$) và sau 18 tháng sự cải thiện này càng rõ hơn ($p < 0,01$).

Kết quả của chúng tôi có xu hướng phù hợp với các nghiên cứu khác cũng trên đối tượng XG do HBV như của Gai XD và cs (2017) điều trị ETV cho thấy nồng độ albumin huyết thanh tăng dần theo thời gian điều trị và có ý nghĩa ở nhóm XGCB ngay sau 6 tháng điều trị (ban đầu là $35,8 \pm 7,1$, sau 24 tuần $39,2 \pm 6,3$, sau 48 tuần $41,3 \pm 5,5$ g/l). Trong khi đó, ở nhóm XGMB sự tăng nồng độ albumin huyết thanh chỉ có ý nghĩa sau 96 tuần điều trị [63]. Tương tự, theo Yang X và cs (2014) nghiên

cứu hiệu quả của TBV cho thấy nồng độ albumin tăng dần theo thời gian điều trị ở cả 2 nhóm XGCM và XGMB. Tuy nhiên, ở nhóm XGCB nồng độ albumin tăng rõ sau 24 tuần điều trị ($39,9 \pm 5,1$ vs $35,1 \pm 6,2$, $p < 0,01$) và tiếp tục tăng cao hơn sau 48 và 96 tuần so với ban đầu ($p < 0,01$). Trong khi đó, đối với XGMB sự cải thiện nồng độ albumin xảy ra chậm hơn, tăng nhẹ sau 6 tháng điều trị so với ban đầu ($p > 0,05$) và bắt đầu tăng có ý nghĩa sau 48 tuần ($33,7 \pm 3,8$ vs $29,8 \pm 3,7$ g/l, $p < 0,05$) và tiếp tục tăng sau 96 tuần ($p < 0,01$) [187]. Từ những kết quả này cho thấy điều trị kháng virus ở BNXG do HBV sẽ đem lại cải thiện nồng độ albumin huyết thanh ngay cả XGMB. Tuy nhiên, cần phải điều trị lâu dài.

4.2.2.3. Đáp ứng theo nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh

Tăng nồng độ bilirubin là một trong những chỉ điểm của tổn thương gan. Bilirubin toàn phần (TP) huyết thanh cũng là một thành phần trong các hệ thống thang điểm để tiên lượng bệnh gan như điểm Child-Pugh và điểm MELD [161]. Nồng độ của bilirubin huyết thanh tăng tỷ lệ thuận với mức độ XHG. Dựa vào nồng độ của bilirubin hoặc các thang điểm có bilirubin có thể dự đoán tỷ lệ tử vong gần ở những bệnh nhân bị suy gan cấp trên nền mạn [48].

Theo Bảng 3.19 cho thấy đối tượng nghiên cứu có nồng độ bilirubin TP huyết thanh giảm dần theo thời gian điều trị từ $27,09 \pm 18,55$ (trung vị 21) $\mu\text{mol/L}$ giảm xuống còn $15,59 \pm 10,88$ (trung vị là 13,20) $\mu\text{mol/L}$ sau 18 tháng. Mức độ giảm bilirubin ở nhóm Child B, C chậm hơn so với nhóm Child A, phải sau 6 tháng điều trị mức giảm mới có ý nghĩa so với ban đầu ($p < 0,001$). Nồng độ bilirubin TP ở nhóm Child B, C luôn cao hơn nhóm Child A tại các thời điểm theo dõi ($p < 0,001$).

Các nghiên cứu khác có cùng đối tượng nghiên cứu với chúng tôi cũng cho thấy nồng độ bilirubin TP cải thiện rõ trong quá trình điều trị với các thuốc NA ở BNXG do HBV. Theo Nguyễn Thị Huyền Thương (2016) nồng độ bilirubin máu TP giảm nhanh sau 3 tháng điều trị (từ $58,68 \pm 16,55$ xuống $30,21 \pm 7,24$) và sau đó giảm chậm hơn. Sau 9 tháng điều trị nồng độ bilirubin trung bình là $13,22 \pm 0,89$ mg/dL ($p < 0,05$) [16]. Kim IS và cs (2012) điều trị ETV 12 tháng cho thấy nồng độ bilirubin TP giảm dần sau điều trị so với ban đầu (sau 3 tháng: $2,28 \pm 1,12$; 6 tháng: $1,93 \pm 1,37$ và 12 tháng: $2,26 \pm$

3,97 mg/dl so với ban đầu $4,04 \pm 3,27$ mg/dl) [88]. Shin SK và cs (2015) sau 2 năm điều trị ETV cũng cho thấy cải thiện rõ nồng độ bilirubin TP huyết thanh, giảm từ $1,9 \pm 2,6$ xuống $1,3 \pm 1,0$ mg/dL [161].

Tương tự, kết quả của chúng tôi (Biểu đồ 3.9) cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân bị tăng bilirubin giảm dần theo thời gian điều trị (33,7% sau 18 tháng so với ban đầu là 64,2%, $p < 0,001$). Nhóm Child B, C có tỷ lệ tăng bilirubin TP cao hơn nhóm Child A tại các thời điểm ($p < 0,001$) và phải mất ít nhất 18 tháng điều trị thì tỷ lệ này mới giảm có ý nghĩa so với ban đầu (67,9 % so với 89,2 %, $p < 0,05$).

Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy điều trị kháng virus ở BNHG do HBV sẽ làm giảm nồng độ bilirubin TP huyết thanh, giúp cải thiện tình trạng vàng da trên lâm sàng, điểm Child-Pugh, từ đó cải thiện tiên lượng và chất lượng sống cho bệnh nhân.

4.2.3. Đáp ứng về virus

4.2.3.1. Đáp ứng theo tải lượng HBV DNA sau điều trị

Như đã đề cập ở phần trước, ngay cả ở giai đoạn XG vẫn tồn tại sự nhân lên của HBV (30 - 70%). Đây là yếu tố nguy cơ cao thúc đẩy tiến triển của XG. Ngược lại, khi đạt được tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện kết hợp với cải thiện tình trạng viêm gan sẽ đem lại sự thoái triển XHG hoặc XG, từ đó làm giảm hoặc ngăn ngừa diễn tiến đến XGMB, giảm các biến chứng, giảm nhu cầu ghép gan và kéo dài sự sống còn [54]. Đối với XG do HBV, điều trị kháng virus càng sớm càng tốt, ngay cả hoạt độ ALT và tải lượng HBV DNA thấp [54],[154],[171]. Nhiều nghiên cứu cho thấy điều trị ức chế VR sẽ làm giảm tỷ lệ các biến chứng từ 50% - 71% như mất bù gan, UTTBG, nhiễm trùng bàng, XHTH do vỡ GTMTQ và tử vong [109],[194]. Đặc biệt, tỷ lệ tích lũy UTTBG 5 năm tăng tỷ lệ thuận với tải lượng HBV DNA huyết thanh, tỷ lệ này chỉ 7,6% ở những bệnh nhân có HBV DNA $< 10^5$ IU/mL và đến 20,3% nếu HBV DNA $> 10^5$ /mL ($p = 0,012$) [89].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.20) cho thấy tải lượng HBV DNA giảm nhanh sau 3 tháng điều trị ($13,63 \pm 42,33$ (trung vị 4,2) $\times 10^3$ IU/mL so với ban đầu là $3572,72 \pm 14564,2$ (trung vị 20,34) $\times 10^3$ IU/mL, $p < 0,001$) và gần như dưới ngưỡng phát hiện ($0,09 \pm 0,55 \times 10^3$ IU/mL) ở thời điểm sau 12 tháng và hầu như

không có sự khác biệt về mức giảm tải lượng HBV DNA giữa 2 nhóm Child A và Child B, C tại các thời điểm theo dõi ($p > 0,05$), ngoại trừ thời điểm 6 tháng nhóm Child A giảm nhiều hơn ($p < 0,05$).

Tỷ lệ bệnh nhân có tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện tăng dần theo thời gian điều trị (Biểu đồ 3.10), sau 12 tháng đạt 76,5%. Trong đó, nhóm Child A là 80,3% và Child B, C là 69,4%. Sau 18 tháng đa số bệnh nhân đạt tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng (93,7 %). Trong đó, nhóm Child A chiếm 91,0 % và Child B, C là 100% trường hợp, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm Child A và Child B, C ở các thời điểm đánh giá ($p > 0,05$).

Bảng 4.3, so với các nghiên cứu trong nước và nước ngoài trước đây cũng trên đối tượng BNXXG do HBV. Mặc dù, có sự khác nhau về các thuốc NA (đa số là ETV) và ngưỡng phát hiện virus giữa các nghiên cứu. Tuy vậy, đa số nghiên cứu đều cho thấy điều trị kháng virus làm giảm tải lượng HBV DNA và tăng dần tỷ lệ đạt tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện theo thời gian điều trị [4],[130],[183],[187], sau 6 tháng từ 29,4 - 80,6%, 12 tháng (47,1 - 87,8%) [7],[12],[63],[157], 18 tháng (84,6 - 85,4%) [90],[157] và sau 2 năm là 98,1% - 100% [130],[183]. Ngoài ra, chúng tôi nhận thấy rằng trong năm đầu điều trị kháng virus, tỷ lệ đạt HBV DNA dưới ngưỡng có xu hướng cao hơn ở nhóm Child A, nhưng sau 1 năm điều trị giữa 2 nhóm không có sự khác biệt thậm chí nhóm Child B, C đạt HBV DNA dưới ngưỡng 100% bệnh nhân (Child A là 91,0%) (Biểu đồ 3.12). Tuy nhiên, những sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$ tại các thời điểm đánh giá). Kết quả này cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu khác như Xu Y (2015) [186], Miquel M (2013) [130] và Yang X (2014) [187]. Hơn nữa, nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng virus là tương đương nhau giữa các thuốc NA ở BNXXG do HBV [113] và xơ gan không làm giảm hiệu quả của các thuốc kháng virus [124],[176].

Bảng 4.3. Tỷ lệ HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện ở bệnh nhân XG do HBV

Nghiên cứu/Năm	Cỡ mẫu	Thuốc	Ngưỡng ức chế virus	Tỷ lệ HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện (n,%)					
				3 tháng	6 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng	≥ 36 tháng
Schiff E 2008 [155]	245 ^a	ETV/LAM	< 300 copies/mL	-	-	64,0	-	-	-
Kim HR 2015 [90]	90 ^a	ETV	< 20 IU/mL	26,7	60,0	76,2	85,4	90,2	-
Yang X 2014 [187]	65 ^b 62 ^c	Ltd	< 500 copies/mL	56,9 32,3	67,7 51,6	81,5 75,8	-	81,5* 78,5	-
Wu S 2018 [183]	438 ^b	ETV	< 20 IU/mL	-	61,2	-	-	98,6	-
Gai XD 2017 [63]	46 ^b 51 ^c	ETV	< 500 copies/mL	-	58,7 29,4	78,2 47,1	-	87,0** 60,7	-
Shim JH 2010 [158]	198 ^a	ETV	< 51 copies/mL	-	48,2	81,4	-	-	-
Shen H 2016 [157]	65 ^b	ETV	< 500 copies/mL	-	66,2	76,9	84,6	89,2	-
Miquel M 2013 [130]	36 ^b 12 ^c	ETV	< 20 IU/mL	51,4 60,0	80,6 70,0	82,9 87,5	-	96,3* 100	-
Xu Y 2015 [186]	96 ^b 108 ^c	ETV	<500 copies/mL	-	-	-	-	-	87,5* 92,6
Tr.V.Huy 2016 [7]	48 ^b	TDF	< 300 copies/mL	12,5	50,0	81,3		87,5	
Ng.H.Phong 2012 [4]	41 ^a	LAM		58,5	68,3	87,8	-	-	-
Chúng tôi	106 69 37	ETV	< 20 IU/mL	10,1 12,5 5,7	37,0 43,8 25,7	76,5 80,3 69,4	93,7 91,0* 100,0	-	

^a Bệnh nhân XG chung, ^b Bệnh nhân Child A, ^c Bệnh nhân Child B, C;
^{*}p > 0,05 và ^{**}p < 0,05 giữa 2 nhóm Child A và Child B, C,

Bằng chứng từ các nghiên cứu trên cho thấy khả năng đáp ứng virus không bị ảnh hưởng bởi tình trạng xơ gan và không khác nhau giữa Child A và Child B, C. Tất cả nghiên cứu cho thấy sự cần thiết của việc điều trị kháng virus sớm và lâu dài, nhất là ở BNXG để làm giảm hoặc ngăn ngừa các biến chứng của XG.

4.2.3.2. Đáp ứng huyết thanh HBeAg

Vì tỷ lệ bệnh nhân có HBeAg(+) trong nghiên cứu của chúng tôi khá thấp nên chỉ tiến hành phân tích tỷ lệ mất và chuyển đổi huyết thanh HBeAg, chúng tôi không phân tích các đặc điểm khác theo tình trạng HBeAg.

*** Tỷ lệ mất HBeAg theo thời gian điều trị**

HBeAg(+) không chỉ là một chỉ điểm nhân lên của HBV, mà còn là yếu tố nguy cơ cao cho tiến triển đến XG và UTTBG [110]. Chuyển đổi huyết thanh anti HBe(+) tự nhiên đưa đến giảm tải lượng HBV DNA và thoái lui bệnh gan trong đa số trường hợp. Chuyển đổi huyết thanh HBeAg sớm hoặc pha HBeAg(+) ngắn có thể đem lại sự lui bệnh kéo dài, tỷ lệ đảo ngược huyết thanh HBeAg thấp hơn và làm chậm tiến triển của bệnh, thậm chí tăng cơ hội đào thải HBsAg [110]. Lui bệnh bền vững sau khi chuyển đổi huyết thanh HBeAg liên quan đến thoái triển XHG trên kết quả mô học [78].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ mất HBeAg tăng dần theo thời gian điều trị và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Child A và Child B, C tại các thời điểm theo dõi (Bảng 3.21). Điều này cũng được ghi nhận ở các nghiên cứu trong nước [4],[16] và nước ngoài [99],[158],[192]. Tuy nhiên, tỷ lệ mất HBeAg trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trong nước [4],[16] có xu hướng cao hơn các tác giả của nước ngoài có cùng đối tượng nghiên cứu. Sau 1 năm điều trị ETV, tỷ lệ mất HBeAg của chúng tôi là 64%, trong khi đó các nghiên cứu này dao động từ 37,5 - 52,9% [88],[158],[192] và sau 18 tháng của chúng tôi gần 74%, trong khi của Shin SK và cs (2015) sau 2 năm là 37,0% [161] và sau hơn 3 năm chỉ là 46,5% [175].

*** Chuyển đổi huyết thanh anti-HBe(+)**

Theo Bảng 3.22, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh anti HBe(+) cũng tăng dần theo thời gian điều trị và không có sự khác nhau giữa 2 nhóm Child A và Child B, C. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu trong nước như Nguyễn Hoài Phong (2012) [4], nhưng ngược lại Nguyễn Thị Hoài Thương (2015) sau 9 tháng điều trị TDF không ghi

nhận trường hợp nào có chuyển đổi huyết thanh HBeAg [16], có lẽ vì số lượng bệnh nhân có HBeAg(+) trong nghiên cứu này quá ít (7 bệnh nhân). Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh anti HBe(+) của chúng tôi sau 12 và 18 tháng lần lượt là 44 % và 52,2 %. Kết quả này có xu hướng cao hơn so với các nghiên cứu nước ngoài, sau 1 năm dao động từ 16 - 37,5% [157],[158],[192], thậm chí chỉ 38,4% sau 39 tháng điều trị [175].

Qua các kết quả trên cho thấy có sự khác nhau về tỷ lệ mất và chuyển đổi huyết thanh HBeAg có lẽ do khác nhau về cỡ mẫu, giai đoạn bệnh (ở pha muộn của nhiễm HBV mạn thường có tỷ lệ HBeAg(+) thấp), tỷ lệ HBeAg(+) ban đầu, kiểu gen và phân bố kiểu gen của HBV ở các vùng khác nhau,... Tuy nhiên, xu hướng chung là phải điều trị kháng virus lâu dài để cải thiện tỷ lệ mất hoặc chuyển đổi huyết thanh HBeAg. Từ đó có thể làm chậm tiến triển của bệnh và gia tăng cơ hội thoái triển XHG [110].

4.3. KHẢO SÁT SỰ BIẾN ĐỔI VẬN TỐC SÓNG BIẾN DẠNG (SWV), CHỈ SỐ APRI Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN DO HBV ĐIỀU TRỊ BẰNG ENTECAVIR TẠI THỜI ĐIỂM 6, 12 VÀ 18 THÁNG VÀ CÁC YẾU TỐ DỰ BÁO CẢI THIỆN MỨC ĐỘ XƠ HOÁ GAN

4.3.1. Khảo sát sự biến đổi SWV và chỉ số APRI ở bệnh nhân xơ gan do HBV điều trị bằng entecavir tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng

4.3.1.1. Sự biến đổi SWV

Thoái triển XHG thậm chí đảo ngược XG sau khi điều trị kháng virus hiệu quả đã được chứng minh bởi các nghiên cứu từ kết quả sinh thiết gan [35],[125],[155]. Tuy nhiên, có 3 lý do chính mà sinh thiết gan không còn chỉ định rộng rãi để đánh giá và theo dõi mức độ XHG. Trước hết, như đã đề cập sinh thiết gan bộc lộ nhiều nhược điểm vì bản chất là một kỹ thuật xâm nhập nên có thể có những biến chứng nặng, nhất là ở đối tượng BN XG [29]. Lý do thứ 2, xuất phát từ người bệnh, họ thường từ chối sinh thiết gan lặp lại vì nhiều lý do bao gồm thực tế sau một thời gian được điều trị VR bệnh nhân cảm giác khỏe hơn, kết quả xét nghiệm virus âm tính và các enzyme gan giảm nhiều hoặc trở về trong giới hạn bình thường. Cuối cùng, về phía bác sĩ thường cân nhắc vì đây là một thủ thuật xâm nhập mà thực tế kết quả sinh thiết sẽ không làm thay đổi kế hoạch điều trị. Vì những lý do này, về mặt y đức sẽ không phù hợp khi đề xuất một phương pháp

xâm nhập để định lượng sự thành công của điều trị [150]. Vì vậy, các phương pháp đánh giá XHG không xâm lấn là rất cần thiết, sẽ giúp các nhà lâm sàng có thêm bằng chứng để đánh giá hiệu quả của điều trị kháng VR, nhất là cải thiện XHG, từ đó sẽ có chiến lược điều trị và tiên lượng kịp thời [87].

Theo hướng dẫn của EASL-ALEH (2015) khuyến cáo sử dụng các phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập bao gồm các chỉ điểm huyết thanh hoặc TE (Fibroscan) để theo dõi cải thiện XHG ở những bệnh nhân VGBM trong quá trình điều trị kháng VR [53]. So với TE, ARFI là một kỹ thuật còn khá mới nên chưa có nhiều bằng chứng lâm sàng như TE. Tuy nhiên, vai trò của ARFI đã được khẳng định qua các nghiên cứu gần đây cho thấy đây là kỹ thuật có độ chính xác trong chẩn đoán XHG tương đương với TE [60],[61] và đáng tin cậy để theo dõi đáp ứng XHG trong quá trình điều trị kháng VR [6],[66],[166],[98]. Quan trọng hơn, nghiên cứu đã chứng minh SWV có tương quan chặt chẽ với giai đoạn XHG theo Metavir và có giá trị tốt trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể [17],[72] và xơ gan [60],[61],[72].

Kết quả của chúng tôi (Bảng 3.23) cho thấy giá trị SWV TB giảm dần theo thời gian điều trị. Tuy nhiên, sự giảm này chỉ có ý nghĩa ở nhóm Child A nhưng phải mất ít nhất 1 năm điều trị kháng virus ($2,10 \pm 0,39$ m/s so với ban đầu là $2,24 \pm 0,40$ m/s, $p < 0,001$) và sau 18 tháng giảm còn $1,97 \pm 0,41$ m/s. Trong khi đó, ở nhóm Child B, C giảm SWV chưa có ý nghĩa thống kê ngay cả sau 18 tháng điều trị ($2,31 \pm 0,44$ m/s so với $2,52 \pm 0,46$ m/s, $p > 0,05$). Điều này có thể số bệnh nhân Child B, C còn ít và thời gian điều trị chưa đủ dài. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân giảm hơn 1 cấp XHG theo SWV cũng tăng dần theo thời gian điều trị, sau 12 và 18 tháng lần lượt là 27,5% và 43,2%. Nhóm Child A có tỷ lệ cao hơn nhóm Child B, C ($p < 0,05$) (Biểu đồ 3.11). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu Gai XD (2017) [63], Enomoto M(2010) [51]. Tuy nhiên, theo Gai XD và cs cho thấy khi kéo dài điều trị đến 96 tuần thì ngay cả nhóm XGMB vẫn có thể đạt được giảm độ đàn hồi gan có ý nghĩa thống kê so với ban đầu ($p < 0,05$).

Bảng 4.4. Sự thay đổi giá trị độ đàn hồi gan theo thời gian điều trị từ các nghiên cứu

Nghiên cứu/Năm	n	Kỹ thuật đánh giá	Thay đổi độ đàn hồi gan theo thời gian điều trị [X (SD) hoặc trung vị]					
			Ban đầu	6 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng	≥ 36 tháng
Chúng tôi	106	ARFI (m/s)	2,24 (±0,40)	2,19 (±0,39)	2,10 [#] (±0,39)	1,97 [#] (±0,41)	-	-
Su TH 2018 [166]	74 ^a 51 ^b	ARFI (m/s)	1,27 2,15	1,17* 1,97*	1,14* 1,88*	1,14* 1,84*	-	1,11* 1,75*
Wu SD 2017 [181]	71 ^b	ARFI (m/s)	1,72	1,58**	1,58**	1,47**	1,46**	-
Li X 2017 [105]	133 ^b	TE (kPa)	21,59 (±10,25)	15,76 [#] (±9,52)	-	-	-	-
Enomoto M 2010 [51]	50 ^{a,b}	TE (kPa)	11,2 (7-15,2)	-	7,8 ^{\$} (5,1-11,9)	-	-	-
Kim JK 2014 [91]	83 ^{a,b}	TE (kPa)	16,15 (±12,41)	11,26 ± 7,36 [#] (trung bình 411 ± 149,5 ngày)				
Chon YE 2017 [39]	120 ^d	TE (kPa)	14,5	-	9,6	-	9,3	8,6
Tr.V.Huy 2016 [6],[7]	48 ^c	ARFI (m/s)	2,15 (±0,28)	2,16 (±0,23)	1,84 (±0,42)	-	1,8** (±0,22)	-
	92 ^a		1,48 (±0,35)	1,42 (±0,56)	1,20 (±0,33)	-	1,12** (±0,24)	-

^a. VGBM, ^b. XG, ^c XGCB, ^d ≥ F3, * $p < 0,001$, ** $p < 0,05$, [#] $p < 0,001$ và ^{\$} $p < 0,01$ so với ban đầu.

Mặt khác, so với các nghiên cứu khác (Bảng 4.4), mặc dù sử dụng kỹ thuật khác nhau để đánh giá sự thay đổi độ đàn hồi gan trong các nghiên cứu (ARFI, TE), nhưng kết quả đều cho thấy giá trị độ đàn hồi gan giảm dần theo thời gian điều trị. Tuy nhiên, mức độ và thời gian đạt được sự cải thiện XHG còn khác nhau giữa các nghiên cứu. Một số nghiên cứu cho thấy có sự cải thiện XHG khá sớm, chỉ sau 6 tháng điều trị như Li Q (2017) [105] và Su TH (2018)[166]. Ngược lại, theo Trần Văn Huy và cs (2016) cho thấy để đạt được cải thiện XHG cần thời gian điều trị kháng virus ít nhất 2 năm kể cả trong VGBM [6],[7]. Sở dĩ có sự khác nhau về thời

gian đạt được đáp ứng XHG khác nhau giữa các nghiên cứu có thể do khác nhau về cỡ mẫu, mức độ XHG, ngưỡng thay đổi XHG có ý nghĩa và kỹ thuật đánh giá khác nhau,...Ngoài ra, độ đàn hồi gan có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng viêm gan, thông thường trong 24 tuần đầu điều trị kháng virus đa số bệnh nhân đạt được bình thường hóa hoạt độ AST và ALT. Vì vậy, sự giảm có ý nghĩa độ cứng của gan trong thời gian này có thể một phần liên quan đến sự cải thiện tình trạng viêm hơn là cải thiện xơ hóa [146]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi hoạt độ AST và ALT khá thấp (≤ 5 lần GHTBT) nên khả năng ảnh hưởng của tình trạng viêm đối với sự cải thiện mức độ XHG không đáng kể. Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu đa trung tâm của Bota S và cs (2013) [26] cũng như theo khuyến cáo của EASL 2015 [53] cho rằng tình trạng viêm khi ALT < 5 lần GHTBT là rất ít ảnh hưởng đến độ đàn hồi gan. Ngược lại, khi hoạt độ ALT > 10 lần GHTBT sẽ làm tăng độ đàn hồi gan, do vậy không nên đánh giá độ đàn hồi gan trong trường hợp này [53].

Tóm lại, từ những kết quả trên cho thấy việc theo dõi độ đàn hồi gan bằng các kỹ thuật siêu âm đàn hồi nói chung và ARFI nói riêng trong quá trình điều trị kháng virus là hết sức cần thiết. Qua đây cho thấy sự giảm độ cứng hay độ đàn hồi gan sẽ là một thông số tiên đoán không xâm nhập đầy hứa hẹn đối với thoái triển XHG mô học trong quá trình điều trị kháng virus ở bệnh nhân VGBM nói chung.

4.3.1.2. Chỉ số APRI

Đây là chỉ số khá đơn giản, chi phí thấp và dễ áp dụng trong thực tế lâm sàng. Hiện nay, chỉ số APRI được WHO 2015 và APASL 2016 khuyến cáo để chẩn đoán XG với ngưỡng APRI ≥ 2 (AUROC = 0,83) [154],[180]. Gần đây, có một số nghiên cứu sử dụng chỉ số này để đánh giá cải thiện XHG hoặc đáp ứng mô học trong quá trình điều trị kháng virus [106],[144],[169]. Giảm chỉ số APRI có thể tiên đoán đáp ứng mô học ở bệnh nhân VGBM có AUROC là 0,77 (95% CI: 0,69 - 0,86; $p < 0,001$) với Se và Sp lần lượt là 76,2% và 70,2% [169]. Quan trọng hơn, áp dụng chỉ số APRI tránh được nhu cầu sinh thiết gan từ 1/3 đến 2/3 trường hợp [70].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.24) cho thấy giá trị chỉ số APRI giảm khá nhanh ngay thời điểm sau 6 tháng điều trị, từ $3,15 \pm 1,71$ (trung vị 2,41) xuống $1,60 \pm 1,14$ (trung vị 1,22) ($p < 0,001$) và sau đó tiếp tục giảm nhưng chậm

hơn, đến sau 18 tháng còn $1,19 \pm 0,94$ (trung vị 0,87). Ở nhóm Child B, C luôn có giá trị APRI cao hơn so với nhóm Child A tại mỗi thời điểm theo dõi ($p < 0,001$). Kết quả này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Wu X và cs (2019) [184].

Nhiều nghiên cứu cho thấy chỉ số APRI giảm có ý nghĩa theo thời gian điều trị kháng virus như Shin SK và cs (2015) APRI giảm từ $3,6 \pm 4,5$ xuống $1,5 \pm 1,5$ ($p < 0,001$). Trong đó, ở nhóm có đáp ứng virus (dưới ngưỡng phát hiện) APRI giảm từ $3,76 \pm 4,73$ xuống $1,46 \pm 1,49$ và từ $2,65 \pm 2,29$ xuống $1,54 \pm 1,11$ ở nhóm bệnh nhân vẫn còn phát hiện virus sau 2 năm điều trị ETV [161], Sun J và cs (2018) sau 96 tuần điều trị ETV ở bệnh nhân VGBM cho thấy chỉ số APRI giảm từ $1,27 \pm 1,10$ xuống $0,36 \pm 0,15$ [169]. Một nghiên cứu khác của Li Q và cs (2018) đánh giá sự thay đổi các chỉ số XHG (TE, APRI và FIB-4) và sự thay đổi mô học ở bệnh nhân VGBM và XG điều trị ETV 3 năm. Trong đó, chỉ số APRI ở nhóm XG giảm có ý nghĩa so với ban đầu $[0,25 (0,19 - 0,31)]$ so với $0,80 (0,39 - 1,35)$, $p < 0,001$ [106].

Ngoài ra, kết quả chúng tôi cũng ghi nhận một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân giảm từ F4 xuống $\leq$ F3 theo chỉ số APRI tăng dần theo thời gian điều trị. Tỷ lệ này sau 6, 12 và 18 tháng lần lượt là 74%, 78,4% và 86,3% (Biểu đồ 3.12). Theo Trần Thị Khánh Tường và cs (2019) đánh giá đáp ứng XHG theo chỉ số APRI sau 6 tháng điều trị TDF cũng cho thấy tỷ lệ đáp ứng XHG khá cao (46,67%) [19]. Sự giảm nhanh giá trị chỉ số APRI sau 6 tháng điều trị một phần liên quan đến sự bình thường hóa hoạt độ AST và ALT sau 24 tuần đầu điều trị kháng virus ở nhiều bệnh nhân.

Kết quả từ các nghiên cứu trên đây gợi ý rằng chỉ số APRI có ý nghĩa về mặt lâm sàng để đánh giá và theo dõi đáp ứng XHG ở những bệnh nhân đang điều trị kháng virus đường uống. Các bằng chứng này đặc biệt quan trọng cho các nhà lâm sàng ở các nước mà nguồn nhân lực và vật lực còn hạn chế. Đây là lý do mà WHO 2015 khuyến cáo áp dụng chỉ số APRI để đánh giá XHG [180].

4.3.1.3. Tỷ lệ bệnh nhân xơ gan cải thiện mức độ xơ hóa gan

Xơ hoá gan (XHG) là sự hình thành tổ chức mô sẹo do tổn thương nhu mô gan mạn từ các nguyên nhân khác nhau như VGM do HBV và HCV, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD),... hậu quả đưa đến đảo lộn cấu trúc nhu mô gan bình thường. Sự thay thế liên tục và tăng dần tế bào gan bình thường bằng các mô xơ đưa đến XG [38]. Hiện nay nghiên cứu cho thấy XHG là một quá trình động và có thể đảo ngược. Vì vậy, việc đánh giá lâu dài thoái triển/tiến triển của XHG là hết sức cần thiết, giúp

đánh giá mức độ và giai đoạn bệnh, chỉ định điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị và có thể dự phòng các biến chứng của XG [38]. Việc theo dõi hiệu quả điều trị kháng virus nếu chỉ dựa vào hoạt độ ALT và tải lượng HBV DNA có nhiều nhược điểm, nhất là sau khi điều trị một thời gian cả 2 chỉ điểm đều trở về mức cho phép thì khó để tiên lượng và dự báo các nguy cơ của XG. Vì vậy, việc theo dõi cải thiện XHG trong quá trình điều trị là rất quan trọng, giúp các nhà lâm sàng có thêm thông số để đánh giá hiệu quả của điều trị kháng virus và cũng có thể tiên đoán các biến chứng của XG [87].

Tỷ lệ cải thiện mức độ XHG trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.25) tăng dần theo thời gian điều trị. Sau 6, 12 và 18 tháng lần lượt là 9,0%, 25,5% và 40,0%. Nhóm Child A có tỷ lệ cao hơn nhóm Child B, C tại các thời điểm đánh giá. Theo Trần Thị Khánh Tường và cs (2019) đánh giá đáp ứng XHG bằng kết hợp chỉ số APRI và Fibroscan sau 6 tháng điều trị TDF cũng cho thấy tỷ lệ đáp ứng XHG là khá cao (18,6%) [19]. Từ những kết quả này cho thấy việc điều trị kháng virus kéo dài sẽ đem lại cải thiện mức độ XHG, nhất là ở nhóm XG Child A và kể cả nhóm Child B, C (xơ gan mất bù) chúng tôi cũng ghi nhận có 21,4% bệnh nhân có cải thiện XHG. Theo y văn cho rằng XGMB thì không còn khả năng hồi phục tình trạng XHG. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn chưa biết chính xác tiêu chí nào của XGMB là không còn khả năng hồi phục nữa [122]. Vì vậy, chúng ta vẫn lạc quan rằng kể cả những bệnh nhân XGMB nếu được điều trị kịp thời, nhất là ở những giai đoạn mới xuất hiện mất bù thì vẫn có khả năng đảo ngược tình trạng XHG. Tuy nhiên, cần nhiều nghiên cứu trong tương lai ở bệnh nhân XGMB để làm rõ vấn đề này.

Theo bảng 4.5, đa số các nghiên cứu trước đây đánh giá đáp ứng XHG chủ yếu là dựa vào mô học [35],[46],[125],[155],[168],[181]. Tuy nhiên, sinh thiết gan bộc lộ nhiều nhược điểm nên ngày càng có nhiều nghiên cứu theo dõi đáp ứng XHG bằng các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan (ARFI, TE,..) [6],[7],[39],[91]. Nhìn chung để đạt được đáp ứng XHG cần điều trị kháng VR lâu dài, đa số nghiên cứu ít nhất là sau 1 năm [139],[172] và ở nhóm theo dõi bằng mô học có xu hướng có tỷ lệ cao hơn nhóm đánh giá bằng đo độ đàn hồi gan. Nhóm đánh giá bằng mô học (đa số cỡ mẫu nhỏ) có tỷ lệ đáp ứng XHG sau 48 tuần từ 27 - 53% [35],[125],[155], sau 72 tuần (50 - 53%) [168],[181], sau 3 năm (67 - 73%) [46] và sau 5 năm (68 - 100%) [35],[125]. Đối với nhóm đánh giá bằng đo độ đàn hồi gan, sau 48 tuần tỷ lệ đáp ứng XHG là 10,4 - 16,3% [6],[7], 72 tuần (28,3 - 40%) [6],[7],[91] và sau 5 năm (53,4%) [39].

Bảng 4.5. Tỷ lệ cải thiện mức độ XHG theo thời gian điều trị từ một số nghiên cứu

Nghiên cứu/năm	Thuốc	n	Đánh giá XHG	Thoái triển XHG > 1 cấp xơ hóa (%)					
				24 tuần	48 tuần	≥ 72 tuần	2 năm	3 năm	≥ 5 năm
Dienstag 2003 [46]	LAM	30 ^{a,c} 11 ^b	Mô học	-	-	-	-	67 ^a 73 ^b	
Schiff E 2008 [155]	LAM	47 ^{a,c} 57 ^{a,d}	Mô học	-	49 ^a 53 ^a	-	-	-	
Chang 2010 [35]	ETV	10 ^a 4 ^b	Mô học	-	40 ^a 0 ^b	-	-	-	100 ^a 100 ^b
Marcellin 2013 [125]	TDF	133 ^a 96 ^b	Mô học	-	27 ^a	-	-	-	68 ^a 74 ^b
Sun Y 2017 [168]	ETV	71 ^e	Mô học	-	-	53 ^e	-	-	-
Wu SD 2017 [181]	ETV	4 ^b	Mô học	-	-	50 ^b	-		
Chon YE 2017 [39]	ETV/ LAM	120 ^a	ARFI	-	-	-	-	-	53,4
Kim JK 2014 [91]	NA	30 ^b	TE (kPa)	12/30 (40%) trung bình 411 ± 149,5 ngày					
Tr.V.Huy 2016 [6],[7]	TDF ETV	48 ^b 92 ^e	ARFI	2,1 ^b 2,2 ^e	10,4 ^b 16,3 ^e	-	31,2 ^b 28,3 ^e	-	-
Tr.T.K. Tường 2019 [19]	TDF	40 ^e	APRI TE TE/APRI	47,5 15 10	-	-	-	-	-
Chúng tôi	ETV	106 ^b	ARFI/ APRI	9,0 ^b	25,5 ^b	40,0 ^b	-	-	-
<i>a XHG tiến triển hoặc XG. b Xơ gan. c HBeAg(+). d HBeAg(-), e.Viêm gan mạn</i>									

Như vậy, kết quả từ những nghiên cứu có thể khẳng định rằng XHG và thậm chí XG cũng có thể được đảo ngược hoặc cải thiện một cách rõ rệt khi điều trị kháng virus hiệu quả, tuy nhiên đòi hỏi phải điều trị lâu dài là rất cần thiết. Điều này một lần nữa được khẳng định trong nghiên cứu của Schiff ER và cs (2011) cho thấy khi điều trị LAM và ETV ở bệnh nhân VGBM sau 1 năm đạt được cải thiện XHG lần lượt là 35 - 38% và 36 - 39% và tỷ lệ này cao hơn nhiều sau 3 năm điều trị ETV, có thể đến 57 - 100% bệnh nhân [156].

Về cơ chế bệnh sinh, sự cải thiện XHG thậm chí XG là kết quả của nhiều sự thay đổi sau khi đạt được ức chế virus bền vững bằng các thuốc kháng virus đường uống NA, bao gồm giảm lượng acid hyaluronic [94],[139], thậm chí có thể khôi phục chức năng của các tế bào T đặc hiệu HBV và điều chỉnh hệ miễn dịch cũng đóng một vai trò quan trọng trong thoái triển XHG [175], thoái triển vách xơ hóa bởi các enzyme metalloprotease. Đồng thời, các tế bào hình sao gan (HSC) đã bị hoạt hóa sẽ được đảo ngược thành kiểu hình không hoạt động hoặc chết theo chương trình (apoptosis). Các metalloprotease có thể tiêu hủy hầu hết các thành phần của ECM. Tuy nhiên, sự hiện diện đáng kể những collagen liên kết ngang hoặc sự tích tụ của các sợi đàn hồi, cả hai đều là dấu hiệu của xơ hóa đã lâu nên có thể gây khó khăn cho quá trình tiêu hủy xơ bởi các enzyme. Do đó, XG mới xuất hiện dễ hơn XG đã lâu [22].

Về đánh giá XHG, hầu hết các kết quả nghiên cứu cũng như các hướng dẫn hiện nay đều khuyến cáo phối hợp 2 phương pháp không xâm nhập để tăng độ chính xác trong đánh giá XHG [8],[17],[53]. Theo nghiên cứu của Trần Thị Khánh Tường (2015) khi phối hợp ARFI và APRI làm tăng độ đặc hiệu (100%) và PPV (100%) đối với xơ hóa đáng kể và lần lượt là 98,3% và 92,3% đối với xơ hóa nặng [17].

4.3.2. Các yếu tố dự báo cải thiện mức độ xơ hóa gan sau 18 tháng điều trị

Mức độ cải thiện XHG phụ thuộc vào giai đoạn XHG. Ngoài ra, còn bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác. Cho đến nay đã có nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước tìm hiểu các yếu tố ban đầu hoặc sự thay đổi của chúng trong quá trình điều trị kháng virus liên quan gì đến sự thay đổi độ cứng của gan hay không?. Các yếu tố này thường bao gồm tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể (BMI), các chỉ điểm về sinh học và virus như hoạt độ AST, ALT, nồng độ albumin và bilirubin TP, tỷ prothrombin, HBeAg, tải lượng HBV DNA. Tuy nhiên, kết quả vẫn chưa thống nhất trong các nghiên cứu. Hơn nữa, đa số là các nghiên cứu cắt ngang mà chưa có nhiều nghiên cứu tìm hiểu các mối liên quan này trong quá trình điều trị.

Theo bảng 3.26, chúng tôi đưa vào 12 yếu tố ban đầu gồm lâm sàng và cận lâm sàng để phân tích tìm mối liên quan đến cải thiện mức độ XHG. Chúng tôi không phân chia nhóm ngẫu nhiên mà dựa vào điểm cắt tối ưu cho mỗi yếu tố dựa trên phân tích đường cong ROC.

- Mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ban đầu liên quan đến cải thiện mức độ XHG: Theo bảng 3.27, khi phân tích đơn biến chúng tôi ghi

nhận có 9/12 yếu tố có liên quan có ý nghĩa thống kê với cải thiện mức độ XHG (SWV và APRI giảm từ F4 xuống $\leq$ F3). Các yếu tố này bao gồm nhóm có hoạt độ AST ($p < 0,001$), ALT ($p = 0,001$), nồng độ albumin ($p < 0,01$), tải lượng HBV DNA ($p < 0,01$), số lượng tiểu cầu ($p < 0,001$) ban đầu cao hơn, Child A ($p < 0,05$) và INR ($p < 0,01$), chỉ số APRI ($p < 0,01$), SWV ($p < 0,001$) ban đầu thấp hơn. Trong khi tuổi là một trong những yếu tố liên quan đến cải thiện XHG [6] nhưng kết quả của chúng tôi giữa 2 nhóm ≤ 41 và > 41 tuổi chưa có sự khác biệt về cải thiện mức độ XHG, có thể do số bệnh nhân < 41 tuổi còn ít.

Kết quả từ các nghiên cứu khác phân tích đơn biến mối liên quan giữa các yếu tố ban đầu với cải thiện XHG sau điều trị cũng còn thay đổi nhiều. Theo Yo IK và cs (2015) cũng phân tích đa số các yếu tố ban đầu như chúng tôi nhưng chỉ có độ cứng của gan là yếu tố duy nhất liên quan đến cải thiện XHG sau điều trị [191]. Trong khi đó, theo Kuo YH và cs (2014) khi phân tích đơn biến cho thấy có khá nhiều yếu tố liên quan đến giảm độ cứng của gan sau điều trị. Các yếu tố này bao gồm hoạt độ AST ($p < 0,001$), ALT ($p = 0,06$) ban đầu > 40 U/L, AFP > 15 ng/mL ($p < 0,001$), bị đái tháo đường phối hợp ($p = 0,003$) và độ cứng gan ban đầu ($p < 0,001$) [94]. Ngoài ra, một số nghiên cứu khác cho thấy hoạt độ AST, ALT và tải lượng HBV DNA ban đầu cao là những yếu tố thường liên quan đến cải thiện XHG sau điều trị. Theo Wang JL (2015) đánh giá cải thiện XHG mô học cũng cho thấy hoạt độ AST và tải lượng HBV DNA ban đầu cao liên quan đến cải thiện XHG sau khi điều trị lâu dài với các NA [175]. Tương tự, tải lượng HBV DNA ban đầu cao liên quan đến giảm có ý nghĩa độ cứng của gan sau khi điều trị cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Kim MN và cs (2014) [92] và Li X và cs (2017) [105]. Theo Pons M và cs (2017) ở những bệnh nhân có hoạt độ ALT ban đầu ≥ 2 lần GHTBT sẽ làm giảm độ cứng của gan nhiều hơn sau điều trị so với nhóm có hoạt độ ALT < 2 lần GHTBT (-5,7 kPa so với -1,6 kPa) [146].

- Các yếu tố trước điều trị dự báo cải thiện mức độ xơ hóa gan:

Bên cạnh hiệu quả đáp ứng về sinh hoá và virus đã được khẳng định, việc điều trị kháng virus có thể đem lại cải thiện về mức độ XHG. Từ đó, giảm được các biến chứng của XG. Tuy nhiên, để đạt được đáp ứng XHG, nhất là ở giai đoạn XG thì đòi hỏi thời gian điều trị kháng virus phải lâu dài và cũng chỉ đạt được ở một số bệnh nhân nhất định [6]. Vì vậy, việc tìm ra các yếu tố dự báo cải thiện XHG là rất quan

trọng và cần thiết, giúp bác sĩ lâm sàng có thêm bằng chứng để giải thích cho người bệnh an tâm hơn trong quá trình điều trị. Vậy câu hỏi đặt ra là yếu tố nào có thể giúp dự báo cải thiện mức độ XHG khi điều trị lâu dài. Để trả lời cho vấn đề này chúng tôi tiếp tục phân tích hồi quy logistic đa biến đồng thời các yếu tố liên quan có ý nghĩa với cải thiện mức độ XHG sau điều trị (Bảng 3.27). Kết quả có 4 yếu tố độc lập ban đầu dự báo cải thiện mức độ XHG sau 18 tháng điều trị (Bảng 3.28), bao gồm nồng độ albumin $> 32,4$ g/L (OR 6,33; 95% CI 1,11 - 35,98; $p < 0,05$), tải lượng HBV DNA > 14.137 IU/mL (OR 8,12; 95% CI 1,79 - 36,84; $p < 0,01$), điểm Child-Pugh ≤ 6 điểm (OR 14,70; 95% CI 1,54 - 140,75; $p < 0,05$) và SWV $\leq 1,98$ m/s (OR 5,37; 95% CI 1,49 - 19,32; $p < 0,01$). Trong đó:

+ **Nồng độ albumin huyết thanh:** Gan là cơ quan duy nhất tổng hợp albumin huyết thanh và giảm nồng độ albumin huyết thanh là hậu quả của XHG. Khi XHG càng nặng đưa đến giảm nồng độ albumin huyết thanh càng nặng [134]. Nồng độ albumin huyết thanh có mối tương quan nghịch với độ cứng của gan [12],[139] hay với giai đoạn XHG [17]. Vì vậy, đây là chỉ điểm gián tiếp rất quan trọng để đánh giá chức năng gan. Kết quả của chúng tôi cho thấy khi nồng độ albumin máu ban đầu còn cao ($> 32,4$ g/L) có thể phản ánh gián tiếp mức độ XHG chưa trầm trọng nên khả năng cải thiện XHG sau khi điều trị kháng virus cao gấp 6,33 lần so với nhóm có albumin $\leq 32,4$ g/L ($p < 0,05$). Hơn nữa, khi phân tích xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn 18 tháng (Biểu đồ 3.13) cũng cho thấy giảm đáng kể lần lượt là 49,2% so với 81,3% ($p < 0,01$).

+ **Tải lượng HBV DNA huyết thanh:** Đây là một chỉ điểm nhân lên của HBV nhưng thường mức độ XHG ít phụ thuộc vào tải lượng HBV DNA, bằng chứng cho thấy trong pha dung nạp miễn dịch tải lượng HBV DNA có thể rất cao ($> 10^6$ copies/mL) nhưng hầu như không có tình trạng xơ hóa. Ngược lại, khi xảy ra đáp ứng miễn dịch sẽ gây ra tình trạng viêm và đưa đến gây xơ hóa. Vì vậy, điều trị ức chế virus hiệu quả sẽ làm giảm đáp ứng miễn dịch, giảm viêm; từ đó đem lại sự thoái triển XHG và XG [31]. Hơn nữa, sự nhân lên của HBV nhờ vào tế bào gan. Vì vậy, khi gan bị xơ hoá nặng có thể làm giảm tải lượng virus [40]. Ngược lại, khi tải lượng HBV DNA cao có thể phản ánh gián tiếp tình trạng XHG chưa trầm trọng nên khả năng cải thiện mức độ XHG càng cao sau khi điều trị kháng virus hiệu quả. Kết quả chúng tôi cho thấy khi tải lượng HBV DNA trước điều trị > 14.137 IU/mL thì khả năng cải thiện mức độ XHG cao gấp 8,12 lần so với nhóm còn lại ($p < 0,01$). Kết quả

này cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu khác như Diktas H và cs (2016) chứng minh rằng tải lượng HBV DNA là một yếu dự báo độc lập với chỉ số hoạt động viêm gan (HAI) và XHG ở những bệnh nhân có HBeAg(-) [47], theo Sun và cs (2018) phân tích đa biến cũng cho thấy tải lượng HBV DNA (OR 1,44; 95% CI, 1,22 - 1,85; $p = 0,04$) và điểm METAVIR ban đầu cao là các yếu tố độc lập dự báo đáp ứng mô học [169]. Hơn nữa, theo Biểu đồ 3.14 cho thấy xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn 18 tháng ở nhóm có HBV DNA > 14.137 IU/mL giảm đáng kể so với nhóm còn lại (50,8 % so với 80,0 %, $p < 0,01$).

+ **Điểm Child-Pugh:** ≤ 6 điểm tương ứng với Child A, tức là XGCB và thường gặp ở những bệnh nhân mới xuất hiện XG gần đây, do đó khả năng cải thiện XHG sẽ tốt hơn nhiều so với nhóm Child B, C. Trong nghiên cứu của chúng tôi khả năng cải thiện mức độ XHG cao gấp 14,7 lần so với nhóm còn lại hay xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn 18 tháng điều trị ở nhóm Child-Pugh ≤ 6 điểm thấp hơn nhiều so với nhóm còn lại (52,9% so với 77,8 %, $p < 0,05$) (Biểu đồ 3.15).

+ **Vận tốc sóng biến dạng SWV:** SWV phản ánh độ cứng của gan, SWV càng cao thì độ cứng của gan càng cao, tương ứng với độ XHG càng nặng. Kết quả của chúng tôi cho thấy khi SWV ban đầu $\leq 1,98$ m/s thì dự báo sẽ đạt được cải thiện XHG cao gấp 5,37 lần sau 18 tháng điều trị so với nhóm còn lại ($p < 0,05$), tương tự xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn 18 tháng lần lượt là 38,5% và 75 % ($p < 0,001$) (Biểu đồ 3.16). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác. Theo Trần Văn Huy và cs (2016) đánh giá đáp ứng XHG trên đối tượng XGCB do HBV điều trị TDF cũng cho thấy khi SWV < 2 m/s là yếu tố dự báo cải thiện XHG sau 2 năm điều trị [7], Chon YE và cs (2017) cho thấy yếu tố duy nhất để tiên đoán sự cải thiện XHG là độ cứng của gan ban đầu, với ngưỡng tối ưu là ≤ 12 kPa sẽ đạt được cải thiện XHG 5 năm cao gấp 2,8 lần so với những bệnh nhân có độ cứng gan cao (> 12 kPa) khi điều trị bằng các NA [39]. Tương tự, Rinaldi L và cs (2018) phân tích hồi quy đa biến logistic cũng cho thấy độ cứng gan ban đầu là yếu tố độc lập duy nhất liên quan đến sự thay đổi độ cứng của gan (OR 2,855; 95% CI. 1,456 - 5,788; $p = 0,007$) [150]. Do vậy, để đạt được đáp ứng XHG cần xem xét điều trị kháng virus sớm ngay cả khi tải lượng HBV DNA thấp và AST hoặc ALT < 2 lần GHTBT ở BNXG, khi mà độ cứng của gan chưa quá cao và tức là XHG mới xuất hiện thì khả năng cải thiện mức độ xơ hóa sẽ cao hơn nhiều [39].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đáp ứng lâm sàng, sinh hóa, virus và mức độ xơ hóa gan ở 106 bệnh nhân xơ gan do HBV điều trị bằng entecavir 18 tháng, chúng tôi có các kết luận như sau:

1. Đánh giá đáp ứng về lâm sàng, sinh hóa và virus ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị bằng entecavir tại thời điểm 3, 6, 12 và 18 tháng.

1.1. Đáp ứng về lâm sàng

- Các triệu chứng lâm sàng cải thiện sau 3, 6, 12 và 18 tháng điều trị. Sau 18 tháng: mệt mỏi (giảm từ 96,2% xuống 10,5%), chán ăn (từ 90,6% xuống 1,1%), vàng da, mắt (từ 41,5% xuống 10,5 %).

- Điểm Child-Pugh TB giảm có ý nghĩa sau 3, 6, 12 và 18 tháng điều trị. Sau 18 tháng là $5,60 \pm 1,10$ điểm so với ban đầu $6,41 \pm 1,65$ điểm ($p < 0,001$).

- Độ giãn tĩnh mạch thực quản đa số ổn định (64,8%) hoặc giảm độ (25,3%). Có 9,9 % tăng độ GTMTQ và chủ yếu ở nhóm Child B, C ($p < 0,05$).

- Tỷ lệ các biến chứng của xơ gan: Mất bù gan chiếm 6,6%, tử vong 2,8%, UTTBG 5,7% (đa số ở nhóm Child B, C) và bùng phát virus 1,9 %.

1.2. Đáp ứng về sinh hóa

- Hoạt độ AST và ALT giảm dần sau điều trị và gần như trở về mức bình thường sau 6 tháng, lần lượt là $42,94 \pm 16,67$ U/L và $35,48 \pm 12,54$ U/L, 18 tháng là $34,81 \pm 12,19$ và $30,77 \pm 13,16$ U/L so với ban đầu là $87,82 \pm 28,44$ U/L và $64,62 \pm 24,34$ U/L ($p < 0,001$). Tỷ lệ bình thường hóa AST và ALT sau 3, 6, 12 và 18 tháng lần lượt là (22,2%, 56,0%, 66,7% và 75,8%) và (31,3%, 69,0%, 80,4% và 85,3%). Nhóm Child A có tỷ lệ cao hơn so với nhóm Child B, C ($p < 0,05$).

- Cải thiện nồng độ albumin và bilirubin TP huyết thanh sau 3, 6, 12 và 18 tháng điều trị so với ban đầu. Sau 18 tháng lần lượt là $37,96 \pm 6,26$ g/L so với $33,69 \pm 6,27$ g/L ($p < 0,001$) và $15,59 \pm 10,88$ $\mu\text{mol/L}$ so với $27,09 \pm 18,55$ $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$). Xơ gan Child A cải thiện nồng độ albumin và bilirubin sớm hơn Child B, C.

1.3. Đáp ứng về virus

- Tải lượng HBV DNA giảm đáng kể sau 3, 6, 12 và 18 tháng điều trị, với tỷ lệ bệnh nhân có tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện lần lượt là 10,1%, 37,0%, 76,5% và 93,7% và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Child A và Child B, C.

- Tỷ lệ mất HBeAg và chuyển đổi huyết thanh anti HBe(+) khá cao và tăng dần sau 3, 6, 12 và 18 tháng điều trị, lần lượt là (13,6% và 9,1%), (44,0% và 28%), (64,0% và 44,0%) và (76,2% và 52,4%). Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm xơ gan Child A và Child B, C.

2. Khảo sát sự biến đổi SWV, chỉ số APRI ở bệnh nhân XG do HBV điều trị bằng entecavir tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng và xác định các yếu tố dự báo cải thiện mức độ xơ hoá gan sau 18 tháng

2.1. Sự biến đổi SWV và chỉ số APRI

- SWV giảm dần theo thời gian điều trị nhưng phải mất ít nhất 12 tháng sự giảm mới có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). SWV TB ban đầu là $2,24 \pm 0,40$ m/s, sau 6, 12 và 18 tháng lần lượt là $2,19 \pm 0,39$ m/s; $2,10 \pm 0,39$ m/s và $1,97 \pm 0,41$ m/s. Sự giảm SWV chưa có ý nghĩa ở nhóm Child B, C sau 18 tháng điều trị ($p > 0,05$).

- Chỉ số APRI giảm đáng kể sau 6 tháng điều trị ($p < 0,001$), ban đầu là $3,15 \pm 1,71$; sau 6, 12 và 18 tháng lần lượt là $1,60 \pm 1,14$; $1,47 \pm 1,14$ và $1,19 \pm 0,94$. Mức giảm có ý nghĩa ($p < 0,001$) ở cả 2 nhóm Child A và Child B, C so với ban đầu.

- Tỷ lệ bệnh nhân đạt cải thiện mức độ XHG tăng dần theo thời gian điều trị. Sau 6, 12 và 18 tháng lần lượt là 9,0%, 25,5 % và 40,0%. Xơ gan Child A có tỷ lệ cao hơn so với Child B, C ($p < 0,01$).

2.2. Các yếu tố dự báo cải thiện mức độ xơ hoá gan sau 18 tháng điều trị

Có 4 yếu tố độc lập trước điều trị dự báo cải thiện mức độ XHG sau 18 tháng điều trị, bao gồm: nồng độ albumin $> 32,4$ g/l (OR 6,33; 95% CI 1,11 - 35,98; $p < 0,05$), tải lượng HBV DNA > 14.137 IU/mL (OR 8,12; 95% CI 1,79 - 36,84; $p < 0,01$), điểm Child-Pugh ≤ 6 điểm (OR 14,70; 95% CI 1,54 - 140,75; $p < 0,05$) và SWV $\leq 1,98$ m/s (OR 5,37; 95% CI 1,49 - 19,32; $p < 0,01$) so với nhóm còn lại tương ứng.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu này chúng tôi có kiến nghị như sau:

- Nên điều trị entecavir sớm ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B, nhất là ở giai đoạn xơ gan còn bù để đạt được cải thiện xơ hóa gan bên cạnh đáp ứng về sinh hóa và virus.
- Khuyến cáo sử dụng thường quy đánh giá xơ hóa gan bằng phối hợp kỹ thuật ARFI và chỉ số APRI để đánh giá và theo dõi đáp ứng điều trị kháng virus bên cạnh theo dõi các chỉ điểm sinh hóa và virus cổ điển.
- Cần nhiều nghiên cứu có qui mô lớn hơn, theo dõi thời gian dài hơn, nhất là xác định các yếu tố dự báo đáp ứng xơ hóa gan. Ngoài ra, cũng cần những nghiên cứu về điều trị phối hợp thuốc kháng virus với các thuốc khác (như thuốc kháng xơ hóa) có thể làm tăng cơ hội cải thiện mức độ xơ hóa gan.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ

1. Đoàn Hiếu Trung, Trần Xuân Chương (2018), “Nghiên cứu đáp ứng xơ hóa gan ở bệnh nhân xơ gan còn bù do virus viêm gan B điều trị bằng entecavir”, Tạp chí Y Dược học - Trường Đại Học Y Dược Huế; 8(6), tr. 203 - 209.
2. Đoàn Hiếu Trung, Trần Xuân Chương (2019), “Nghiên cứu một số yếu tố dự báo đáp ứng xơ hóa gan ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị bằng entecavir”, Tạp chí khoa học Tiêu hóa Việt Nam; 9(57), tr. 3529 - 3538.
3. Đoàn Hiếu Trung, Trần Xuân Chương (2019), “Nghiên cứu đáp ứng về lâm sàng, sinh hóa và virus ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị bằng entecavir”, Tạp chí Y Dược học - Trường Đại Học Y Dược Huế; 9(6+7), tr.113 - 121.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2014), “Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành sinh hóa”, Ban hành kèm theo Quyết định số: 320 /QĐ-BYT ngày 23 tháng 1 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
2. Bộ Y Tế (2019), “*Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan virus B*”, Ban hành kèm theo Quyết định số: 3310/QĐ-BYT ngày 29 tháng 7 năm 2019 của Bộ trưởng Bộ Y tế), tr. 1 - 12.
3. Trần Phạm Chí (2014), “Nghiên cứu hiệu quả thắt giãn tĩnh mạch thực quản kết hợp propranolol trong dự phòng xuất huyết tái phát và tác động lên bệnh dạ dày tăng áp cửa do xơ gan”, Luận án tiến sĩ Y học, Đại Học Huế -Trường Đại học Y Dược.
4. Trần Văn Huy, Nguyễn Hoài Phong (2012), “Nghiên cứu hiệu quả của lamivudine trên bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B”, *Tạp chí Y Dược Học-Trường Đại học Y Dược Huế*, số 8, tr. 107-113.
5. Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Thuận, Ngô Viết Quỳnh Trâm (2012), “Nghiên cứu HBV-DNA định lượng và HBeAg ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B”, *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, số 10, tr. 38 - 45.
6. Trần Văn Huy, Nguyễn Phước Bảo Quân (2016), “Nghiên cứu đáp ứng xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động điều trị bằng entecavir”, *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, số 6(3), tr. 15-19.
7. Trần Văn Huy, Nguyễn Phước Bảo Quân (2016), “Nghiên cứu đáp ứng về sinh hóa, virus và xơ hóa gan ở bệnh nhân xơ gan còn bù do virus viêm gan B điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarate”, *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, số 6(4), tr. 14 -18.
8. Trần Văn Huy (2017), “Xét nghiệm và thăm dò cận lâm sàng gan mật”, *Giáo trình sau đại học Bệnh học gan mật tụy*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 175 - 184.
9. Phạm Minh Khoa, Đặng Văn Chính (2013), “Tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B và các yếu tố liên quan ở người trên 18 tuổi tại quận 12 thành phố Hồ Chí Minh”, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, số 18(6), tr. 616 - 621.

10. Thái Thị Thùy Linh (2013), "Nghiên cứu chỉ số APRI ở bệnh nhân viêm gan mạn do vi rút viêm gan B", Luận văn thạc sĩ của bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược Huế.
11. Ngô Viết Lộc, Đinh Thanh Huệ (2010), "Nghiên cứu tình hình nhiễm virus viêm gan B ở người từ 6 tuổi trở lên tại tỉnh Thừa Thiên Huế", *Y học thực hành*, số 10, tr. 121-124.
12. Ngô Quốc Phong (2018), "Nghiên cứu trị số của ARFI và APRI ở các bệnh nhân viêm gan mạn và xơ gan do virus viêm gan B", Luận án Bác sĩ chuyên khoa II, Đại Học Huế -Trường Đại học Y Dược.
13. Lê Trung Thi, Nguyễn Minh Trí và Châu Hữu Hầu (2011), "Tương quan giữa tốc độ sóng biến dạng của siêu âm Acuson S2000 với các xét nghiệm không xâm nhập thông thường", *Kỷ yếu Hội nghị Khoa học bệnh viện An Giang*, tr. 151-156.
14. Nguyễn Văn Mùi, Hoàng Vũ Hùng (2010), "Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị của Toflovir (Tenofovir) ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính hoạt động", *Tạp chí Y Dược Quân sự*, số 5, tr. 16 - 21.
15. Nguyễn Viết Thịnh (2012), "Nghiên cứu đáp ứng sinh hóa, virus và độ đàn hồi gan ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn sau 12 tháng điều trị Entecavir", Luận án chuyên khoa II, Trường ĐH Y Dược Huế.
16. Nguyễn Thị Huyền Thương (2015), "Nghiên cứu hiệu quả của tenofovir trên bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B", *Luận văn thạc sĩ của Bác sĩ Nội trú*, Trường ĐH Y Dược Huế.
17. Trần Thị Khánh Tường (2015), "Nghiên cứu giá trị chẩn đoán xơ hóa gan bằng phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI ở các bệnh nhân viêm gan mạn", *Luận án tiến sĩ y học*, Trường ĐH Y Dược Huế.
18. Trần Thị Khánh Tường (2018), *Đánh giá xơ hóa gan từ lý thuyết đến thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 68 - 87, 115 - 137.
19. Trần Thị Khánh Tường (2019), "Hiệu quả của Tenofovir Disoproxil Fumarate trên xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan B mạn", *Hội Gan Mật Việt Nam*. <http://vasld.com.vn>, tr. 1 -7.

TIẾNG ANH

20. Asselah T, Bièche I, Sabbagh A, et al (2009), "Gene expression and hepatitis C virus infection", *Gut*, 58, pp.846 - 858.
21. Basu PP, & Brown Jr RS (2012), "Entecavir for treatment of chronic hepatitis B: A clinical update for the treatment of patients with decompensated cirrhosis", *Open Journal of Internal Medicine* 2, pp. 53 - 61.
22. Bedossa Pierre (2015), "Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why?", *Liver Int.*, 35(1), pp. 78 - 81.
23. Bi J, Zheng Zhang Z, Qin E, Hou J, Liu S, Liu Z et al (2017), "Nucleoside analogs treatment delay the onset of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related cirrhosis", *Oncotarget*, 8(57), pp. 96725 - 96731.
24. Bömmel van F and Berg T (2013), "Treatment of HBV related cirrhosis", *Liver International*, pp. 176 - 181.
25. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila et al (2012), "Intra-and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography-preliminary results", *Ultrasound Med Biol*, 38, pp.1103 - 1108.
26. Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H et al (2013), "The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: a retrospective multicentre study", *Dig Liver Dis*, 45, pp. 762 - 768.
27. Bota S, Herkner H, Sporea I, et al (2013), "Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis", *Liver Int*, 33, pp.1138 - 1147.
28. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, et al (2015), "How useful are ARFI elastography cut-off values proposed by meta-analysis for predicting the significant fibrosis and compensated liver cirrhosis?", *Medical ultrasonography*, 17(2), pp. 200 - 205.
29. Bravo A.A, Sheth SG, and Chopra S (2001), "Liver biopsy", *N Engl J Med*, 344 (7), pp. 495 - 500.
30. Bristol-Myers Squibb Company (2005), "BARACLUDE® (entecavir) Tablets for Oral Use & Oral Solution. U.S. Full Prescribing Information", pp.1 - 38.

31. Brown A, Goodman Z (2012), "Hepatitis B-associated fibrosis and fibrosis/cirrhosis regression with nucleoside and nucleotide analogs", *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 6, pp.187 - 198.
32. Calvaruso V, Craxì A (2011), "Fibrosis in chronic viral hepatitis", *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 25(2), pp. 219 - 30.
33. Calvaruso V, & Craxì A (2014), "Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible?", *Liver International*, 34(s1), pp. 85 - 90.
34. Castera L (2014), "Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable?", *Liver International*, pp. 91 - 96.
35. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH et al (2010), "Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B", *Hepatology*, 52(3), pp. 886 - 93.
36. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF (2002), "Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection", *Gastroenterology*, 123, pp.1084 - 1089.
37. Chen YC, Chu CM, Yeh C.T, & Liaw Y F (2007), "Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long-term follow-up study", *Hepatology international*, 1(1), pp. 267 - 273.
38. Cheng JY-K, Wong GL-H (2017), "Advances in the diagnosis and treatment of liver fibrosis", *Hepatoma Res*, 3, pp. 156 - 69.
39. Chon YE, Park JP, Myoung S-M, Jung KS, Kim BK, et al (2017), "Improvement of liver fibrosis after long-term antiviral therapy assessed by Fibroscan in chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis", *Am J Gastroenterol*, 112(6), pp. 882 - 891.
40. Chu CM, Liaw YF (2006), "Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment", *In Seminars in liver disease*, 26(2), pp. 142 - 152.
41. Chung GE, Lee JH, Kim YJ (2014), "Does antiviral therapy reduce complications of cirrhosis?", *World J Gastroenterol*, 20, pp. 7306 - 7311.

42. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals Get al (2012), “ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study”, *J Hepatol*, 57, pp. 281 - 287.
43. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L et al (2018), “Clinical states of cirrhosis and competing risks”, *J Hepatol*, 68(3), pp. 563 - 576.
44. Desmet VJ, Roskams T (2004), “Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth”, *Journal of Hepatology*, 40, pp. 860 - 867.
45. De Robertis R, D'Onofrio M, Demozzi E, Crosara S, et al (2014), “Noninvasive diagnosis of cirrhosis: A review of different imaging modalities”, *World journal of gastroenterology*, 20(23), pp. 7231 - 7241.
46. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al (2003), “Histological outcome during long-term lamivudine therapy”, *Gastroenterology*, 124, pp.105 - 117.
47. Diktas H, Karacaer Z, Özturk II, Cicek H (2016), “Comparison of relationship between histopathological, serological and biochemical parameters in patients with chronic hepatitis B infection”, *Postgrad Med J*, 92, pp.693 - 696.
48. Du M, Zhang S, Xiao L, Xu Y, Liu P, et al (2016), “The relationship between serum bilirubin and elevated fibrotic indices among HBV carriers: A cross-sectional study of a Chinese population”, *Int. J. Mol. Sci*, 17(12), pp. 1 - 12.
49. El Lehleh AM, Hosam El Din M. Seleem, Mona M. Abdelmaksoud (2018), “Liver stiffness measurement by broscan for predicting esophageal varices in patients with chronic liver diseases”, *Menou a Med J*, 3, pp. 594 - 599.
50. Elorz M, Benito A, Garcia del Barrio L, Cano D, et al (2013), “Acoustic radiation force impulse (ARFI): a review of anuseful technique to assess liver stiffness”, *European Journal of Radiology*; www.myESR.org.
51. Enomoto M, Mori M, Ogawa T, Fujii H, Kobayashi S et al (2010), “Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: Regression of liver stiffness during entecavir therapy”, *Hepatol Res.*, 40(9), pp. 853 - 861.
52. Ersoy MA, Yilmaz FG (2019), “Evaluation of fibrosis using a non-invasive, fast, reliable method in chronic hepatitis cases: ARFI (acoustic radiation force impulse) elastography”, *Acta Medica Mediterranea*, 35, pp. 137 - 142.

53. European Association for the study of liver (2015), “EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis”, *Journal of Hepatology*, 6, pp. 237 - 264.
54. European Association for the study of liver (2017), “EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection”, *J Hepatol*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>, pp.370 - 398.
55. European Association for the study of liver (2018), “EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis”, *J Hepatol*, pp. 1 - 55.
56. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al (2002), “Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients”, *Am J Gastroenterol*, 9, pp. 2886 - 2895.
57. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F (2004), “Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors”, *Gastroenterology*, 127, pp. S35 - S50.
58. Fierbinteanu-Braticevici C, Andronescu D, Usvat Ret al (2009), “Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis”, *World J Gastroenterol*, 15(44), pp. 5525 - 5532.
59. Friedman S.L (2000), “Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury”, *The journal of biological chemistry*, 275(4), pp. 2247 - 2250.
60. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, et al (2009), “Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography”, *Radiology*, 252(2), pp. 595 - 604.
61. Friedrich-Rust M, Buggisch P, de Knegt RJ et al (2012), “Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B”, *J Viral Hepat*, 20, pp. 240 - 247.
62. Fung J, Lai CL, But D, Wong D, Cheung TK, Yuen MF (2008), “Prevalence of fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: implications for treatment and management”, *Am J Gastroenterol*, 103(6), pp.1421- 6.

63. Gai X-D and Wu W-F (2017), "Effect of entecavir in the treatment of patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis", *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14, pp. 3908 - 3914.
64. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al (2017), "Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 Practice guidance by the American association for the study of liver diseases", *Hepatology*, 65(1), pp. 310 - 335.
65. Goertz RS, Sturm J, Pfeifer L, Wildner D, et al (2013), "ARFI cut-off values and significance of standard deviation for liver fibrosis staging in patients with chronic liver disease", *Ann Hepatol*, 12(6), pp. 935 - 941.
66. Goertz RS, Sturm J, Zopf S, Wildner D, Neurath MF, et al (2014), "Outcome analysis of liver stiffness by ARFI (acoustic radiation force impulse) elastometry in patients with chronic viral hepatitis B and C", *Clin Radiol.*, 69(3), pp. 275 - 279.
67. Goyal S.K et al (2015), "Prolonged use of tenofovir and entecavir in hepatitis B virus-related cirrhosis", *Indian J Gastroenterol*, pp. 1 - 6.
68. Grgurevic I, Cikara I, Horvat J, Lukic I.K et al (2011), "Noninvasive assessment of liver fibrosis with acoustic radiation force impulse imaging: Increased liver and splenic stiffness in patients with liver fibrosis and cirrhosis", *Ultrasall in Med*, 32, pp. 160 - 166.
69. Grossi G, Viganò M, Loglio A, Lampertico P (2017), "Hepatitis B virus long-term impact of antiviral therapy nucleot(s)ide analogues (NUCs)", *Liver Int*, 37(1), pp. 45 - 51.
70. Güzelbulut F, Sezikli M, Akkan-çetinkaya Z, Yafiar B, Özkara S et al (2012), "AST-platelet ratio index in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B", *Turk J Gastroenterol*, 23(4), pp. 353 - 358.
71. Guy J, and Peters MG (2013), "Liver Disease in Women: The Influence of Gender on Epidemiology, Natural History, and Patient Outcomes", *Gastroenterology & Hepatology*, 9(10), pp. 633 - 639.
72. Haque M, Robinson et al (2010), "Comparison of acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) to liver biopsy histologic scores in the evaluation of chronic liver disease: A pilot study", *Ann Hepatol*; 9(3): 289 - 293.

73. He L, Ye X, Ma J, Li P, Jiang Y, et al (2019), "Antiviral therapy reduces rebleeding rate in patients with hepatitis B-related cirrhosis with acute variceal bleeding after endotherapy", *BMC Gastroenterol*, 19 (101), pp. 1 - 9.
74. Hong WD, Zhu QH, Huang ZM, Chen XR, Jiang ZC, Xu SH and Jin K (2009), "Predictors of esophageal varices in patients with HBV-related cirrhosis: a retrospective study", *BMC Gastroenterology*, 9, pp. 1 - 7.
75. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, et al (2013), "Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection", *Hepatology*, 58(1), pp. 98 -107.
76. Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L (2017), "Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis", *Med Ultrason*, 19(1), pp. 23 - 31.
77. Huang Y, Deng X, Liang J (2017), "Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis", *Experimental Cell Research*, pp. 1 - 7.
78. Hui C-K, Leung N, Shek TW.H, Yao H, Lee W-K et al (2007), "Sustained Disease Remission after Spontaneous HBeAg Seroconversion Is Associated with Reduction in Fibrosis Progression in Chronic Hepatitis B Chinese Patients", *Hepatology*, 46, pp. 690 - 698.
79. Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al (2003), "Consistently low hepatitis B virus DNA saves patients from hepatocellular carcinogenesis in HBV-related cirrhosis. A nested casecontrol study using 96 untreated patients", *Intervirology*, 46, pp. 96 - 104.
80. Inan N, Tabak F (2015), "Hepatitis B Virus: Biology and life cycle", *Viral Hepatitis Journal*, 21(1), pp. 1-7.
81. Jhon E. Prieto O., Santiago Sánchez P., Robin G. Prieto O., Ever L. Rojas Det al (2016), "Clinical Characteristics and Decompensation in Patients with Liver Cirrhosis Treated at Two Hepatology Centers in Bogota DC from 2010 To 2014", *Rev Col Gastroenterol*, pp. 1-8.

82. Ju YC, Jun DW, Choi J, Saeed WK, Lee HY, Oh HW (2018), "Long term outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis B associated decompensated cirrhosis", *World J Gastroenterol*, 24(40), pp. 4606 - 4614.
83. Jwa HY, Cho YK, Choi EK, Kim HU, et al (2016), "Regression of esophageal varices during entecavir treatment in patients with hepatitis-B-virus-related liver cirrhosis", *Clinical and molecular hepatology*, 22(1), pp. 183 - 187.
84. Kao JH (2011), "Molecular Epidemiology of Hepatitis B Virus", *Korean J Intern Med*, 26, pp. 255 - 261.
85. Kiani A, Brun V, Lainé F, Turlin B, Morcet J et al (2016), "Acoustic radiation force impulse imaging for assessing liver fibrosis in alcoholic liver disease", *World J Gastroenterol*, 22(20), pp. 4926 - 4935.
86. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AD, Bodenheimer HC (2008), "Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease", *Hepatology*, 47(4), pp. 1363 - 1370.
87. Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Choi EH et al (2010), "Noninvasive assessment of changes in liver fibrosis via liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B: impact of antiviral treatment on fibrosis regression", *Hepatol Int.*, 4(4), pp. 673 - 80.
88. Kim IS, Mun JI, Koo JH, Kang CJ, Bak JK et al (2012), "Entecavir Therapy for Patients with Hepatitis B Virus-related Decompensated Cirrhosis", *Korean J Gastroenterol*, 59(3), pp. 224 - 231.
89. Kim CH, Um SH, Seo YS, Jung JY, Kim JD, et al (2012), "Prognosis of hepatitis B-related liver cirrhosis in the era of oral nucleos(t)ide analog antiviral agents", *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27, pp.1589 -1595.
90. Kim HR, Yim HJ, Kang S, Suh SJ, Kim SY, Hyun JJ, et al (2015), "Efficacy of telbivudine compared with entecavir in hepatitis B virus- related cirrhosis: 2 year follow-up data", *Liver International*, 35, pp. 860 - 869.
91. Kim JK, Ma DW, Lee KS, and Paik YH (2014), "Assessment of Hepatic Fibrosis Regression by Transient Elastography in Patients with Chronic Hepatitis B Treated with Oral Antiviral Agents", *J Korean Med Sci*, 29, pp. 570 - 575.

92. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al (2014), "Long-term changes of liver stiffness values assessed using transient elastography in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir", *Liver Int.*, 34(8), pp. 1216 - 23.
93. Koga H, Ide T, Oho K, Kuwahara R, Hino T, et al (2007), "Lamivudine treatment-related morphological changes of esophageal varices in patients with liver cirrhosis", *Hepatology Research*, 37(7), pp. 503 - 509.
94. Kuo YH, Lu SN, Chen, CH, Chang KC, Hung CH, et al (2014), "The changes of liver stiffness and its associated factors for chronic hepatitis B patients with entecavir therapy", *PLoS One*, 9(3), pp. 1 - 8.
95. Lampertico P, Invernizzi F, Viganò M, Loglio A, Mangia G, et al (2015), "The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs in compensated HBV cirrhotic patients with no or small esophageal varices: A 12-year prospective cohort study", *J Hepatol.*, 63(5), pp. 1118 - 1125.
96. Lange C.M, Bojunga J.O, Hofmann W.P, Wunder K, Mihm U et al (2009), "Severe Lactic Acidosis During Treatment of Chronic Hepatitis B with Entecavir in Patients with Impaired Liver Function", *Hepatology*, 50, pp. 2001-2006.
97. Lee S (2014), "Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis", *World journal of gastroenterology*, 20(2), pp. 445 - 459.
98. Lee CH, Wan YL, Hsu TH, Huang SF, Yu MC et al (2017), "Interpretation US Elastography in Chronic Hepatitis B with or without Anti-HBV Therapy", *Appl. Sci.*, 7, pp. 1 - 12.
99. Lee SK, Song MJ, Kim SH, Lee BS, Lee LH, et al (2017), "Safety and efficacy of tenofovir in chronic hepatitis B-related decompensated cirrhosis", *World J Gastroenterol*, 23(13), pp. 2396 - 2403.
100. Lefkowitz J.H (2007), "Liver Biopsy Assessment in Chronic Hepatitis", *Archives of Medical Research*, 38, pp. 634 - 643.
101. Leong HK, Gibson R, Sood S, Nadebaum D, Gorelik A, et al (2018), "Change in acoustic radiation force impulse is a better indicator of liver disease progression or regression", *Gastroenterol Hepatol Endosc*, 3(4), pp. 1-6.

102. Lesmana CR, Salim S, Hasan I, Sulaiman AS, et al (2011), "Diagnostic accuracy of transient elastography (FibroScan) versus the aspartate transaminase to platelet ratio index in assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: the role in primary care setting", *J ClinPathol*, 64(10), pp. 916 - 920.
103. Li CZ, Cheng LF, Li QS, Wang ZQ, et al (2013), "Antiviral therapy delays esophageal variceal bleeding in hepatitis B virus-related cirrhosis", *World J Gastroenterol*, 19(40), pp. 6849 - 6856.
104. Li J, Yu J, Peng XY, Du TT et al (2017), "Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography and serological markers in assessment of liver fibrosis and free portal pressure in patients with hepatitis B", *Med Sci Monit*, 23, pp. 3585 - 3592.
105. Li X, Jin Q, Zhang H, Jing X, Zhou H, et al (2017), "Changes in liver stiffness and its associated factors during oral antiviral therapy in Chinese patients with chronic hepatitis B", *Exp Ther Med*, 13(3), pp.1169 - 1175.
106. Li Q, Chen L, Zhou Y (2018), "Changes of Fibroscan, APRI, and FIB-4 in chronic hepatitis B patients with significant liver histological changes receiveing 3-year entecavir therapy", *Clinical and Experimental Medicine*, pp. 1 -10.
107. Lian JS, Zeng LY, Chen JY, Jia HY, Zhang YM, Xiang DR, et al (2013), "De novocombined lamivudine and adefovir dipivoxil therapy vs entecavir monotherapy for hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis", *World J Gastroenterol*, 19(37), pp. 6278 - 6283.
108. Liang X, Xie Q, Tan D, Ning Q, Niu J, et al (2017), "Interpretation of liver stiffness measurement based approach for the monitoring of hepatitis B patients with antiviral therapy: a 2-year prospective study", *J Viral Hepat.*, 25(3), pp. 296 - 305.
109. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, et al (2004), "Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease", *N Engl J Med*, 351, pp. 1521 - 1531.
110. Liaw Y-F (2009), "HBeAg seroconversion as an important end point in the treatment of chronic hepatitis B", *Hepatol Int*, 3, pp. 425 - 433.

111. Liaw YF, Brunetto MR, Hadziyannis S (2010), "The natural history of chronic HBV infection and geographical differences", *Antivir Ther*, 15(l 3), pp. 25 - 33.
112. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al (2011), "Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: A randomized, open-label study", *Hepatology*, 54, pp. 91 - 100.
113. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, et al (2011), "Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Emtricitabine/ TDF, and Entecavir in Patients with Decompensated Chronic Hepatitis B Liver Disease", *Hepatology*, 53, pp. 62 - 72.
114. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al (2011), "Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis", *Hepatology*, 53, pp. 726 - 736.
115. Lin CL, Kao JH (2016), "New perspectives of biomarkers for the management of chronic hepatitis B", *Clinical and Molecular Hepatology*, 22, pp. 423 - 431.
116. Lok AS (2011), "*Hepatitis B*", *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*, pp. 367 - 392.
117. Lok ASF (2013), "Hepatitis: Long-term therapy of chronic hepatitis B reverses cirrhosis", *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 10(4), pp. 199 - 200.
118. Lu LG (2014), "Antiviral therapy of liver cirrhosis related to hepatitis B virus infection", *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2(3), pp. 197-201.
119. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S et al (2015), "Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis", *World J Gastroenterol*, 21(41), pp. 11567-11583.
120. Mahmood S, Niiyama G, Kamei A, et al (2005), "Influence of viral load and genotype in the progression of hepatitis B-associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma", *Liver Int*, 25, pp. 220 - 225.
121. Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Rakhshani N, Nasser-moghaddam S, et al (2004), "Reversibility of Cirrhosis in Chronic Hepatitis B", *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 2, pp. 344 - 347.

122. Manne V, Akhtar E, MD, MPH and Saab S (2014), "Cirrhosis Regression in Patients With Viral Hepatitis B and C: A Systematic Review", *J Clin Gastroenterol*, 48, pp. e76 - e84.
123. Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J et al (2009), "Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension", *Journal of hepatology*, 51(3), pp. 468 - 474.
124. Marengo A, Bitetto D, D'Avolio A, Ciancio A, Fabris C et al (2013), "Clinical and virological response to entecavir in HBV-related chronic hepatitis or cirrhosis: data from the clinical practice in a single-centre cohort", *Antivir Ther.*, 18(1), pp. 87 - 94.
125. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al (2013), "Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study", *Lancet.*, 381, pp. 468 - 475.
126. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Xhu AX et al (2018), "Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases", *Hepatology*, 68 (2), pp. 723 - 750.
127. McCormick P Aiden (2011), "Hepatic Cirrhosis", *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*, pp. 103 - 119.
128. Meena BB and Scott LF (2011), "Hepatic Fibrogenesis", *Sherlock's Diseases of the liver and biliary system*, pp. 94 -102.
129. Merza MA (2017), "Characteristics of Chronic Hepatitis B Virus Patients Related Liver Cirrhosis in a Tertiary Care Referral Hospital, Duhok, Iraqi Kurdistan", *Journal of Gastroenterology, Pancreatology & Liver Disorders*, 1 - 5.
130. Miquel M, Núñez Ó, Trapero-Marugán M, Díaz-Sánchez A, Jiménez M, et al (2013), "Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice", *Annals of Hepatology*, 12 (2), pp. 205-212.

131. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S et al (2014), "Endoscopic management of esophagogastric varices in Japan", *Ann Transl Med*, 2(5), pp. 1 - 6.
132. Mohan P, Jayanthi V (2009), "Management of HBV-related cirrhosis: Role of nucleoside analogs", *Kalinga Gastroenterology Foundation*, 6(1), pp.116 - 130.
133. Moustafa N, Abdul-Hamid M, Ahmed R.R and Nady R (2016), "Liver Cirrhosis: An Overview", *Merit Res. J. Med. Med. Sci.*, 4(7), pp. 329 - 343.
134. Nakamuta M, Koto K, Enjoji M, Kajiwara E, Shimono J, et al (2007), "Effects of lamivudine on serum albumin levels correlate with pretreatment HBV-DNA levels in cirrhotic patients", *Comparative Hepatology*, 6, pp. 1 - 6.
135. Nguyen VTT, McLaws M-L and Dore GJ (2007), "Highly endemic hepatitis B infection in rural Vietnam", *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22, pp. 2093 - 2100.
136. Nguyen VTT (2012), "Hepatitis B infection in Vietnam: Current Issues and Future Challenges", *Asia-Pacific Journal of Public Health*, 24(2), pp.361 - 373.
137. Nwokediuko SC, Ibegbulam O (2009), "Quantitative Platelet Abnormalities in Patients With Hepatitis B Virus-Related Liver Disease", *Gastroenterology Research*, 2(6), pp. 344 - 349.
138. Okada M, Enomoto M, Kawada N & Nguyen MH (2017), "Effects of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis", *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 11(12), pp.1095 -1104.
139. Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, et al (2011), "Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B", *J Gastroenterol*, 46, pp. 1324 - 1334.
140. Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, et al (2015), "Changes of shear-wave velocity by interferon-based therapy in chronic hepatitis C", *World journal of gastroenterology*, 21(35), pp.10215 - 10221.
141. Ozturker C, Karagoz E, Sivrioglu AK and Kara K (2017), "Clinical usefulness and performance of acoustic radiation force impulse in patients with chronic hepatitis B", *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 29, pp. 663 - 668.

142. Park J, Jung KS, Lee HW, Kim BK, Kim SU, et al (2017), “Effects of entecavir and tenofovir on renal function in patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis”, *Gut and Liver*, 11(6), pp. 828 - 834.
143. Peng CY, Chien RN, & Liaw YF (2012), “Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy”, *Journal of hepatology*, 57(2), pp. 442 - 450.
144. Peng J, Cai S, Yu T, Chen Y, Zhu Y & Jian Sun J (2016), “Aspartate aminotransferase to platelet ratio index—a reliable predictor of therapeutic efficacy and improvement of Ishak score in chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analogues”, *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory investigation*, 76(2), pp. 133 - 142.
145. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP (2006), “The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide”, *Journal of Hepatology*, 45, pp.529 - 538.
146. Pons M, Santos B, Simón-Talero M, Ventura-Cots M, Riveiro-Barciela M (2018), “Rapid liver and spleen stiffness improvement in compensated advanced chronic liver disease patients treated with oral antivirals”, *Therap Adv Gastroenterol.*, 10(8), pp. 619 - 629.
147. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, et al (1994), “Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study”, *J Hepatol*, 21(4), pp. 656 - 666.
148. Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ et al (2011), “Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI)”, *Dig Liver Dis*, 43, pp. 491 - 497.
149. Righi S, Fiorini E, De Molo C, Cipriano V, Cassani F, et al (2012), “ARFI elastography in patients with chronic autoimmune liver diseases: A preliminary study”, *J Ultrasound*, 15, pp. 226 - 231.
150. Rinaldi L, Ascione A, Messina V, Rosato V, Valente G, et al (2018), “Influence of antiviral therapy on the liver stiffness in chronic HBV hepatitis”, *Infection*, 46(2), pp. 231 - 238.

151. Rockey DC (2016), "Liver fibrosis reversion after suppression of hepatitis B virus", *Clin Liver Dis*, 20(4), pp. 667 - 679.
152. Ruggieri A , Gagliardi MC and Anticoli S (2018), "Sex-Dependent Outcome of Hepatitis B and C Viruses Infections: Synergy of Sex Hormones and Immune Responses?", *Frontiers in Immunology*, 9, pp. 1 - 7.
153. Saito M, Seo Y, Yano Y, Momose K, Hirano H, et al (2013), "Serum albumin and prothrombin time before entecavir treatment in chronic hepatitis B or cirrhosis are related to amelioration of liver function after treatment", *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 25, pp. 1369 -1376.
154. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan H.L.Y, et al (2016), "Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update", *Hepatology international*, 10(1), pp. 1 - 98.
155. Schiff E, Simsek H, Lee WM, et al (2008) "Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis", *Am J Gastroenterol.*, 103, pp. 2776 - 2783.
156. Schiff ER, Samuel S. Lee, You-Chen Chao, Seung Kew Yoon et al (2011), "Long-Term Treatment With Entecavir Induces Reversal of Advanced Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis B", *Clinical gastroenterology and hepatology*", 9, pp. 274 - 276.
157. Shen h, Ding F, Wang Z, Sun F, Yu Y, et al (2016), "Comparison of Telbivudine and Entecavir Therapy on Nephritic Function and Drug Resistance in Patients with Hepatitis B Virus-Related Compensated Cirrhosis", *Cell Physiol Biochem*, 40, pp. 370 - 378.
158. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH (2010), "Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis", *J Hepatol*, 52, pp. 176 - 182.
159. Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK et al (2016), "Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update", *Hepatol Int*, 11, pp.1 - 30.

160. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn Th và cs (2008), “Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B”, *Digestive and Liver Disease*, 40, pp. 267 - 274.
161. Shin SK, Kim JH, Park H, Kwon OS, Lee HJ, et al (2015), “Improvement of liver function and non-invasive fibrosis markers in hepatitis B virus-associated cirrhosis: 2years of entecavir treatment”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 30, pp. 1775 - 1781.
162. Sigrist R M.S, Liao J, Kaffas A EL, Chammas MC, Willmann J.K (2017), “Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications”, *Theranostics*, 7(5), pp. 1303 -1329.
163. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, et al (2012), “Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study”, *Eur J Radiol*, 81, pp.4112 - 4118.
164. Sporea I, Şirli R, Popescu A, Bota S (2011), “Is it better to use two elastographic methods for liver fibrosis assessment?”, *World J Gastroenterol*, 17 (33), pp. 3824 - 3829.
165. Sporea I, Bota S, Jurchis A, et al (2013), “Acoustic radiation force impulse and supersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment”, *Ultrasound Med Biol*, 39, pp.1933 - 1941.
166. Su TH, Liao CH, Liu CH, Huang KW, Tseng TC, et al (2018), “Acoustic Radiation Force Impulse US Imaging: Liver Stiffness in Patients with Chronic Hepatitis B with and without Antiviral Therapy”, *Radiology*, 288(1), pp. 293 - 299.
167. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, Cheong JY, Paik YH, Lee CH et al (2012), “Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis”, *The Korean Journal of Hepatology*, 18, pp. 1 - 21.
168. Sun Y, Zhou J, Wang L, Wu X, Chen Y, et al (2017), “New Classification of Liver Biopsy Assessment for Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients Before and After Treatment”, *Hepatology*, 65(5), pp. 1438 - 1450.

169. Sun J, Li Y, MD, Sun X, Yu H (2018), "Dynamic Changes of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio and Transient Elastography in Predicting a Histologic Response in Patients With Chronic Hepatitis B After Entecavir Treatment", *J Ultrasound Med*, 00, pp. 1 - 8.
170. Tenggara IR, Lesmana CRA, Gani RA (2017), "Treatment Response Monitoring of Chronic Hepatitis B Patients using Transient Elastography and Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI)", *Acta Med Indones - Indones J Intern Med*, 49(3), pp. 220 - 226.
171. Terrault NA, Lok A.S.F, McMahon BJ, Chang K-M et al (2018), "Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance", *Hepatology*, 67(4), pp. 1560 - 1599.
172. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M (2015), "Hepatic fibrosis: Concept to treatment", *Journal of Hepatology*, 62, pp. S15 - S24.
173. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al (2003), "A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C", *Hepatology*, 38, pp. 518 - 26.
174. Wai C-T, Cheng CL, Wee A, Dan Y-Y, Chan E, Chua W, et al (2006), "Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B", *Liver International*, 26, pp. 666 - 672.
175. Wang JL, Du XF, Chen SL, Yu YQ, Wang J et al (2015), "Histological outcome for chronic hepatitis B patients treated with entecavir vs lamivudine-based therapy", *World J Gastroenterol*, 21(32), pp. 9598 - 9606.
176. Wang PC, Wei TY, Tseng TC, Lin HH, Wang CC (2017), "Cirrhosis has no impact on therapeutic responses of entecavir for chronic hepatitis B", *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 29(8), pp. 946 - 950.
177. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M (2000), "Regression of human cirrhosis: morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis", *Arch Pathol Lab Med*, 124, pp. 1599 - 1607.
178. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, et al (2011), "On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients", *Antivir Ther.*, 16(2), pp. 165 - 72.

179. Wong G.L.H, Chan H.L.Y, Mak C et al (2013), "Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis", *Hepatology*, 58(5), pp. 1537 - 1547.
180. World Health Organization (2015), "Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection", pp. 1 - 166.
181. Wu SD, Ding H, Liu LL, Zhuang, Liu Y et al (2017), "Longitudinal monitoring of liver stiffness by acoustic radiation force impulse imaging in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir", *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 42(3), pp. 227 - 236.
182. Wu X, Shi Y, Zhou J, Sun Y, Piao H, et al (2018), "Combination of entecavir with thymosin alpha-1 in HBV-related compensated cirrhosis: a prospective multicenter randomized open-label study", *Expert opinion on biological therapy*, 18 (S1), pp. 61- 69.
183. Wu S, Kong Y, Piao H, Jiang W, Xie W, Chen Y, et al (2018), "On-treatment changes of liver stiffness at week 26 could predict 2-year clinical outcomes in HBV-related compensated cirrhosis", *Liver Int.*, 38(6), pp.1045 - 1054.
184. Wu X, Zhou J, Xie W, Ding H, Ou X, et al (2019), "Entecavir monotherapy versus de novo combination of lamivudine and adefovir for compensated hepatitis B virus-related cirrhosis: a real-world prospective multicenter cohort study", *Infection and Drug Resistance*, 12, pp. 745 - 757.
185. Xiao G, Yang J and Yan L (2014), "Comparison of Diagnostic Accuracy of Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index and Fibrosis-4 Index for Detecting Liver Fibrosis in Adult Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systemic Review and Meta-analysis", *Hepatology*, 61, pp. 292 - 302.
186. Xu Y, Zhang YG, Wang X, Qi WQ, Qin SY, et al (2015), "Long-term antiviral efficacy of entecavir and liver histology improvement in Chinese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis", *World J Gastroenterol*, 21(25), pp. 7869 - 7876.
187. Yang X, Li J, Zhou L, Liu J, Wang J et al (2014), "Comparision of telbivudine efficacy in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis in 96 weeks", *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 26(4), pp. 396 - 403.

188. Yang HC & Kao JH (2016), "Revisiting the Natural History of Chronic HBV Infection", *Curr Hepatology Rep*, 15, pp. 141 - 149.
189. Ye XG, & Su QM (2013), "Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis", *World J Gastroenterol*, 19(39), pp. 6665 - 6678.
190. Yip TC, Chan HL, Tse YK, Lam KL, Lui GC, Wong VW, Wong GL (2018), "On-Treatment Improvement of MELD Score Reduces Death and Hepatic Events in Patients With Hepatitis B-Related Cirrhosis", *Am J Gastroenterol.*, 113(11), pp. 1629 - 1638.
191. Yo IK, Kwon OS, Park JW, Lee JJ, Lee JH, et al (2015), "The factors associated with longitudinal changes in liver stiffness in patients with chronic hepatitis B", *Clin Mol Hepatol.*, 21(1), pp. 32 - 40.
192. Yue-Meng W, Li YH, Wu HM, Yang J, Xu Y, et al (2016), "Telbivudine versus lamivudine and entecavir for treatment-naïve decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis", *Clin Exp Med.*, 17(2), pp. 233 - 241.
193. Zhao R-U, Shi Y, Zhao H, Wu W and Sheng J-F (2018), "Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B: an update", *Expert review of Gastroenterology and Hepatology*, 12(4), pp. 341 - 350.
194. Zoutendijk R, Reijnders JGP, Zoulim F, Brown A, Mutimer AJ, et al (2013), "Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis", *Gut*, 62, pp.760 - 765.
195. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB et al (2011), "Prospective evaluation of Fibroscan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biops /AST platelet ratio index and FIB4 in patients with chronic HBV infection", *Digestive diseases and sciences*, 56(9), pp. 2742 - 2749.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Mã số phiếu:

1. Phần hành chính

- Họ và tên BN:..... - Tuổi:.....- Giới:.....
- Địa chỉ:..... - Điện thoại liên lạc:.....
- Nghề nghiệp:.....
- Ngày khám lần đầu:..... - Số hồ sơ:.....
- Lý do khám bệnh:.....

2. Tiền sử

- Bản thân: . Thời gian được phát hiện nhiễm HBV: năm
Điều trị kháng VR: ☐ Có: Loại thuốc: ☐ không
. Khác:
- Gia đình: . Nhiễm HBV: ☐ có (Người bị:) ☐ không
. Xơ gan: ☐ có (Người bị:) ☐ không
. Ung thư gan: ☐ có (Người bị:) ☐ không
. Khác:

3. Triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng	Lần đầu	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng	Sau 18 tháng
Không có					
Mệt mỏi					
Chán ăn					
Tiêu chảy					
Mất ngủ					
Đau tức HSP					
Nốt nhện					
Vàng da, mắt					
Phù					
Báng					
THBH					
XHTH					
Lách lớn					
Khác					

4. Cận lâm sàng:

4.1. Các chỉ số sinh hóa, huyết học và virus

Các thông số	Ban đầu	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng	Sau 18 tháng
Bạch cầu ($\times 10^9/L$)					
Hemoglobin (g/L)					
Tiểu cầu ($\times 10^9/l$)					
INR					
Creat ($\mu\text{mol/L}$)					
Biliru TP ($\mu\text{mol/L}$)					
AST (U/L)					
ALT (U/L)					
GGT (U/L)					
NH3 ($\mu\text{mol/L}$)					
Albumin (g/L)					
Na ⁺ (mmol/L)					
Ca ²⁺ (mmol/l)					
Lactate (mmol/L)					
AFP (ng/mL)					
HBeAg (+/-)					
Anti-HBe (+/-)					
HBV DNA (IU/mL)					
Chỉ số APRI					
Điểm Child-Pugh					
eGFR					

4.2. Các xét nghiệm liên quan hình ảnh

Các thông số		Ban đầu	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng	Sau 18 tháng
Siêu âm bụng	Chưa có biến chứng				
	Gan, lách lớn				
	Dịch báng				
	U gan				
	Huyết khối TMC				
Nội soi dạ dày	Độ giãn TMTQ				
ARFI	SWV (m/s)				

5. Các biến chứng của xơ gan

Biến chứng	Có hoặc không	Thời gian xuất hiện sau khi điều trị (tháng)
U gan		
XHTH vỡ GTMTQ		
Dịch ổ bụng		
Varice thực quản		
Bệnh não gan		
Đợt bùng phát VR		
Tử vong		

6. Tác dụng phụ khi dùng thuốc

Tác dụng phụ	Có hoặc không	Thời gian xuất hiện sau khi điều trị (tuần)
Tiêu chảy		
Buồn nôn, nôn		
Mất ngủ		
Nhức đầu		
Đau cơ, xương		
Phát ban		

Ngày.....tháng....năm.....

Người thu thập số liệu

Đoàn Hiếu Trung

PHỤ LỤC 2

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ
HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG
NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Huế, ngày 28 tháng 10 năm 2016

CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG **NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ**

- Căn cứ Quyết định số 1435/QĐ-ĐHYD ngày 30 tháng 7 năm 2014 của Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học (Gọi tắt là Hội đồng đạo đức - HĐĐĐ) xét duyệt các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của các đề tài/dự án,

- Căn cứ vào biên bản họp của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học họp ngày 27 tháng 10 năm 2016 (có biên bản kèm theo),

Nay Hội đồng đạo đức chấp thuận về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Nghiên cứu đáp ứng lâm sàng, sinh hóa, virus và chỉ số xơ gan ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị bằng Entecavir.*
- Chủ nhiệm đề tài: **Đoàn Hiếu Trung**
- Thời gian nghiên cứu: tháng 10/2016 đến tháng 12/2018
- Yêu cầu: Nghiên cứu viên tuân thủ nội dung nghiên cứu trong đề cương đã được phê duyệt. Bất kỳ sự thay đổi nào về nội dung nghiên cứu hay việc nảy sinh vấn đề liên quan đến đạo đức trong quá trình thực hiện nghiên cứu cần được báo cáo với hội đồng đạo đức.
- Quy trình xét duyệt: Đề tài được thông qua quy trình đầy đủ

Ngày chấp thuận: 28/10/2016

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG
NGHIÊN TRƯỞNG
TRƯỜNG ĐẠI HỌC
Y DƯỢC
GS.TS. VÔ TAM

THƯ KÝ HỘI ĐỒNG

TS. NGUYỄN MINH TÂM

PHỤ LỤC 3

BẢN THỎA THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên:.....Năm sinh:.....

Địa chỉ:.....Số điện thoại:.....

Tôi được mời tham gia nghiên cứu có tên: **Nghiên cứu đáp ứng lâm sàng, sinh hóa, virus và mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị bằng entecavir.**

Tôi được nhà nghiên cứu đọc và trình bày trong bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu này các thông tin liên quan đến nghiên cứu bao gồm các nội dung chính sau đây:

- Mục đích của nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả của entecavir ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B về mặt lâm sàng, sinh hóa, virus và mức độ xơ hóa gan.

- Quy trình thực hiện nghiên cứu: Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xơ gan do virus viêm gan B được điều trị kháng virus đường uống (entecavir) trong 18 tháng. Trong quá trình này bệnh nhân tham gia nghiên cứu được theo dõi và đánh giá định kỳ sau 3, 6, 12 và 18 tháng điều trị thông qua các yếu tố triệu chứng lâm sàng, sinh hóa, virus, nội soi dạ dày và thay đổi các giá trị đánh giá xơ hóa gan (APRI và ARFI).

- Những lợi ích của nghiên cứu: Khác với quan niệm trước đây cho rằng xơ gan là không thể hồi phục. Vì vậy, việc điều trị kháng virus hầu như không chú ý đến, chỉ tập trung điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Gần đây các nghiên cứu đã chứng minh xơ gan vẫn có thể hồi phục khi điều trị kháng virus hiệu quả. Do vậy, nghiên cứu này sẽ đánh giá hiệu quả của điều trị kháng virus trên nhiều phương diện: lâm sàng, sinh hóa, virus và đặc biệt là theo dõi cải thiện xơ hóa gan. Từ đó có thể tiên lượng và can thiệp kịp thời lên diễn tiến của bệnh nhằm hạn chế các biến chứng nặng của xơ gan và cải thiện sự sống còn cho người bệnh. Đặc biệt hơn, nghiên cứu còn đóng góp một phần bằng chứng về cải thiện xơ hóa gan bằng phương pháp không xâm lấn để hạn chế sinh thiết gan.

- Những rủi ro có thể xảy ra khi tham gia nghiên cứu: Không có rủi ro gì đặc biệt, vì đây là nghiên cứu bao gồm các xét nghiệm ít xâm nhập, làm thường quy trong chẩn đoán và điều trị trên lâm sàng.

- Đảm bảo bí mật riêng tư của đối tượng nghiên cứu: Được đảm bảo bí mật.
- Việc tham gia hoặc không tham gia vào nghiên cứu sẽ không ảnh hưởng đến chất lượng chăm sóc, theo dõi điều trị bệnh và có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không cần giải thích lý do.
- Nghĩa vụ của đối tượng khi tham gia vào nghiên cứu: Uống thuốc đúng theo hướng dẫn, thông báo các tác dụng phụ gặp phải sau khi bắt đầu uống thuốc và tái khám định kỳ theo hẹn.
- Giới thiệu về nhà nghiên cứu: ThS.BS. Đoàn Hiếu Trung, công tác tại khoa Nội tiêu hóa - Gan mật, Bệnh viện Đà Nẵng. Tôi đang theo học chương trình nghiên cứu sinh tại Trường Đại học Y Dược Huế.
- Phương thức liên hệ với nhà nghiên cứu: Qua điện thoại hoặc gặp trực tiếp tại Bệnh viện Đà Nẵng.
- Những cam kết của nhà nghiên cứu với đối tượng tham gia nghiên cứu: Xét nghiệm đo độ đàn hồi gan bằng kỹ thuật ARFI được miễn phí hoàn toàn cho 4 lần đo, bệnh nhân được tư vấn về tình trạng bệnh lý của mình khi có nhu cầu và hoàn toàn miễn phí. Sau khi kết thúc nghiên cứu bệnh nhân vẫn được theo dõi đánh giá định kỳ theo các hướng dẫn điều trị hiện nay.

Sau khi được nghe và đọc các thông tin liên quan đến nghiên cứu như đã được trình bày trong bản thỏa thuận này, tôi hoàn toàn tự nguyện đồng ý tham gia vào nghiên cứu được ghi trong bản thỏa thuận. Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Người thực hiện nghiên cứu

Đoàn Hiếu Trung

Đà Nẵng, ngày....../...../20....

Người tham gia nghiên cứu

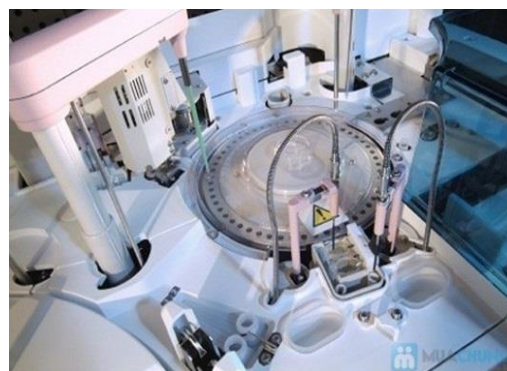
(Ký và ghi rõ họ tên)

PHỤ LỤC 4

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



Hệ thống máy hóa phát quang ARCHITECT i2000SR



Máy Cobas 6000 của Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Đà Nẵng.



Máy Cobas AmpliPrep-Roche

Đào Thị H, 1962: Tải lượng HBV DNA trước khi điều trị ETV

BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG
KHOA VI SINH
174 Hai Phong, Thạch Thang, Đà Nẵng
ĐT: (0236) 3821118
Email: dananghospital.org.vn

PID: :
Số BHYT: 130917-005
Đời tương: BHI
Nơi gửi: NTH

PHIẾU KẾT QUẢ SINH HỌC PHÂN TỬ

Bệnh nhân: **ĐÀO THỊ H**
Tuổi: **1962**
Chẩn đoán: **XO GAN**
Bác sĩ chỉ định: **ĐOÀN HIỆU TRUNG**

Yêu cầu xét nghiệm	Kết quả	Đơn vị	Ngưỡng định lượng	Hệ số chuyển đổi
HBV đo tải lượng hệ thống tự động	12.046	IU/mL	20 - 170.000.000 (IU/mL)	1 IU/mL = 5.82 copies/mL

DIỄN GIẢI KẾT QUẢ:

Kết quả	Diễn giải kết quả
Không phát hiện	Không phát hiện thấy HBV DNA
<20 IU/mL	Có phát hiện thấy HBV DNA với lượng nhỏ hơn 20 IU/mL
Nếu trong khoảng 20 IU/mL → 170.000.000 IU/mL	Kết quả trong phạm vi định lượng hợp thức (từ 20 IU/mL đến 170 triệu IU/mL), giá trị định lượng chính xác được thể hiện như ví dụ trong phần giải thích ở trên
>170.000.000 IU/mL	Kết quả cao hơn 170 triệu IU/mL

THIẾT BỊ VÀ HÓA CHẤT:
Hệ thống máy và thuốc thử trên COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® 48. Được chứng nhận là thiết bị và hóa chất được phép dùng trong **chẩn đoán trên người** của Công đồng Châu Âu (Chứng nhận CE-IVD).
* IVD = In Vitro Diagnostics (Tiêu chuẩn cấp cho các thiết bị, hóa chất, phần mềm phân tích kết quả... được phép sử dụng trong chẩn đoán trên người.)

Người thực hiện: **KS Hồ Thị Mộng Xuyên** Ngày: **13 tháng 09 năm 2018**

TRƯỞNG KHOA VI SINH
[Signature]
BS Phạm Xuân Anh

AMPLINK 3.3 Report: Sample Result Detail

Order: ORDER0005
Order Date/Time: 09/13/2017 13:07
Order by: PTK-VISINH
Sample ID: 130917-005
Diluted: No
Doctor: ĐOÀN HIỆU TRUNG

Patient: 130917-005
Patient ID: DAO11111
Age: 1962
Department: NTH

Test: HBSCAP48 Result: **12.046 IU/mL** Flag Remark: Timestamp: 09/13/2017 13:09:27

Workflow

Process Steps	Name	System ID	Position	Timestamp	Clp#
✓ Primary Plating	HBSCAP48	Manual	n/a	n/a	n/a
✓ AmpliPrep Preparation	HBSCAP48	CAP (385706)	0004 - 05	09/13/2017 10:32:54	SSA2DARF2
✓ TaqMan48 Amplification	HBSCAP48	CTM48 (004950)	TCA 007 - 07	09/13/2017 13:09:18	8800707
✓ TaqMan48 Detection	HBSCAP48	CTM48 (004950)	TCA 007 - 07	09/13/2017 13:09:27	8800707

Measurement Details

CH1: Target Cycle#: 28.9
CH2: QC/C Cycle#: 29.8

Reagent Kits

Reagent Kit	Lot Number	Cassette Serial Nr.	Expiration Date	Calibration
PCR Kit	V1908090000	2097	05/30/2019	A: 0.0002 B: 0.3130 C: 3.7700

Reviewing Information

Accepted by: PTK-VISINH Accepted Date/Time: 09/13/2017 13:44:11

1/1 PHONG SHPT-XUYEN 09/13/2018
AMPLINK 3.3.7 (Build 1307)

Đào Thị H, 1962: Tải lượng HBV DNA sau 18 tháng điều trị ETV

BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG
KHOA VI SINH
124 Hai Phong, Thạch Thang, Đà Nẵng
ĐT: (0236) 3821118
Email: dananghospital.org.vn

PID: :
Số BHYT: 211218-006
Đời tương: BHI
Nơi gửi: NTH

PHIẾU KẾT QUẢ SINH HỌC PHÂN TỬ

Bệnh nhân: **ĐÀO THỊ H**
Tuổi: **1962**
Chẩn đoán: **XO GAN, VIÊM GAN B MẠN**
Bác sĩ chỉ định: **TÔ THỊ TINH**

Yêu cầu xét nghiệm	Kết quả	Đơn vị	Ngưỡng định lượng	Hệ số chuyển đổi
HBV đo tải lượng hệ thống tự động	<20	IU/mL	20 - 170.000.000 (IU/mL)	1 IU/mL = 5.82 copies/mL

DIỄN GIẢI KẾT QUẢ:

Kết quả	Diễn giải kết quả
Không phát hiện	Không phát hiện thấy HBV DNA
<20 IU/mL	Có phát hiện thấy HBV DNA với lượng nhỏ hơn 20 IU/mL
Nếu trong khoảng 20 IU/mL → 170.000.000 IU/mL	Kết quả trong phạm vi định lượng hợp thức (từ 20 IU/mL đến 170 triệu IU/mL), giá trị định lượng chính xác được thể hiện như ví dụ trong phần giải thích ở trên
>170.000.000 IU/mL	Kết quả cao hơn 170 triệu IU/mL

THIẾT BỊ VÀ HÓA CHẤT:
Hệ thống máy và thuốc thử trên COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® 48. Được chứng nhận là thiết bị và hóa chất được phép dùng trong **chẩn đoán trên người** của Công đồng Châu Âu (Chứng nhận CE-IVD).
* IVD = In Vitro Diagnostics (Tiêu chuẩn cấp cho các thiết bị, hóa chất, phần mềm phân tích kết quả... được phép sử dụng trong chẩn đoán trên người.)

Người thực hiện: **KS Lê Hữu Thành** Ngày: **21 tháng 12 năm 2018**

TRƯỞNG KHOA VI SINH
[Signature]
BS Phạm Xuân Anh

AMPLINK 3.3 Report: Sample Result Detail

Order: ORDER0006
Order Date/Time: 12/21/2018 09:45:27
Order by: KHOA VISINH
Sample ID: 211218-006
Diluted: No
Doctor:

Patient: 211218-006
Patient ID: DAO11111
Age: 1962
Department: NTH

Test: HBSCAP48 Result: **Target not Detected** Flag Remark: Timestamp: 12/21/2018 15:51:02

Workflow

Process Steps	Name	System ID	Position	Timestamp	Clp#
✓ Primary Plating	HBSCAP48	Manual	n/a	n/a	n/a
✓ AmpliPrep Preparation	HBSCAP48	CAP (395709)	0006 - 05	12/21/2018 12:18:08	SSB3508880
✓ TaqMan48 Amplification	HBSCAP48	CTM48 (004950)	TCA 006 - 07	12/21/2018 15:50:56	8800607
✓ TaqMan48 Detection	HBSCAP48	CTM48 (004950)	TCA 006 - 07	12/21/2018 15:51:02	8800607

Measurement Details

CH1: Target Cycle#: -
CH2: QC/C Cycle#: 29.0

Reagent Kits

Reagent Kit	Lot Number	Cassette Serial Nr.	Expiration Date	Calibration
PCR Kit	E055340000	4197	02/29/2020	A: 0.0000 B: 0.3140 C: 3.6300

Detail Flags
TM48: RFTOOL00W-1

Reviewing Information

Accepted by: KHOA VISINH Accepted Date/Time: 12/21/2018 15:52:27

1/1 PHONG SHPT-THANH 12/21/2018
AMPLINK 3.3.7 (Build 1207)

Đặng Bảo Q, 45 tuổi: ARFI trước và sau 18 tháng điều trị ETV

PHIẾU SIÊU ÂM ĐÀN HỒI
(ELASTOGRAPHIC ULTRASOUND)

Họ tên: **Đặng Bảo Q** 45 Tuổi/Nam ID: 483758_2812172014
Địa chỉ: Tổ 53 Hòa Xuân Cẩm Lệ Đà Nẵng Ngày khám: 28/12/2017 483758

MÔ TẢ

Kỹ thuật:
- Sử dụng máy siêu âm ACUSON S2000 của hãng SIEMENS, Germany
- Sử dụng phần mềm đo độ đàn hồi như mô gan bằng Xung lực bức xạ âm (ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse).
- Vị trí đo:
+ Hạ phần thủy VII
+ Ở độ sâu 2 cm dưới bao gan, tránh mạch máu và đường mật.
- Số lần đo: 10 lần, lấy kết quả trung bình của 10 lần đo

KẾT QUẢ:
- Độ đàn hồi như mô gan được thể hiện bằng vận tốc V (m/s) sóng biến dạng trong như mô gan: $\leq 2,51 \text{ m/s}$
- Kết quả này tương ứng với F trên phần độ xơ hóa gan theo mô học METAVIR

* Chú thích:
- Kết quả đo độ xơ hóa gan bằng siêu âm có thể thay thế kết quả sinh thiết gan, theo dõi hiệu quả điều trị và độ phục hồi của gan.
- Sự tương quan chặt chẽ giữa vận tốc sóng biến dạng và phần độ F trong mô học đã được chứng minh theo thang độ sau:
F0: $< 1,23 \text{ m/s}$ Bình thường
F1: $1,23 - 1,34 \text{ m/s}$ Xơ hóa nhẹ
F2: $1,35 - 1,55 \text{ m/s}$ Xơ hóa vừa
F3: $1,56 - 1,86 \text{ m/s}$ Xơ hóa nặng
F4: $> 1,86 \text{ m/s}$ Xơ gan

* Siêu âm 2D:
- Gan: cấu trúc thô, bờ không đều, không có tổn thương khu trú
- Đường mật trong và ngoài gan không giãn.
- Túi mật: Bình thường, thành không dày.
- Lách: Không lớn, cao lách $\# 10,5 \text{ cm}$, nhu mô đồng dạng
- THC: $\# 1,3 \text{ cm}$, hiện tại không thấy huyết khối tĩnh mạch của ổ đoạn khảo sát được trên siêu âm. Không có dịch ổ bụng.

KẾT LUẬN

- Độ đàn hồi như mô gan ở mức độ xơ gan.

In từ dữ liệu gốc
Ngày 28 tháng 12 năm 2017
NGƯỜI THỰC HIỆN

BS. Nguyễn Hữu Vĩnh
BS. Nguyễn Hữu Vĩnh

PHIẾU SIÊU ÂM ĐÀN HỒI
(ELASTOGRAPHIC ULTRASOUND)

Họ tên: **Đặng Bảo Q** 46 Tuổi/Nam ID: 483758_0207191688
Địa chỉ: Tổ 53 Hòa Xuân Cẩm Lệ Đà Nẵng Ngày khám: 02/07/2019 483758

MÔ TẢ

Kỹ thuật:
- Sử dụng máy siêu âm ACUSON S2000 của hãng SIEMENS, Germany
- Sử dụng phần mềm đo độ đàn hồi như mô gan bằng Xung lực bức xạ âm (ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse).
- Vị trí đo:
+ Hạ phần thủy VII
+ Ở độ sâu 2 cm dưới bao gan, tránh mạch máu và đường mật.
- Số lần đo: 10 lần, lấy kết quả trung bình của 10 lần đo

KẾT QUẢ:
- Độ đàn hồi như mô gan được thể hiện bằng vận tốc V (m/s) sóng biến dạng trong như mô gan: $\leq 2,63 \text{ m/s}$
- Kết quả này tương ứng với F trên phần độ xơ hóa gan theo mô học METAVIR

* Chú thích:
- Kết quả đo độ xơ hóa gan bằng siêu âm có thể thay thế kết quả sinh thiết gan, theo dõi hiệu quả điều trị và độ phục hồi của gan.
- Sự tương quan chặt chẽ giữa vận tốc sóng biến dạng và phần độ F trong mô học đã được chứng minh theo thang độ sau:
F0: $< 1,23 \text{ m/s}$ Bình thường
F1: $1,23 - 1,34 \text{ m/s}$ Xơ hóa nhẹ
F2: $1,35 - 1,55 \text{ m/s}$ Xơ hóa vừa
F3: $1,56 - 1,86 \text{ m/s}$ Xơ hóa nặng
F4: $> 1,86 \text{ m/s}$ Xơ gan

* Siêu âm 2D:
- Gan: cấu trúc thô, bờ không đều, không có tổn thương khu trú
- Đường mật trong và ngoài gan không giãn.
- Túi mật: Bình thường, thành không dày.
- Lách: Không lớn, cao lách $\# 10,2 \text{ cm}$, nhu mô đồng dạng
- Hiện không thấy huyết khối tĩnh mạch của ổ đoạn khảo sát được trên siêu âm. Không có dịch ổ bụng.

KẾT LUẬN

- Độ đàn hồi như mô gan ở mức độ xơ gan.

In từ dữ liệu gốc
Ngày 02 tháng 07 năm 2019
NGƯỜI THỰC HIỆN

BS. Nguyễn Hữu Vĩnh
BS. Nguyễn Hữu Vĩnh

Ngô Tân B, 66 tuổi: Giám độ GTMTQ từ độ III xuống độ II sau 18 tháng điều trị ETV

BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG
PHÒNG NỘI SƠI - KHOA NỘI TIÊU HÓA VÀ GAN MẬT
174 Hải Phòng - Đà Nẵng ĐT: 0736 3822118 Số hồ sơ: 16004013

KẾT QUẢ NỘI SƠI DẠ DÀY

Họ tên: **NGÔ TÂN B** Tuổi: 66 Phái: Nam Mã BN: 160040100
Địa chỉ: Hòa Vang - Đà Nẵng Khoa: NTH

BS chỉ định: BS Đoàn Hiếu Trung
Chẩn đoán LS: Xơ gan do HBV

Máy: Fujinon

Chỉ định: ☐ Cấp Cứu ☐ NS Chẩn Đoán ☐ NS Điều Trị ☐ NS Lấy Di Vật
☐ Sinh Thiết ☐ AM TINI ☐ ĐUONG TINI ☐ Giải Phẫu Bệnh

MÔ TẢ

1. Thực quản: Niêm mạc có 4 cột varice độ II-III, chưa có chấm đỏ (hình 1)

2. Đường Z cách cung rỗng: 38 cm.

3. Dạ dày: + Tâm vị: Niêm mạc bình thường, Không u, không loét.
+ Phình vị và thân vị: Niêm mạc bình thường (hình 2), Không u, không loét.
+ Hai bờ cong: Niêm mạc bình thường, Không u, không loét.
+ Hang vị: Niêm mạc sung huyết (hình 3)
- Lỗ môn vị: Trơn, mềm mại.

4. Tá tràng: Niêm mạc bình thường

- Hành tá tràng - D1: Niêm mạc bình thường.

- D2 tá tràng: Niêm mạc bình thường.

5. CLOTEST

KẾT LUẬN: VARICE THỰC QUẢN ĐỘ II-III, VIÊM SUNG HUYẾT HANG VỊ.

Đề Nghị/Xử Trị: Đà Nẵng, ngày 21 tháng 12 năm 2016 10:57:24
Bác sĩ chuyên khoa

BS. ĐOÀN HIỆU TRUNG
BS. ĐOÀN HIỆU TRUNG

*GHI CHÚ: Vui lòng mang theo phiếu này khi tái khám

BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG
PHÒNG NỘI SƠI - KHOA NỘI TIÊU HÓA VÀ GAN MẬT
124 Hải Phòng - Đà Nẵng ĐT: 0236 3822118 Số hồ sơ: 18070268

KẾT QUẢ NỘI SƠI DẠ DÀY

Họ tên: **NGÔ TÂN B** Tuổi: 68 Phái: Nam Mã BN: 18070192
Địa chỉ: BN Khoa: BVBN

BS chỉ định: NỘI TIÊU HÓA
Chẩn đoán LS:

Máy: OLYMPUS-170

Chỉ định: ☐ Cấp Cứu ☒ NS Chẩn Đoán ☐ NS Điều Trị ☐ NS Lấy Di Vật
☐ Sinh Thiết ☒ Clotest ☐ AM TINI ☐ ĐUONG TINI ☐ Giải Phẫu Bệnh

MÔ TẢ

1. Thực quản: Niêm mạc có 3 cột giãn độ I-II, kèm sẹo xơ, Không u, không loét, nhu động mềm mại (h1)

2. Đường Z cách cung rỗng: 38 cm

3. Dạ dày: + Tâm vị: Niêm mạc bình thường, Không u, không loét.
- Phình vị và thân vị: Niêm mạc viêm phù nề sung huyết, Không u, không loét (h2)
- Hai bờ cong: Niêm mạc bình thường, Không u, không loét
- Hang vị: Niêm mạc có ổ loét dạng đường $\# 7 \text{ mm}$, Không u (h3)
- Lỗ môn vị: Trơn, mềm mại.

4. Tá tràng: Niêm mạc bình thường, Không u, không loét.

- Hành tá tràng - D1: Niêm mạc bình thường.

- D2 tá tràng: Niêm mạc bình thường.

5. CLOTEST

KẾT LUẬN: GIÀN TĨNH MẠCH THỰC QUẢN ĐỘ I-II, BỆNH DẠ DÀY
TĂNG ÁP CỬA, LOÉT HANG VỊ DẠ DÀY

Đề Nghị/Xử Trị: Đà Nẵng, ngày 20 tháng 6 năm 2018 11:54:57
Bác sĩ chuyên khoa

BS. ĐOÀN HIỆU TRUNG
BS. ĐOÀN HIỆU TRUNG

*GHI CHÚ: Vui lòng mang theo phiếu này khi tái khám

PHỤ LỤC 4

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU TRONG ĐỀ TÀI LUẬN ÁN CỦA NGHIÊN CỨU SINH

Danh sách gồm 106 bệnh nhân tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Thời gian khám và điều trị lần đầu từ ngày 24/08/2016 và bệnh nhân cuối cùng trong nghiên cứu kết thúc lượt khám đánh giá cuối cùng ngày 12/10/2019.

ST T	Họ Và Tên	Năm sinh	Giới	Địa Chỉ	Mã y tế	Ngày khám lần đầu
1	Nguyễn Đức P.	1964	Nam	Thăng Bình - Quảng Nam	05180848	26/12/2016
2	Nguyễn Hữu N.	1954	Nam	Sơn Trà - Đà Nẵng	05031341	02/01/2017
3	Trịnh Thị H.	1953	Nữ	Hòa Vang - Đà Nẵng	05377529	29/12/2017
4	Đào Thị H.	1962	Nữ	Liên Chiểu - Đà Nẵng	05366024	08/06/2017
5	Nguyễn Quang H.	1968	Nam	Thanh Khê - Đà Nẵng	3352801	24/08/2016
6	Đặng Thị X.	1955	Nữ	Đại Lộc - Quảng Nam	05463103	19/09/2017
7	Nguyễn Thị Thu D.	1974	Nữ	Bình Sơn - Quảng Ngãi	05084582	11/11/2016
8	Phùng Văn Đ.	1986	Nam	Hòa Vang - Đà Nẵng	05246383	17/03/2017
9	Đặng Anh T.	1983	Nam	Hải Châu - Đà Nẵng	05189978	24/10/2016
10	Đoàn Văn C.	1987	Nam	Sơn Trà - Đà Nẵng	05148382	12/06/2017
11	Đặng Văn B.	1950	Nam	Cẩm Lệ - Đà Nẵng	05019378	30/11/2017
12	Lê H.	1956	Nam	Hòa Vang - Đà Nẵng	05121263	13/03/2017
13	Huỳnh Thị N.	1959	Nữ	Ngũ Hành Sơn - Đà Nẵng	05257945	12/12/2016
14	Đặng Hữu T.	1964	Nam	Ngũ Hành Sơn - Đà Nẵng	05017226	05/06/2017
15	Trương Thị T.	1952	Nữ	Hải Châu - Đà Nẵng	05006830	21/12/2016
16	Nguyễn Văn Anh D.	1955	Nam	Hải Châu - Đà Nẵng	05008838	13/12/2016
17	Đinh Viêt T.	1976	Nam	Hòa Vang - Đà Nẵng	05115149	30/11/2017
18	Nguyễn Văn T.	1953	Nam	Sơn Trà - Đà Nẵng	5251A3	31/10/2016
19	Lê Thị T.	1962	Nữ	Quế Sơn - Quảng Nam	1712004314	14/12/2017
20	Trần Thị D.	1968	Nữ	Sơn Tịnh - Quảng Ngãi	05517274	23/01/2018
21	Nguyễn Thị T.	1982	Nữ	Thanh Khê - Đà Nẵng	05224387	02/03/2017
22	Nguyễn Văn H.	1965	Nam	Đại Lộc - Quảng Nam	05191964	09/02/2017
23	Hoàng Văn N.	1955	Nam	Liên Chiểu - Đà Nẵng	05112613	07/12/2016
24	Nguyễn T.	1959	Nam	Hội An - Quảng Nam	05247152	17/03/2017
25	Đoàn Văn Đ.	1954	Nam	Đại Lộc - Quảng Nam	05376979	15/06/2017
26	Nguyễn Công T.	1961	Nam	Sơn Trà - Đà Nẵng	05091520	14/03/2017
27	Nguyễn Thanh P.	1956	Nam	Hội An - Quảng Nam	6288A3	23/12/2016
28	Nguyễn Thanh P.	1965	Nam	Sơn Trà - Đà Nẵng	3800A3	05/07/2017
29	Nguyễn Thị Thanh T.	1970	Nữ	Hải Châu - Đà Nẵng	5711A3	21/11/2016
30	Nguyễn Đình Đ.	1968	Nam	Điện Bàn - Quảng Nam	05215744	24/02/2017
31	Nguyễn Trung K.	1979	Nam	Hải Châu - Đà Nẵng	05334804	17/05/2017
32	Nguyễn Văn C.	1950	Nam	Điện Bàn - Quảng Nam	5343A3	26/09/2017
33	Phùng Văn L.	1957	Nam	Thăng Bình - Quảng Nam	05164525	19/12/2016
34	Nguyễn Thế H.	1983	Nam	Liên Chiểu - Đà Nẵng	05456309	05/08/2017



35	Nguyễn Như T.	1966	Nam	Hải Châu - Đà Nẵng	207A3	12/01/2018
36	Nguyễn Thị M.	1980	Nữ	Duy Xuyên - Quảng Nam	05198572	20/03/2017
37	Mai Thị Kiều H.	1961	Nữ	Sơn Trà - Đà Nẵng	5015716	26/06/2017
38	Ung Thị L.	1944	Nữ	Phú Ninh - Quảng Nam	05537258	30/09/2017
39	Nguyễn Thị Phương H.	1994	Nữ	Điện Bàn - Quảng Nam	05356382	05/06/2017
40	Trần Đình H.	1956	Nam	Hải Châu - Đà Nẵng	05194355	06/12/2016
41	Đinh Ngọc Y.	1982	Nam	Hòa Vang - Đà Nẵng	1807002072	29/10/2018
42	Trương Thị T.	1964	Nữ	Liên Chiểu - Đà Nẵng	0516431	07/03/2017
43	Bùi Thị N.	1950	Nữ	Quế Sơn - Quảng Nam	5792A3	25/11/2016
44	Ngô Tấn B.	1950	Nam	Hòa Vang - Đà Nẵng	6179A3	19/12/2016
45	Nguyễn Đình C.	1976	Nam	Cẩm Lệ - Đà Nẵng	05214870	24/02/2017
46	Nguyễn Đức T.	1982	Nam	Thanh Khê - Đà Nẵng	05477986	19/08/2017
47	Trần Đức V.	1984	Nam	Liên Chiểu - Đà Nẵng	05382931	19/06/2017
48	Nguyễn Đ.	1960	Nam	Ngũ Hành Sơn - Đà Nẵng	05168726	13/06/2017
49	Phạm Thị H.	1949	Nữ	Duy Xuyên - Quảng Nam	05506451	20/08/2017
50	Trần Thị H.	1957	Nữ	Quế Sơn - Quảng Nam	05385644	19/06/2017
51	Đặng Văn N.	1968	Nam	Hòa Vang - Đà Nẵng	05005703	06/06/2017
52	Trần Thị H.	1950	Nữ	Liên Chiểu - Đà Nẵng	3366A3	14/06/2017
53	Huỳnh X.	1958	Nam	Điện Bàn - Quảng Nam	05175615	11/01/2017
54	Lê Ngọc T.	1944	Nam	Quế Sơn - Quảng Nam	05391229	27/08/2017
55	Võ Duy N.	1972	Nam	Tư Nghĩa - Quảng Ngãi	05111022	06/12/2016
56	Trần Công L.	1963	Nam	Hòa Vang - Đà Nẵng	05106964	02/12/2016
57	Trần Minh H.	1973	Nam	Điện Bàn - Quảng Nam	05149851	04/01/2017
58	Hà Thị H.	1954	Nữ	Cẩm Lệ - Đà Nẵng	05128928	02/11/2016
59	Trương Thị Thu H.	1972	Nữ	Phú Ninh - Quảng Nam	05184509	06/02/2017
60	Đinh G.	1976	Nam	Minh Long - Quảng Ngãi	05146798	03/01/2017
61	Nguyễn Khánh T.	1981	Nam	Hải Châu - Đà Nẵng	3458A3	31/03/2017
62	Trần Hữu N.	1991	Nam	Hòa Vang - Đà Nẵng	05579190	07/11/2017
63	Trương Duy L.	1949	Nam	Sơn Trà - Đà Nẵng	05198434	23/12/2016
64	Lê Văn T.	1967	Nam	Hải Châu - Đà Nẵng	05193725	13/02/2017
65	Đặng Minh L.	1976	Nam	Hải Châu - Đà Nẵng	05274202	04/04/2017
66	Hồ Văn T.	1976	Nam	Liên Chiểu - Đà Nẵng	1801011747	17/01/2018
67	Hà Thị Bích H.	1974	Nữ	Liên Chiểu - Đà Nẵng	05200373	25/03/2017
68	Huỳnh Thị L.	1972	Nữ	Liên Chiểu - Đà Nẵng	05062393	21/12/2016
69	Đỗ Thị T.	1962	Nữ	Hòa Vang - Đà Nẵng	05081409	20/06/2017
70	Phan Văn Q.	1967	Nam	Sơn Trà - Đà Nẵng	05450301	31/04/2017
71	Nguyễn Văn M.	1964	Nam	Hòa Vang - Đà Nẵng	05158087	11/01/2017
72	Nguyễn Thị Hoàng O.	1953	Nữ	Cẩm Lệ - Đà Nẵng	3987A3	24/08/2016
73	Hồ Thị T.	1957	Nữ	Điện Bàn - Quảng Nam	6362A3	26/12/2016
74	Viên Thị V.	1960	Nữ	Liên Chiểu - Đà Nẵng	05106469	02/12/2016
75	Nguyễn Hữu P.	1966	Nam	Điện Bàn - Quảng Nam	05183012	07/02/2017
76	Nguyễn Thị B.	1959	Nữ	Sơn Trà - Đà Nẵng	05197475	13/02/2017
77	Nguyễn Thị P.	1962	Nữ	Điện Bàn - Quảng Nam	05193308	10/02/2017
78	Trần Thị N.	1964	Nữ	Thanh Khê - Đà Nẵng	05009455	07/12/2016



**DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU ĐƯỢC SIÊU ÂM
ĐO ĐỘ ĐÀN HỒI GAN BẰNG KỸ THUẬT ARFI TẠI BỆNH VIỆN
GIA ĐÌNH ĐÀ NẰNG**

Danh sách gồm 106 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu. Thời gian đo độ đàn hồi gan bằng kỹ thuật ARFI lần đầu từ ngày 24/08/2016 và bệnh nhân cuối cùng trong nghiên cứu kết thúc lượt đo cuối cùng ngày 29/10/2019.

STT	Họ và tên bệnh nhân	Năm sinh	Giới	Mã ARFI	Ngày làm ARFI			
					Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4
1	Nguyễn Đức P.	1964	Nam	307360	26.12.16	28.06.17	26.12.17	28.06.18
2	Nguyễn Hữu N.	1954	Nam	308867	26.09.16	08.04.17	11.10.17	-
3	Trịnh Thị H.	1953	Nữ	325755	03.01.18	20.06.18	28.12.18	07.07.19
4	Đào Thị H.	1962	Nữ	389793	16.06.17	06.01.18	06.06.18	30.12.18
5	Nguyễn Quang H.	1968	Nam	270886	27.05.16	26.02.17	27.08.17	03.03.18
6	Đặng Thị X.	1955	Nữ	384841	13.06.17	01.01.18	20.06.18	25.01.19
7	Nguyễn Thị Thu D.	1974	Nữ	357048	17.11.16	16.07.17	30.01.18	28.07.18
8	Phùng Văn Đ.	1986	Nam	216167	17.03.17	28.09.17	08.04.18	18.10.18
9	Đặng Anh T.	1983	Nam	229002	05.10.16	28.04.17	26.10.17	26.04.18
10	Đoàn Văn C.	1987	Nam	189421	09.12.16	10.12.17	19.06.18	11.12.18
11	Đặng Văn B.	1950	Nam	316165	24.04.17	05.11.17	18.04.18	28.10.18
12	Lê H.	1956	Nam	348303	16.03.17	27.09.17	23.03.18	25.09.18
13	Huỳnh Thị N.	1959	Nữ	253234	13.06.17	17.12.17	20.06.18	25.12.18
14	Đặng Hữu T.	1964	Nam	347666	14.06.17	15.01.18	15.06.18	13.12.18
15	Trương Thị T.	1952	Nữ	306318	21.12.16	24.06.17	03.01.18	16.07.18
16	Nguyễn Văn Anh D.	1955	Nam	98892	14.12.16	08.07.17	12.01.18	13.07.18
17	Đinh Việt T.	1976	Nam	443433	04.12.17	16.06.18	13.12.18	27.06.19
18	Nguyễn Văn T.	1953	Nam	297593	11.11.16	06.05.17	28.11.17	02.06.18
19	Lê Thị T.	1962	Nữ	485788	16.12.17	05.07.18	02.02.19	10.08.19
20	Trần Thị D.	1968	Nữ	456494	26.01.18	01.08.18	16.01.19	12.07.19
21	Nguyễn Thị T.	1982	Nữ	347661	06.03.17	07.10.17	12.04.18	14.10.18
22	Nguyễn Văn H.	1965	Nam	315911	13.02.17	08.08.17	19.02.18	06.08.18
23	Hoàng Văn N.	1955	Nam	348274	10.12.16	08.06.17	04.01.18	14.07.18
24	Nguyễn T.	1959	Nam	351286	20.03.17	26.09.17	28.03.18	25.09.18
25	Đoàn Văn Đ.	1954	Nam	348137	15.06.17	07.01.18	06.07.18	02.01.19
26	Nguyễn Công T.	1961	Nam	351450	15.03.17	08.10.17	16.04.18	13.10.18
27	Nguyễn Thanh P.	1956	Nam	218981	19.12.16	26.06.17	14.12.17	12.06.18
28	Nguyễn Thanh P.	1965	Nam	347664	06.07.17	11.01.18	13.07.18	24.01.19
29	Nguyễn Thị Thanh T.	1970	Nữ	302483	02.12.16	08.06.17	21.12.17	25.06.18
30	Nguyễn Đình Đ.	1968	Nam	314476	24.02.17	16.09.17	13.03.18	15.09.18
31	Nguyễn Trung K.	1979	Nam	83110	18.05.17	13.12.17	12.06.18	25.12.18
32	Nguyễn Văn C.	1950	Nam	289491	27.09.17	18.03.18	06.09.18	02.03.19
33	Phùng Văn L.	1957	Nam	307565	27.12.16	20.06.17	21.12.17	22.06.18
34	Nguyễn Thế H.	1983	Nam	278751	16.08.17	02.03.18	31.08.18	03.03.19
35	Nguyễn Như T.	1966	Nam	311287	13.01.18	16.07.18	18.01.19	22.07.19
36	Nguyễn Thị M.	1980	Nữ	285566	25.03.17	01.10.17	26.03.18	15.09.18



37	Mai Thị Kiều H.	1961	Nữ	235772	29.06.17	28.01.18	27.07.18	10.02.19
38	Ung Thị L.	1944	Nữ	380444	09.10.17	19.04.18	13.10.18	23.04.19
39	Nguyễn Thị Phương H.	1994	Nữ	396769	14.06.17	22.12.17	19.07.18	03.01.19
40	Trần Đình H.	1956	Nam	308613	10.12.16	24.06.17	18.12.17	22.06.18
41	Đinh Ngọc Y.	1982	Nam	261868	20.04.18	30.10.18	27.04.19	29.10.19
42	Trương Thị T.	1964	Nữ	309917	07.03.17	25.09.17	05.04.18	12.10.18
43	Bùi Thị N.	1950	Nữ	305258	26.11.16	17.05.17	04.11.17	15.05.18
44	Ngô Tấn B.	1950	Nam	70981	14.12.16	-	08.12.17	22.06.18
45	Nguyễn Đình C.	1976	Nam	389543	24.02.17	-	28.02.18	08.08.18
46	Nguyễn Đức T.	1982	Nam	372784	25.08.17	-	22.08.18	26.02.19
47	Trần Đức V.	1984	Nam	335376	20.06.17	-	10.07.18	16.01.19
48	Nguyễn Đ.	1960	Nam	521648	14.06.17	16.12.17	17.06.18	08.01.19
49	Phạm Thị H.	1949	Nữ	456501	20.08.17	28.02.18	24.08.18	26.02.19
50	Trần Thị H.	1957	Nữ	353099	03.07.17	01.01.18	14.06.18	14.01.19
51	Đặng Văn N.	1968	Nam	438761	08.06.17	07.12.17	04.06.18	14.01.19
52	Trần Thị H.	1950	Nữ	312719	16.06.17	09.12.17	06.06.18	07.12.18
53	Huỳnh X.	1958	Nam	310240	11.01.17	18.07.17	24.01.18	09.08.18
54	Lê Ngọc T.	1944	Nam	307496	22.08.17	26.02.18	26.08.18	19.02.19
55	Võ Duy N.	1972	Nam	303304	06.12.16	10.06.17	14.12.17	12.06.18
56	Trần Công L.	1963	Nam	121855	26.12.16	28.06.17	16.11.17	10.06.18
57	Trần Minh H.	1973	Nam	348260	06.01.17	03.06.17	12.12.17	19.07.18
58	Hà Thị H.	1954	Nữ	354035	06.11.16	05.05.17	12.11.17	12.05.18
59	Trương Thị Thu H.	1972	Nữ	314174	06.02.17	12.08.17	10.02.18	16.08.18
60	Đinh G.	1976	Nam	308366	03.01.17	17.06.17	20.12.17	15.06.18
61	Nguyễn Khánh T.	1981	Nam	348338	04.01.17	20.06.17	07.12.17	06.06.18
62	Trần Hữu N.	1991	Nam	389824	16.11.17	11.05.18	-	15.05.19
63	Trương Duy L.	1949	Nam	307879	23.12.16	16.06.17	-	14.06.18
64	Lê Văn T.	1967	Nam	123950	10.02.17	17.09.17	09.03.18	18.09.18
65	Đặng Minh L.	1976	Nam	307718	06.04.17	09.10.17	-	09.10.18
66	Hồ Văn T.	1976	Nam	445984	26.01.18	10.07.18	16.01.19	14.07.19
67	Hà Thị Bích H.	1974	Nữ	308228	24.03.17	28.09.17	16.03.18	04.10.18
68	Huỳnh Thị L.	1972	Nữ	227933	22.12.16	16.06.17	16.01.18	09.07.18
69	Đỗ Thị T.	1962	Nữ	351617	28.06.17	09.01.18	04.07.18	30.01.19
70	Phan Văn Q.	1967	Nam	424066	02.05.17	04.11.17	09.05.18	-
71	Nguyễn Văn M.	1964	Nam	310382	12.01.17	28.06.17	18.01.18	22.07.18
72	Nguyễn Thị Hoàng O.	1953	Nữ	281933	07.09.16	03.03.17	12.09.17	-
73	Hồ Thị T.	1957	Nữ	313622	03.01.17	02.06.17	-	16.06.18
74	Viên Thị V.	1960	Nữ	303391	07.12.16	18.06.17	03.01.18	10.07.18
75	Nguyễn Hữu P.	1966	Nam	137954	16.03.17	09.09.17	12.03.18	18.09.18
76	Nguyễn Thị B.	1959	Nữ	306646	13.03.17	30.09.17	30.03.18	12.09.18
77	Nguyễn Thị P.	1962	Nữ	216167	10.02.17	20.08.17	29.02.18	25.08.18
78	Trần Thị N.	1964	Nữ	306486	07.12.16	05.06.17	07.12.17	03.07.18
79	Hồ Quốc H.	1969	Nam	526437	14.12.17	24.06.18	22.12.18	25.06.19
80	Trần Thị X.	1965	Nữ	384269	10.04.17	10.10.17	14.04.18	10.10.18
81	Nguyễn Ngọc D.	1975	Nam	307752	01.01.18	11.07.18	10.01.19	28.07.19
82	Phạm C.	1970	Nam	303096	28.12.17	19.06.18	02.01.19	24.06.19
83	Lê Anh T.	1979	Nam	373714	14.08.17	20.02.18	18.08.18	10.02.19
84	Huỳnh Bá L.	1963	Nam	305258	15.12.16	23.06.17	24.12.17	27.06.18
85	Trần Thị Thu H.	1975	Nữ	349293	15.04.17	26.10.17	15.03.18	11.10.18
86	Võ Thị N.	1961	Nữ	457425	03.12.17	09.06.18	13.12.18	06.06.19

106450
 NGTY
 PHÂN
 KHOA
 AC SỸ
 ĐÌNH
 U - TP. Đ.

87	Lê Yên K.	1968	Nam	435903	18.02.17	21.08.17	23.02.18	22.08.18
88	Nguyễn Thị T.	1947	Nữ	191870	25.06.17	-	16.06.18	15.01.19
89	Hồ T.	1972	Nam	380621	20.02.17	-	19.08.18	22.08.18
90	Lê Nho L.	1968	Nam	384841	26.12.16	27.06.17	20.12.17	02.07.18
91	Nguyễn D.	1972	Nam	353907	06.07.17	11.01.18	26.06.18	28.12.18
92	Nguyễn Thị K.	1962	Nữ	289946	13.10.16	19.04.17	31.10.17	19.04.18
93	Trần Hồng K.	1970	Nam	309930	09.01.17	24.06.17	20.12.17	-
94	Dương Đức Q.	1973	Nam	304451	11.06.17	25.01.18	23.07.18	22.01.19
95	Võ Huy L.	1957	Nam	304998	14.12.16	16.06.17	21.12.17	-
96	Ngô Thị D.	1969	Nữ	350032	22.06.17	14.11.17	14.05.18	11.11.18
97	Đặng Thị H.	1964	Nữ	390224	10.09.17	20.03.18	12.09.18	16.03.19
98	Lê Thị H.	1954	Nữ	445985	26.02.18	07.08.18	10.02.19	30.08.19
99	Trương Văn C.	1965	Nam	405817	04.01.18	18.07.18	10.01.19	09.07.19
100	Đặng Bảo Q.	1973	Nam	483758	28.12.17	03.07.18	03.01.19	02.07.19
101	Nguyễn Thị H.	1954	Nữ	304886	23.06.17	29.12.17	25.06.18	27.12.18
102	Trương Thị C.	1955	Nữ	311299	29.03.17	07.10.17	08.04.18	05.10.18
103	Nguyễn Thị H.	1970	Nữ	350316	21.04.17	17.10.17	18.04.18	22.06.18
104	Trần Thị M.	1962	Nữ	465696	09.03.17	16.09.17	29.03.18	10.09.18
105	Lê Đặng T.	1958	Nam	345344	04.07.17	04.01.18	20.06.18	25.12.18
106	Lê Đình B.	1964	Nam	488406	14.12.17	02.07.18	11.01.19	03.07.19

Đà Nẵng, ngày .08...tháng...07...năm 2020

Phòng Kế hoạch tổng hợp

(Signature)

BS.CKI. Trần Thị Huyền Thanh

Xác nhận của Ban Giám Đốc Bệnh viện Gia đình Đà Nẵng

K.T. Giám đốc.
P. Giám đốc.



BS.CKI. Trần Thị Huyền Thanh

