

**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**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HUẾ, 2020

Công trình được hoàn thành tại:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. TRẦN XUÂN CHƯƠNG

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế

Vào lúc.....giờ.....ngày.....tháng.....năm 20....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế
- Thư viện Quốc gia
- Trung tâm học liệu - Đại học Huế

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. Việt Nam có tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B từ 9,7 - 19%. Xơ gan (XG) là biến chứng hay gặp nhất, chiếm ít nhất 1/3 trường hợp viêm gan B mạn và có tiên lượng xấu.

Trước đây cho rằng XG là không thể đảo ngược và virus không còn nhân lên nữa. Do vậy, chủ yếu là điều trị triệu chứng. Gần đây, nghiên cứu cho thấy ở giai đoạn XG virus vẫn còn nhân lên phổ biến và điều trị kháng virus đem lại cải thiện về lâm sàng, sinh hoá, virus và đặc biệt là cải thiện về mô bệnh học ở những bệnh nhân xơ hoá gan (XHG) và XG, nhất là xơ gan còn bù (XGCB). Vì vậy, để đánh giá hiệu quả điều trị kháng virus bên cạnh theo dõi về đáp ứng sinh hoá và virus, việc đánh giá cải thiện XHG là rất cần thiết góp phần đánh giá hiệu quả điều trị và giúp tiên lượng các biến chứng của XG.

Đề đánh giá XHG, sinh thiết gan vẫn là tiêu chuẩn vàng nhưng đây là một thủ thuật xâm nhập nên bộc lộ nhiều nhược điểm. Do đó, các phương pháp đánh giá không xâm nhập ngày càng được ứng dụng trong lâm sàng, thông dụng nhất là các chỉ điểm sinh học và các phương pháp đo độ đàn hồi gan. Trong đó, chỉ số APRI (tỷ số AST trên tiêu cầu) là chỉ điểm sinh học khá đơn giản, giá thành thấp, dễ áp dụng và có độ chính xác có thể chấp nhận được. Đối với đo độ đàn hồi gan, đo vận tốc sóng biến dạng (SWV: Shear Wave Velocity) bằng kỹ thuật ARFI là một phương pháp mới đã được FDA chấp thuận, có giá trị tương đương với đo độ đàn hồi thoáng qua và tương quan chặt chẽ với các giai đoạn XHG mô học. Hơn nữa, ARFI có một số ưu điểm khác như thực hiện được trên bệnh nhân có béo, béo phì. Vì vậy, kỹ thuật ARFI và chỉ số APRI là những phương pháp đánh giá XHG phù hợp với nước ta hiện nay.

Entecavir (ETV) là một trong những thuốc kháng virus mạnh, ít kháng thuốc, được ưu tiên chọn lựa trong điều trị viêm gan B mạn hiện nay và nhiều nghiên cứu cũng cho thấy ETV là thuốc chọn lựa điều trị cho bệnh nhân XG do HBV. Tuy nhiên, tại Việt Nam cho đến nay chưa có công bố về hiệu quả của ETV trên đối tượng xơ gan. 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”**, với 2 mục tiêu:

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. 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.

2. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ Ý NGHĨA THỰC TIỄN

- Ý nghĩa khoa học:

Kết quả nghiên cứu đóng góp thêm bằng chứng về hiệu quả của entecavir trong điều trị xơ gan do HBV về cải thiện lâm sàng, sinh hoá, virus và đặc biệt là cải thiện mức độ XHG, nhất là xơ gan Child A. Từ đó góp phần khẳng định XHG và thậm chí XG vẫn có khả năng đảo ngược.

Nghiên cứu còn làm rõ vai trò theo dõi cải thiện XHG bằng các phương pháp không xâm nhập (APRI, ARFI) và xác định được các yếu tố dự báo cải thiện XHG khi điều trị kháng virus lâu dài.

- Ý nghĩa thực tiễn

Khuyến khích điều trị entecavir sớm ở bệnh nhân XG và theo dõi cải thiện mức độ XHG bằng các phương pháp không xâm nhập (APRI, ARFI) để đánh giá hiệu quả điều trị. Ngoài ra, áp dụng các yếu tố dự báo cải thiện XHG vào thực hành lâm sàng để giải thích cho người bệnh an tâm hơn và hy vọng đạt được kết quả khả quan trong tương lai.

3. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam đánh giá hiệu quả của entecavir ở bệnh nhân xơ gan do HBV cả về mặt lâm sàng, sinh hoá, virus và cải thiện XHG bằng phối hợp kỹ thuật ARFI và APRI cũng như xác định được các yếu tố dự báo cải thiện mức độ XHG khi điều trị kéo dài.

4. CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Gồm 131 trang: Đặt vấn đề 3 trang, tổng quan tài liệu 41 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 19 trang, kết quả nghiên cứu 31 trang, bàn luận 33 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 49 bảng, 11 hình, 2 sơ đồ, 16 biểu đồ, 195 tài liệu tham khảo: 19 tài liệu tiếng Việt, 176 tài liệu tiếng Anh, có 79 tài liệu trong 5 năm trở lại đây.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. XƠ GAN DO VIRUS VIÊM GAN B

Xơ gan (XG) là một biến chứng hay gặp nhất ở bệnh nhân viêm gan B mạn (VGBM), ước tính khoảng 30% các trường hợp XG do HBV.

Ở giai đoạn XG vẫn tồn tại sự nhân lên của HBV từ 30% - 70% trường hợp. Có 3 - 5% trường hợp XGCB tiến triển thành XG mất bù (XGMB) mỗi năm, thường sau các đợt bùng phát VR. Tỷ lệ các đợt bùng phát viêm gan từ 10 - 20% XG do HBV. Tỷ lệ ung thư tế bào gan (UTTBG) hàng năm ở bệnh nhân XGCB từ 1,5 - 8%. Tải lượng HBV DNA > 10^{3.7} copies/mL tăng nguy cơ UTTBG. Tỷ lệ sống còn 5 năm ở bệnh nhân XGCB từ 80 - 85% và còn 14% đối với XGMB.

1.2. XƠ HÓA GAN

1.2.1. Sự hình thành xơ hóa gan

XHG xảy ra do sự mất cân bằng giữa quá trình hình thành và thoái triển cơ chất ngoại bào (ECM: Extracellular Matrix) do hậu quả của tổn thương gan mạn. Tiến triển của XHG đưa đến XG và các biến chứng. Thang điểm Metavir được sử dụng nhiều nhất với sự đồng thuận cao, gồm 5 giai đoạn XHG mô học. Dựa vào các giai đoạn, XHG được chia làm 3 mức độ: xơ hóa nhẹ (F0, F1); xơ hóa đáng kể ($\geq$ F2); xơ hóa nặng ($\geq$ F3) và XG (F4).

1.2.2. Thoái triển xơ hóa gan

Điều trị kháng VR hiệu quả có thể đem lại sự hồi phục chức năng của các tế bào T đặc hiệu HBV, điều chỉnh hệ miễn dịch, 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 men metalloprotease và làm giảm lượng acid hyaluronic trong mô gan. Từ đó đem sự thoái triển XHG ở và thậm chí XG, nhất là XGCB.

1.3. ĐIỀU TRỊ KHÁNG VIRUS VÀ VAI TRÒ CỦA ENTECAVIR Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN DO HBV

1.3.1. Điều trị kháng virus ở bệnh nhân xơ gan do HBV

1.3.1.1. Mục đích điều trị kháng virus

Nhằm ngăn ngừa tổn thương gan tiếp diễn hoặc tái hoạt động của HBV, từ đó làm giảm hoặc ngăn ngừa diễn tiến đến XGMB và các biến chứng, nhất là UTTBG. Đối với XGMB, ghép gan vẫn là điều trị tối ưu nhất. Tuy nhiên, trong khi chờ ghép việc điều trị kháng VR là hết sức cần thiết nhằm duy trì hoặc cải thiện chức năng gan, thậm chí một số BN có thể không cần phải ghép gan, giảm các biến chứng nặng và giảm tỷ lệ tái phát HBV sau ghép.

1.3.1.2. Chỉ định điều trị kháng virus

Hiện nay các hướng dẫn trên thế giới khuyến cáo điều trị kháng VR ở BNXG do HBV 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.

1.3.2. Entecavir ở BNXG do HBV

Entecavir (ETV) 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 (VGBM) hiện nay. Đặc biệt, ETV được ưu tiên chọn lựa điều trị cho bệnh nhân xơ gan (BNXG) kể cả XGMB và có đáp ứng virus tương đương với XGCB. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy điều trị ETV cải thiện đáng kể XHG, đạt tỷ lệ từ 57 - 59% sau 48 tuần và đến 88% sau trung bình (TB) 6 năm ở những bệnh nhân XHG hoặc XG, nhất là XGCB. Ngoài ra, ETV khá an toàn trên thận khi điều trị lâu dài.

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP KHÔNG XÂM NHẬP ĐÁNH GIÁ VÀ THEO DÕI XƠ HOÁ GAN SAU ĐIỀU TRỊ

1.4.1. Các phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập

- Các chỉ điểm sinh học đơn giản hay dùng như chỉ số APRI, FIB-4, Forns, Lok, Actitest, Fibrotest,...

- Chân đoán hình ảnh, thông dụng nhất là đo độ đàn hồi gan bằng Fibroscan và kỹ thuật ARFI. Nên phối hợp 2 phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập sẽ làm tăng khả năng chẩn đoán XHG.

1.4.2. Theo dõi cải thiện XHG sau điều trị kháng virus

- **Dựa vào đo độ đàn hồi gan:** Chưa có đồng thuận về sự thay đổi độ đàn hồi gan bao nhiêu sau điều trị là có ý nghĩa so với ban đầu. Theo Wong GL (2013) khi có bất kỳ sự thay đổi nào $\geq 30\%$ và ổn định khi thay đổi $< 30\%$ (Fibroscan). Đối với ARFI, Wu SD (2017) khi có bất kỳ sự thay đổi nào $\geq 15\%$ và ổn định khi thay đổi $< 15\%$ và Leong HK (2018) sự thay đổi có ý nghĩa là $\geq 10\%$ và ổn định khi thay đổi $< 10\%$.

- **Dựa vào các chỉ điểm sinh học:** Theo Peng J (2016) khi giảm chỉ số APRI $\geq 0,35$ dự báo đáp ứng XHG có AUROC là 0,79 với độ nhạy (Se: Sensitivity) là 75,8% và độ đặc hiệu (Sp: Specificity) là 75%. Sun J (2018) khi APRI giảm $0,72 \pm 0,69$ sau điều trị có thể tiên đoán đáp ứng mô học có AUROC là 0,77 (Se là 76,2% và Sp là 70,2%).

1.4.3. Các phương pháp đánh giá và theo dõi XHG không xâm nhập trong đề tài

1.4.3.1. Chỉ số APRI

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

$AST^* = 37 \text{ U/L}$, là GHTBT của AST tại Bệnh viện Đà Nẵng.

Nghiên cứu cho thấy chỉ số APRI trong đánh giá XHG với độ chính xác có thể chấp nhận được, có mối tương quan với giai đoạn XHG mô học và với độ đàn hồi gan (ARFI hoặc Fibroscan). Gần đây, APRI cũng đã được áp dụng để theo dõi cải thiện XHG trong quá trình điều trị kháng VR. Vì vậy, đây là chỉ số sinh học phù hợp đánh giá XHG ở những nơi nhân lực và vật lực còn hạn chế.

1.4.3.2. Kỹ thuật ARFI

ARFI được tích hợp vào máy siêu âm (SA) dòng Acuson S2000TM của hãng Siemens có mặt trên thị trường từ năm 2008. Tại Việt Nam, kỹ thuật ARFI đã được ứng dụng tại một số Bệnh viện từ năm 2010, Bệnh viện Gia Đình Đà Nẵng từ năm 2014.

*** Nguyên lý ARFI**

ARFI hoạt động theo nguyên lý ghi hình bằng xung lực xạ âm. Kích thích cơ học mô bằng xung lực đẩy trong thời gian ngắn khoảng $262\mu\text{s}$ trong vùng khảo sát (ROI: Region of Interest) với tần số sóng SA là 2,67 MHz. Khi xung qua vùng ROI gây ra sự dịch chuyển mô, mô dời chỗ và trở lại vị trí cũ nên sóng biến dạng thẳng góc xung đẩy. Sự dịch chuyển của mô được đo bằng chùm SA quy ước theo dõi. SWV càng nhanh mô khảo sát càng cứng. SWV đo bằng m/s, dao động từ 0,5 - 4,4 m/s.

*** Giá trị trong chẩn đoán và theo dõi cải thiện xơ hóa gan**

ARFI đã được FDA chấp thuận năm 2013 để đánh giá XHG, có giá trị tương đương với đo độ đàn hồi thoáng qua (Fibroscan) và tương quan chặt chẽ với các giai đoạn XHG mô học. SWV đo bằng kỹ thuật ARFI bước đầu cho thấy có nhiều ưu điểm trong theo dõi điều trị như nghiên cứu của Trần Văn Huy và cs (2016), Su TH và cs (2018).

*** Ưu điểm và hạn chế của ARFI**

- Ưu điểm

+ ARFI được tích hợp vào máy SA nên cho phép khảo sát hình ảnh gan bằng SA B-mode và chọn chính xác vùng khảo sát (ROI: Region of Interest), tránh được các mạch máu. Vì vậy, ARFI có độ tin cậy cao.

+ ARFI là kỹ thuật dễ thực hiện, không đau, có kết quả ngay và thực hiện được ở những BN có báng, khoảng gian sườn hẹp và béo phì.

- **Hạn chế:** ARFI là chưa có các nghiên cứu đánh giá lâu dài. Vùng ROI hẹp và không thay đổi được. Ảnh hưởng của viêm hoại tử gan nặng lên kết quả đo.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 106 BNXG 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, Tp. Đà Nẵng, từ 01/08/2016 đến 30/10/2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân (BN) từ 18 đến 75 tuổi được chẩn đoán XG do HBV chưa được điều trị hoặc ngưng điều trị kháng VR 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 và APASL 2016.

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

- Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ gan:

(1) *Lâm sàng*: các triệu chứng lâm sàng như mệt mỏi, chán ăn, nốt nhện, ban đỏ lòng bàn tay, tuần hoàn bàng hệ, gan, lách lớn, phù.

(2) *Đánh giá xơ hoá gan*: SWV (ARFI) > 1,86 m/s (khi ALT ≤ 5 x GHTBT) và chỉ số APRI ≥ 2.

(3) *Cận lâm sàng*:

+ TC giảm < 150 x 10⁹ /L, INR ≥ 1,3 hoặc albumin < 35 g/l.

+ SA gan: gan thô, bờ không đều, TMC giãn, lách lớn, bóng.

+ Có thể có GTMTQ và/hoặc dạ dày khi nội soi

Tiêu chuẩn (2) là bắt buộc để chẩn đoán xơ gan.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Chúng tôi loại trừ những BN: không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc đã dùng tenofovir (TDF), adefovir (ADV) trước đây; Xơ gan Child C > 12 điểm; Dị ứng với thuốc entecavir (ETV); Có hoạt độ AST, ALT tăng ≥ 10 lần GHTBT; Nghiện rượu; Có các bệnh gan như gan nhiễm mỡ, viêm gan rượu, viêm gan nghi do thuốc, XG mật, nhiễm HCV (anti HCV+); UTTBG; có creatinine > 1,5 lần GHTBT hoặc eGFR < 50 ml/phút; Có bệnh nặng khác phối hợp.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu có can thiệp điều trị

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

$$\text{Công thức tính cỡ mẫu: } n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{d^2}$$

- 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, p = 0,312 là tỷ lệ đáp ứng XHG (từ F4 xuống ≤ F3 theo SWV đo bằng ARFI) của Trần Văn Huy (2016) ở BNXG do HBV sau 2 năm điều trị kháng VR.

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

Tính n = 82,46. Vậy cỡ mẫu dự kiến tối thiểu là 83 bệnh nhân.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.3.1. Chọn bệnh nhân

Tất cả BNXG do HBV từ 18 đến 75 tuổi được điều trị và theo dõi tại Bệnh viện Đà Nẵng thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ.

2.2.3.2. Khám lâm sàng

Tất cả BN được hỏi tiền sử, bệnh sử và thăm khám lâm sàng.

2.2.3.3. Thực hiện các xét nghiệm

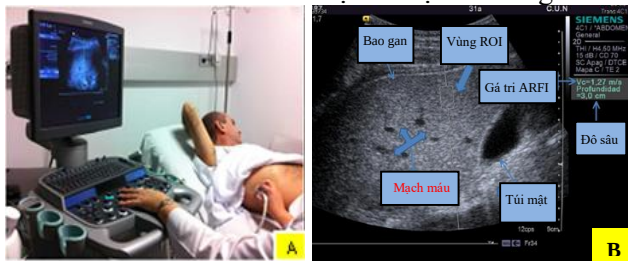
- Xét nghiệm sinh hóa, huyết học và virus được thực hiện cùng một thời điểm tại các thời điểm: trước và sau điều trị tại thời điểm 3, 6, 12 và 18 tháng tại Bệnh viện Đà Nẵng.

- Đo SWV bằng kỹ thuật ARFI kết hợp SA gan: đo 4 thời điểm trước và sau điều trị tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng.

- Nội soi dạ dày: trước điều trị và nội soi kiểm tra phụ thuộc vào độ GTMTQ ban đầu và phân loại XG.

2.2.3.4. Thực hiện kỹ thuật ARFI

Đo độ đàn hồi gan tại phòng SA của Bệnh viện Gia Đình Đà Nẵng bằng máy Siemens ACUSON S2000 được cài đặt tính năng ARFI (Hình 2.1).



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

Đo ở phân thùy VII, VIII, đặt vùng ROI ở vị trí không có mạch máu, cách mặt da 3 - 4 cm, cách bao gan tối thiểu 1,5 cm, độ sâu tối đa là 8 cm. Kết quả SWV là TB cộng của 10 lần đo, đơn vị tính m/s.

2.2.4. Thuốc sử dụng trong đề tài

Entecavir biệt dược là Baraclude, viên 0,5 mg, sản xuất bởi công ty Bristol-Mayers-Squibb. Liều dùng cho bệnh nhân Child A là 0,5 mg/ngày và đối với Child B, C là 1 mg/ngày.

2.2.5. Đánh giá đáp ứng điều trị

2.2.5.1. Đáp ứng lâm sàng

- **Đáp ứng theo các triệu chứng lâm sàng:** thay đổi tỷ lệ các triệu chứng cơ năng và thực thể của XG trước và sau điều trị.

- **Đánh giá theo thang điểm Child Pugh:** sự thay đổi điểm Child Pugh TB và tỷ lệ % Child A, B, C trước và sau điều trị.

- **Đánh giá sự thay đổi độ GTMTQ:** sự thay đổi tỷ lệ phần trăm độ GTMTQ trước điều trị và sau 18 tháng điều trị.

- **Tỷ lệ các biến chứng:** UTTBG, tử vong, bùng phát virus và mất bù gan.

2.2.5.2. Đáp ứng sinh hóa

Đánh giá sự thay đổi giá trị và tỷ lệ bình thường hoá hoạt độ AST, ALT, nồng độ albumin, bilirubin TP huyết thanh trước và sau điều trị.

2.2.5.3. Đáp ứng về virus

* **Đáp ứng huyết thanh HBeAg:** tỷ lệ mất HBeAg và chuyển đổi anti HBe ở bệnh nhân có HBeAg(+) ban đầu.

* **Đáp ứng theo tải lượng HBV DNA:** Đánh giá sự thay đổi tải lượng và tỷ lệ HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện (< 20 IU/mL) sau điều trị.

2.2.5.4. Khảo sát sự biến đổi SWV và chỉ số APRI

Đánh giá sự thay đổi giá trị SWV và APRI, tỷ lệ bệnh nhân giảm từ F4 xuống $\leq$ F3 theo SWV và APRI tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng.

2.2.5.5. Tỷ lệ cải thiện mức độ XHG

Cải thiện mức độ XHG xác định bằng giảm phối hợp 2 chỉ số SWV và APRI, giảm từ F4 xuống $\leq$ F3 (SWV $\leq$ 1,86 m/s và APRI $<$ 2).

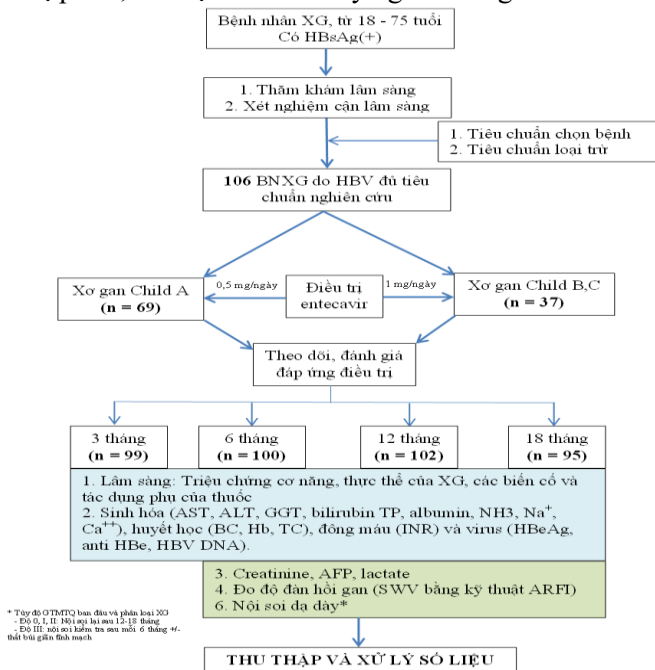
2.2.5.6. Xác định các yếu tố dự báo cải thiện mức độ xơ hoá gan

Các yếu tố ban đầu 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.

2.2.6. Xử lý số liệu

Xử lý bằng phần mềm thống kê y học Excel và SPSS 22.0.

Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.



Sơ đồ 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 ĐH Y Dược Huế và BV Đà Nẵng cho phép thực hiện.

Bệnh nhân và/hoặc gia đình được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu, cam kết hợp tác trong quá trình nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền rút ra khỏi nghiên cứu trong bất kỳ trường hợp nào.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 08/2016 đến tháng 10/2019, chúng tôi có 106 BNXXG do HBV thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh và loại trừ đưa vào nghiên cứu.

3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

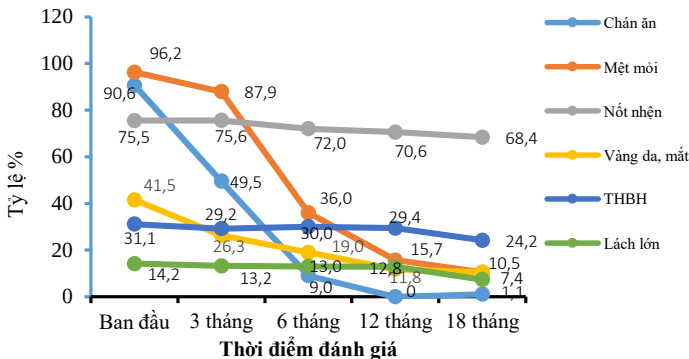
3.1.1. Tuổi: TB $51,95 \pm 10,56$ tuổi, không khác biệt giữa 2 nhóm Child A và Child B, C. Nhóm tuổi 40 - 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (64,1%)

3.1.2. Giới tính: Có 64 nam (60,4%) và 42 nữ (39,6%), tỷ lệ nam/nữ = 1,52/1. Nam giới chiếm đa số (60,4%), cao hơn nữ giới (39,6%) ($p < 0,01$).

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

3.2.1. Đáp ứng lâm sàng

3.2.1.1. Các triệu chứng lâm sàng



Biểu đồ 3.3. Cải thiện các triệu chứng lâm sàng sau điều trị

Có sự cải thiện dần các triệu chứng lâm sàng theo thời gian điều trị, nhất là các triệu chứng cơ năng.

3.2.1.2. Đáp ứng theo thang điểm Child Pugh

Bảng 3.12. Thay đổi điểm Child Pugh theo thời gian 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	8,24 ± 1,46	6,41 ± 1,65	< 0,001
3 tháng ^(b)	64/35/99	5,25 ± 0,44	7,37 ± 1,40	6,00 ± 1,36	< 0,001
6 tháng ^(c)	65/35/100	5,23 ± 0,43	6,94 ± 1,21	5,83 ± 1,14	< 0,001
12 tháng ^(d)	66/36/102	5,17 ± 0,38	6,69 ± 1,24	5,71 ± 1,08	< 0,001
18 tháng ^(e)	67/28/95	5,19 ± 0,44	6,57 ± 1,43	5,60 ± 1,10	< 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	

Điểm Child Pugh giảm dần theo thời gian và có ý nghĩa ngay sau 3 tháng điều trị ở tất cả các nhóm ($p < 0,001$).

- Thay đổi tỷ lệ phân loại Child Pugh: Child A tăng dần theo thời gian điều trị sau 3, 6, 12 và 18 tháng lần lượt là 74,8%, 80%, 83,3% và 86,3%* so với ban đầu là 65,1%** ($p^{*}&^{**} < 0,001$). Ngược lại, Child B, C giảm dần, lần lượt từ 27,4% xuống 12,6% ($p < 0,05$) và 7,5% xuống 1,1% sau 18 tháng điều trị.

3.2.1.3. Đáp ứng theo độ GTMTQ qua nội soi dạ dày

Đa số BN ổn định (64,8%) hoặc giảm 1 độ GTMTQ (25,3%). Có 9 BN tăng độ GTMTQ (9,9%), trong đó Child B, C có 5/25 BN (20,0%) và Child A có 4/66 BN (6,1%) ($p > 0,05$).

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

Có 18 biến chứng (17,0%) ở 17 BN (1 BN Child A có 2 biến chứng: bùng phát VR và tử vong). Biến chứng hay gặp là mất bù gan (6,6%), UTTBG (5,7%) và tử vong (2,8%) (1 BN tử vong do bùng phát VR và 2 BNXG tiến triển) và 2 BN bùng phát VR (1,9%).

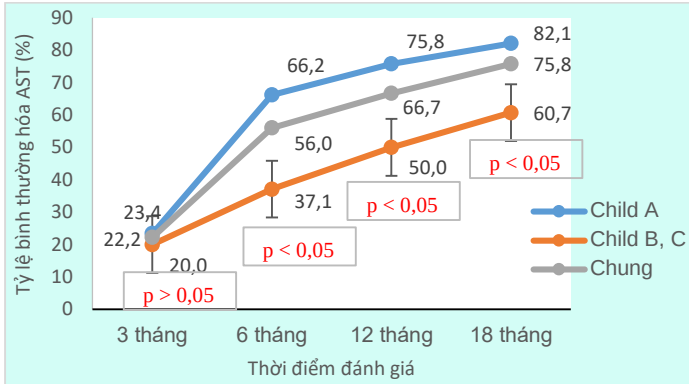
3.2.2. Đáp ứng về sinh hóa gan

3.2.2.1. Đáp ứng theo hoạt độ AST

Bảng 3.16. Đáp ứng về hoạt độ AST theo thời gian 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	91,63 ± 38,24	87,82 ± 28,44	> 0,05
3 tháng ^(b)	64/35/99	53,07 ± 16,72	63,79 ± 23,79	56,86 ± 20,06	< 0,05
6 tháng ^(c)	65/35/100	37,81 ± 14,05	52,49 ± 17,13	42,94 ± 16,67	< 0,001
12 tháng ^(d)	66/36/102	33,65 ± 8,78	47,73 ± 15,54	38,62 ± 13,38	< 0,001
18 tháng ^(e)	67/28/95	31,14 ± 8,42	43,59 ± 15,18	34,81 ± 12,19	< 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	

Hoạt độ AST giảm dần theo thời gian ở tất cả các nhóm và giảm có ý nghĩa ngay sau 3 tháng điều trị.



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ bình thường hoá hoạt độ AST sau điều trị

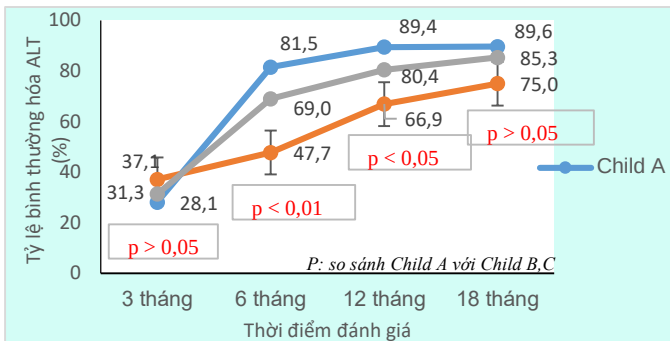
Tỷ lệ bình thường hóa AST tăng dần ở cả 2 nhóm sau điều trị.

3.2.2.2. Đáp ứng theo hoạt độ ALT

Bảng 3.17. Đáp ứng hoạt độ ALT theo thời gian 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	61,68 ± 27,76	64,62 ± 24,34	> 0,05
3 tháng ^(b)	64/35/99	46,31 ± 13,85	44,59 ± 16,20	45,71 ± 14,67	> 0,05
6 tháng ^(c)	65/35/100	33,61 ± 12,85	38,97 ± 11,31	35,48 ± 12,54	< 0,05
12 tháng ^(d)	66/36/102	31,73 ± 13,38	35,48 ± 11,26	33,06 ± 12,74	> 0,05
18 tháng ^(e)	67/28/95	29,57 ± 13,40	33,63 ± 12,35	30,77 ± 13,16	< 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	

Hoạt độ ALT giảm dần theo thời gian điều trị. Từ sau 6 tháng đa số bệnh nhân đạt dưới ngưỡng bình thường (< 40 U/L).



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

Tỷ lệ bình thường hóa hoạt độ ALT tăng dần theo thời gian điều trị.

3.2.2.3. Đáp ứng theo nồng độ albumin huyết thanh

Bảng 3.18. Nồng độ albumin huyết thanh theo thời gian 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	27,54 ± 5,05	33,69 ± 6,27	< 0,001
3 tháng ^(b)	64/35/99	38,35 ± 3,75	28,37 ± 5,50	34,82 ± 6,52	< 0,001
6 tháng ^(c)	65/35/100	39,07 ± 3,94	29,15 ± 5,84	35,61 ± 6,67	< 0,001
12 tháng ^(d)	66/36/102	40,39 ± 4,37	30,54 ± 5,91	36,91 ± 6,84	< 0,001
18 tháng ^(e)	67/28/95	40,37 ± 3,95	32,18 ± 6,92	37,96 ± 6,26	< 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	

Nồng độ albumin máu tăng dần theo thời gian điều trị ở cả 2 nhóm. Nhóm Child A tăng có ý nghĩa chỉ sau 3 tháng ($p < 0,05$), nhóm Child B, C phải sau 1 năm điều trị ($p < 0,05$).

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

Bảng 3.19. Nồng độ bilirubin TP huyết thanh theo thời gian điều trị

BilirubinTP (μmol/L)	Số lượng (n1/n2/n)	Child A (n1)	Child B, C (n2)	Chung (n)	p
Ban đầu ^(a)	69/37/106	18,44 ± 6,78	43,23 ± 22,48	27,09 ± 18,55	< 0,001
3 tháng ^(b)	64/35/99	15,09 ± 5,59	34,09 ± 17,89	21,80 ± 14,65	< 0,001
6 tháng ^(c)	65/35/100	13,62 ± 4,90	27,61 ± 13,75	18,51 ± 11,20	< 0,001
12 tháng ^(d)	66/36/102	12,67 ± 4,27	26,15 ± 12,19	17,43 ± 10,26	< 0,001
18 tháng ^(e)	67/28/95	12,89 ± 9,63	22,07 ± 11,14	15,59 ± 10,88	< 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	

Nồng độ bilirubin TP giảm dần theo thời gian điều trị. Nhóm Child A giảm có ý nghĩa sau 3 tháng ($p < 0,01$), Child B, C chậm hơn phải sau ít nhất 6 tháng điều trị ($p < 0,01$).

3.2.3. Đáp ứng về virus

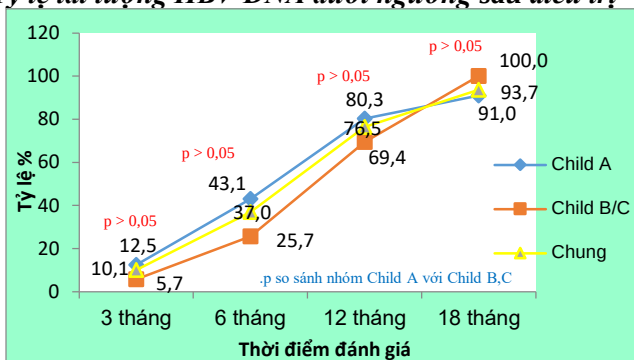
3.2.3.1. Tải lượng HBV DNA theo thời gian điều trị

Bảng 3.20. Thay đổi tải lượng HBV DNA theo thời gian 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	1474,28 ± 5804,97	3572,72 ± 14564,2	> 0,05
3 tháng ^b	64/35/99	17,40 ± 52,16	6,72 ± 6,89	13,63 ± 42,33	> 0,05
6 tháng ^c	65/35/100	0,38 ± 1,30	0,92 ± 1,59	0,57 ± 1,42	< 0,05
12 tháng ^d	66/36/102	0,03 ± 0,13	0,20 ± 0,90	0,09 ± 0,55	> 0,05
18 tháng ^e	67/28/95	0,05 ± 0,41	0	0,04 ± 0,34	> 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	

HBV DNA giảm đáng kể sau điều trị và đa số BN đạt dưới ngưỡng phát hiện sau 12 tháng ở cả nhóm Child A và Child B, C.

3.2.3.2. Tỷ lệ tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng sau điều trị



Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ BN đạt HBV DNA < 20 IU/mL sau điều trị

Tỷ lệ BN có HBV DNA dưới ngưỡng tăng dần theo thời gian điều trị. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Child A và Child B, C ($p > 0,05$).

3.2.4. Đáp ứng về huyết thanh của HBV

Tỷ lệ mất HBeAg tăng dần theo thời gian điều trị: 3 tháng (13,6%) , 6 tháng (44,0%), 12 tháng (64,0%) và 18 tháng (76,2%).

Tương tự, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh antiHBe(+) tăng dần theo thời gian điều trị: 3 tháng (9,1%), 6 tháng (28,0%), 12 tháng (44,0%) và 18 tháng (52,4%).

Không có sự khác biệt giữa nhóm Child A và Child B, C ($p > 0,05$).

3.3. KHẢO SÁT SỰ BIẾN ĐỔI 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 THIẾN MỨC ĐỘ XƠ HOÁ GAN

3.3.1. 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

3.3.1.1. Sự thay đổi SWV và giảm từ F4 xuống $\leq F3$ theo thời gian điều trị

Bảng 3.23. Thay đổi giá trị SWV theo thời gian 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	2,51 ± 0,46	2,24 ± 0,40	< 0,001
6 tháng ^(b)	65/35/100	2,07 ± 0,29	2,43 ± 0,43	2,19 ± 0,39	< 0,001
12 tháng ^(c)	66/36/102	1,98 ± 0,29	2,33 ± 0,44	2,10 ± 0,39	< 0,001
18 tháng ^(d)	67/28/95	1,83 ± 0,25	2,31 ± 0,51	1,97 ± 0,41	< 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	

SWV giảm có ý nghĩa sau 1 năm điều trị, nhưng nhóm Child B, C giảm SWV chưa có ý nghĩa ngay cả sau 18 tháng ($p > 0,05$).

- Tỷ lệ BN giảm giảm từ F4 xuống $\leq$ F3 theo SWV tăng dần theo thời gian điều trị: 6 tháng (9,0%), 12 tháng (27,5%) và 18 tháng (43,2%). Child A có tỷ lệ cao hơn so với Child B, C ($p < 0,05$).

3.3.1.2. Sự thay đổi APRI và giảm từ F4 xuống $\leq$ F3 theo thời gian điều trị

Bảng 3.24. Thay đổi chỉ số APRI theo thời gian điều trị

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

Chỉ số APRI giảm có ý nghĩa sau 6 tháng điều trị ($p < 0,001$) ở cả 2 nhóm Child A và Child B, C.

- Tỷ lệ BN giảm từ F4 xuống $\leq$ F3 theo APRI tăng đáng kể theo thời gian điều trị: 6 tháng (74%), sau 12 tháng (78,4%) và 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

Bảng 3.25. Tỷ lệ BN cải thiện mức độ XHG từ F4 xuống $\leq$ F3 sau điều trị

Tỷ lệ cải thiện XHG (SWV và APRI $\leq$ F3)	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

Tỷ lệ BN có cải thiện mức độ XHG tăng dần theo thời gian điều trị. Nhóm Child A có tỷ lệ cao hơn so với Child B, C ($p < 0,01$).

3.3.2. Các yếu tố dự báo cải thiện mức độ XHG sau 18 tháng

3.3.2.1. Các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng trước khi điều trị

Các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng trước khi điều trị được đưa vào phân tích với điểm cắt tối ưu dựa vào đường cong ROC: Tuổi 41 tuổi, AST 85 U/L, ALT 58 U/L, albumin 32,4 g/L, bilirubin TP 17 μ m/L, tiểu cầu 101×10^9 /L, HBV DNA 14.137 IU/mL, INR 1,23, Child Pugh 6 điểm, APRI 2,43, SWV 1,98 m/s và HBeAg (+/-).

3.3.2.3. 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

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

Các yếu tố ban đầu	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 (U/L)	≤ 85	10	21,3	37	78,7	< 0,001
	> 85	28	58,3	20	41,7	
ALT (U/L)	≤ 58	9	21,4	33	78,6	0,001
	> 58	29	54,7	24	45,3	
BIL-TP (μmol/L)	≤ 17	17	44,7	21	55,3	> 0,05
	> 17	21	36,8	36	63,2	
Albumin (g/L)	< 32,4	6	18,7	26	81,3	< 0,01
	≥ 32,4	32	52,8	31	47,2	
HBeAg	Dương	6	28,6	15	71,4	> 0,05
	Âm	32	43,2	42	56,8	
HBV DNA (IU/mL)	≤ 14137	6	20,0	24	80,0	< 0,01
	> 14137	32	49,2	33	52,9	
TC (x10 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	

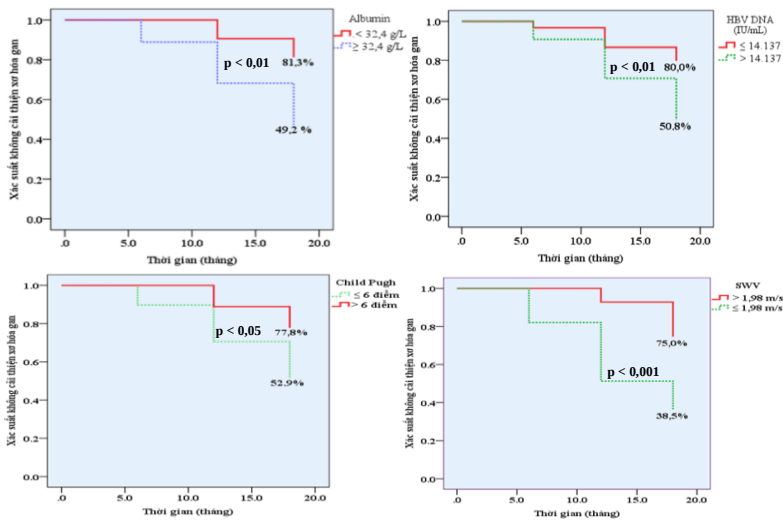
Có 9 yếu tố ban đầu liên quan có ý nghĩa với cải thiện mức độ XHG: hoạt độ AST, ALT, nồng độ albumin, tải lượng HBV DNA, số lượng TC ban đầu cao và INR, điểm Child Pugh, SWV, APRI ban đầu thấp.

Bảng 3.28. Phân tích hồi quy logistic đa biến đồng thời các yếu tố có giá trị p < 0,05 trong phân tích đơn biến

Các yếu tố	So sánh	OR	95% CI	p
Tiểu cầu (x 10 ⁹ /L)	≤ 101	1	0,90 - 29,08	> 0,05
	> 101	5,12		
INR	> 1,23	1	0,82 - 19,83	> 0,05
	≤ 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		

Có 4 yếu tố ban đầu gồm nồng độ albumin cao, tải lượng HBV DNA cao và điểm Child Pugh, SWV thấp là những yếu tố độc lập dự báo cải thiện mức độ XHG sau 18 tháng điều trị.



Biểu đồ 3.13. Xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn theo nồng độ albumin, HBV DNA, Child-Pugh và SWV ban đầu

Nhìn chung phải mất ít nhất 6 tháng điều trị mới có sự giảm dần xác suất không cải thiện mức độ XHG, nhất là ở các nhóm ban đầu có nồng độ albumin $\geq 32,4$ g/L, tải lượng HBV DNA $> 14,137$ IU/mL, Child-Pugh ≤ 6 điểm và SWV $\leq 1,98$ m/s. Xác suất tích lũy sau 18 tháng giảm đáng kể ở các nhóm này so với nhóm còn lại tương ứng, lần lượt là (49,2% so với 81,3%, $p < 0,01$), (50,8% so với 80%), (52,9% so với 77,8%, $p < 0,05$) và (38,5% so với 75%, $p < 0,001$).

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi

Tuổi TB là $51,95 \pm 10,56$ tuổi, tương tự với các nghiên cứu trong nước như của Trần Văn Huy (2016) và Nguyễn Thị Huyền Thương (2015) và nước ngoài của Gai XD (2017) và Miquel M (2013).

4.1.2. Giới tính

Nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới (60,4% so với 39,6%, $p < 0,01$). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu nước ngoài Gai XD (2017) và Shin SK (2015) và trong nước Nguyễn Thị Thuận (2012).

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 18 THÁNG

4.2.1. Đáp ứng lâm sàng

4.2.1.1. Đáp ứng về các triệu chứng lâm sàng

Theo Biểu đồ 3.3, kết quả nghiên cứu của chúng tôi sau 18 tháng điều trị ETV ở BNXX do HBV cho thấy 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%),... Đa số triệu chứng thực thể gần như ít hoặc không thay đổi như nốt nhện, THBH và lách lớn. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền Thương (2015).

4.2.1.2. Đánh giá đáp ứng theo thang điểm Child Pugh

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 và ổn định (90,6%) (Biểu đồ 3.4). Tuy nhiên, có 9,4% BN tăng điểm Child Pugh mà chủ yếu ở nhóm Child B, C (Biểu đồ 3.5). Ngoài ra, tỷ lệ Child A tăng dần và giảm dần tỷ lệ Child B, C (Biểu đồ 3.6). Tương tự, các nghiên cứu khác cũng ghi nhận cải thiện đáng kể điểm Child Pugh sau điều trị so với ban đầu như Gai XD (2017), Shin SK (2015) và Kim IS (2012).

4.2.1.3. Đáp ứng về hình ảnh GTMTQ qua nội soi dạ dày

Kết quả của chúng tôi (Bảng 3.13) sau 18 tháng điều trị, đa số BN ổn định (64,8%) và giảm 1 độ GTMTQ (25,3%). Tuy nhiên, chúng tôi ghi nhận có 9 BN (9,9%) tăng độ GTMTQ. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận từ các nghiên cứu khác như Gai XD (2017) điều trị ETV 96 tuần. Một nghiên cứu khác theo dõi lâu dài của Lampertico P (2015) có tỷ lệ tích lũy 12 năm đối với thoái triển GTMTQ là 83%, tỷ lệ xuất hiện GTMTQ độ I/II tích lũy 12 năm là 10%.

4.2.1.4. Các biến chứng của xơ gan

Trong quá trình theo dõi 18 tháng điều trị ETV chúng tôi ghi nhận có 18 biến chứng (17,0%) ở 17 BN (có 1 BN nhóm Child A có 2 biến chứng: bị bùng phát VR gây suy gan điều trị không cải thiện, sau đó tử vong). Số biến chứng ở nhóm Child A ($4/18 = 22,2\%$) thấp hơn Child B, C ($14/18$ biến cố = $77,8\%$) (Bảng 3.14). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Wu và cs (2018) ở đối tượng Child A tỷ lệ tích lũy biến cố thấp, chỉ chiếm 7,7% ($27/339$ BN) trong 18 tháng điều trị ETV.

4.2.2. Đáp ứng về sinh hóa

4.2.2.1. Hoạt độ AST và ALT

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 ($p < 0,001$). Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu trong nước và nước ngoài (Bảng 4.1).

Tỷ lệ bình thường hóa AST và ALT trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tăng dần theo thời gian điều trị. Đối với AST (Biểu đồ 3.6), sau 3 tháng là 22,2% nhưng đến 18 tháng là 75,8% trường hợp. Trong đó, tỷ lệ này cao hơn đáng kể ở nhóm Child A so với 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 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%, $p > 0,05$). Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Trần Văn Huy (2016) và nước ngoài như Gai XD (2017) và Miquel M (2013).

4.2.2.2. Đáp ứng theo nồng độ albumin, bilirubin TP huyết thanh

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 này tương tự với các nghiên cứu khác cũng trên BN XG do HBV như Yang X (2014) và Gai XD (2017). Tương tự, theo Bảng 3.19 cho thấy nồng độ bilirubin TP huyết thanh giảm dần theo thời gian điều trị từ $27,09 \pm 18,55$ $\mu\text{mol/L}$ giảm còn $15,59 \pm 10,88$ $\mu\text{mol/L}$ sau 18 tháng. Mức độ giảm

bilirubin ở nhóm Child B, C chậm hơn so với Child A, phải sau 6 tháng mức giảm mới có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác như Nguyễn Thị Huyền Thương (2016), Kim IS (2012) và Shin SK (2015).

4.2.3. Đáp ứng về virus

4.2.3.1. Đáp ứng về tải lượng HBV DNA

Nhiều nghiên cứu cho thấy điều trị ức chế VR sẽ làm giảm tỷ lệ các biến chứng của xơ gan từ 50% - 71%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.20) cho thấy tải lượng HBV DNA giảm nhanh sau 3 tháng điều trị ($13,63 \pm 42,33 \times 10^3$ IU/mL) so với ban đầu là $3572,72 \pm 14564,2 \times 10^3$ IU/mL ($p < 0,001$) và gần như dưới ngưỡng phát hiện ($0,09 \pm 0,55 \times 10^3$ IU/mL) tại thời điểm sau 12 tháng và hầu như không có sự khác biệt về mức độ giảm tải lượng HBV DNA giữa 2 nhóm Child A và Child B, C tại các thời điểm theo dõi.

Tỷ lệ BN có tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng tăng dần theo thời gian điều trị (Biểu đồ 3.10), sau 12 tháng đạt 76,5% (Child A là 80,3% và Child B, C là 69,4%) và sau 18 tháng đa số BN đạt tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng (93,7%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm Child A và Child B, C ($p > 0,05$).

Theo Bảng 4.3, các nghiên cứu trong nước và nước ngoài đều cho thấy điều trị kháng VR làm giảm tải lượng HBV DNA và tăng tỷ lệ đạt tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện theo thời gian điều trị, sau 6 tháng (29,4 - 80,6%), 12 tháng (47,1 - 87,8%), 18 tháng (84,6 - 85,4%) và sau 2 năm là 98,1% - 100%,... Ngoài ra, chúng tôi nhận thấy không khác biệt về tỷ lệ đáp ứng VR giữa nhóm Child A và Child B, C (Biểu đồ 3.12), tương tự với các nghiên cứu khác như Xu Y (2015), Miquel M (2013) và Yang X (2014).

4.2.3.2. Đáp ứng huyết thanh HBeAg

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ mất HBeAg khá cao và tăng dần theo thời gian điều trị: 3 tháng (13,6%), 6 tháng (44%), 12 tháng (64%) và 18 tháng (76,2%) và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Child A và Child B, C tại các thời điểm theo dõi (Bảng 3.21). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trong nước Trần Văn Huy (2012) và Nguyễn Thị Huyền Thương (2015) nhưng cao hơn các tác giả nước ngoài Shim JH (2010), Yue-Meng W (2016) sau 1 năm từ 37,5 - 52,9%, thậm chí chỉ đạt 46,5% sau 3 năm điều trị (Shin SK 2015). Tương tự, theo Bảng 3.22, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh anti HBe(+) cũng tăng dần theo thời gian điều trị và không khác biệt giữa nhóm Child A và Child B, C. Kết quả này phù hợp với Nguyễn Hoài Phong (2012) nhưng có xu hướng cao hơn so với các nghiên cứu nước ngoài như Shen H (2016), Yue-Meng W (2016) và Shim JH (2010).

4.3. KHẢO SÁT SỰ BIẾN ĐỔI 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 THIẾN 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

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 VR ($2,10 \pm 0,39$ 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 ($p > 0,05$). Điều này có thể do số BN Child B, C còn ít và thời gian điều trị chưa đủ dài. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu Gai XD (2017), Enomoto M(2010). Tuy nhiên, theo Gai XD (2017) khi kéo dài điều trị đến 96 tuần thì ngay cả nhóm XGMB vẫn đạt được giảm độ đàn hồi gan có ý nghĩa ($p < 0,05$).

So với các nghiên cứu khác (Bảng 4.4) cũng cho thấy giá trị độ đàn hồi gan giảm dần theo thời gian điều trị. Tuy nhiên, 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) và Su TH (2018). Ngược lại, theo Trần Văn Huy (2016) phải mất ít nhất 2 năm để đạt được cải thiện XHG có ý nghĩa kể cả trong VGBM. Sự khác nhau này có thể do ảnh hưởng bởi các yếu tố khác, nhất là tình trạng viêm gan. Thông thường trong 24 tuần đầu điều trị kháng VR đa số BN đạt được bình thường hóa hoạt độ AST và ALT. Vì vậy, sự giảm độ cứng của gan trong thời gian này có thể một phần liên quan đến sự giảm tình trạng viêm. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có hoạt độ AST và ALT khá thấp (≤ 5 lần GHTBT) nên sự cải thiện XHG ít ảnh hưởng bởi tình trạng viêm, điều này phù hợp với khuyến cáo của EASL 2015. Ngược lại, hoạt độ ALT > 10 lần GHTBT sẽ làm tăng độ đàn hồi gan, do vậy không nên đánh giá XHG trong trường hợp này.

Qua đây cho thấy sự giảm độ đàn hồi gan sẽ là một chỉ điểm không xâm nhập đầy hứa hẹn để tiên đoán thoái triển XHG mô học trong quá trình điều trị kháng virus.

4.3.1.2. Chỉ số APRI

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.24) cho thấy chỉ số APRI giảm có ý nghĩa theo thời gian điều trị và giảm khá nhanh ngay thời điểm

sau 6 tháng điều trị (từ $3,15 \pm 1,71$ xuống $1,60 \pm 1,14$, $p < 0,001$) và đến sau 18 tháng còn $1,19 \pm 0,94$ (trung vị 0,87). Kết quả này cũng tương tự với một số nghiên cứu khác như Shin SK (2015), Sun (2018), Li Q (2018) và Wu (2019). Qua các kết quả này cho thấy chỉ số APRI có giá trị để theo dõi cải thiện XHG khi điều trị kháng VR. Điều này đặc biệt hữu ích cho các nhà lâm sàng ở các nước mà nguồn nhân lực và vật lực còn hạn chế, phù hợp với khuyến cáo của WHO năm 2015.

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

Tỷ lệ cải thiện mức độ XHG theo 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. 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 cho thấy tỷ lệ đáp ứng XHG là khá cao (18,6%). Từ những kết quả này cho thấy việc điều trị kháng VR kéo dài sẽ đem lại cải thiện mức độ XHG, nhất là ở nhóm XG Child A nhưng kể cả Child B, C chúng tôi cũng ghi nhận có 21,4% BN có cải thiện XHG. Theo y văn XGMB thì không còn khả năng hồi phục tình trạng XHG. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn chưa biết chính xác ở ngưỡng hoặc tiêu chí nào của XGMB là không còn khả năng hồi phục nữa. Vì vậy, chúng ta vẫn lạc quan rằng ngay cả những 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.

Theo bảng 4.5, các nghiên cứu cho thấy để đạt được đáp ứng XHG cần điều trị kháng VR lâu dài, đa số nghiên cứu ít nhất là sau 1 năm và ở nhóm theo dõi bằng mô học 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%, sau 72 tuần (50 - 53%), sau 3 năm (67 - 73%) và sau 5 năm (68 - 100%) . Đối với nhóm đánh giá bằng đo độ đàn hồi gan, sau 48 tuần tỷ lệ đáp ứng XHG là 10,4 - 16,3%, sau 72 tuần (28,3 - 40%) và sau 5 năm (53,4%). Từ những bằng chứng này một lần nữa có thể khẳng định XHG, thậm chí XG vẫn có khả năng đảo ngược khi nguyên nhân được ức chế hoặc loại bỏ.

4.3.2. Các yếu tố dự báo cải thiện mức độ XHG sau 18 tháng

Để đạt được cải thiện XHG, nhất là ở giai đoạn XG thì đòi hỏi thời gian điều trị lâu dài nhưng cũng chỉ đạt được ở một số BN nhất định. Vì vậy, việc xác định các yếu tố dự báo cải thiện XHG là rất 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.

Kết quả chúng tôi 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 huyết thanh:** là một chỉ điểm quan trọng để đánh giá chức năng gan. Nồng độ albumin ban đầu còn cao ($> 32,4$ g/L) phản ánh mức độ XHG không quá nặng nên khả năng cải thiện XHG sau khi điều trị kháng VR cao gấp gần 6,33 lần so với nhóm còn lại ($p < 0,05$). Hơn nữa, khi phân tích xác suất không cải thiện mức độ XHG cộng dồn 18 tháng (Biểu đồ 3.13) cũng cho thấy ở nhóm có nồng độ albumin $< 32,4$ g/L thì có đến 81,3% BN so với nhóm còn lại là 49,2% sau 18 tháng điều trị ($p < 0,01$).

+ **Tải lượng HBV DNA huyết thanh:** Sự nhân lên của HBV phụ thuộc vào tế bào gan. Vì vậy, khi XHG nặng có thể làm giảm tải lượng HBV DNA. Kết quả chúng tôi nhận thấy khi tải lượng HBV DNA ban đầu > 14.137 IU/mL dự báo cải thiện mức độ XHG cao gấp 8,12 lần so với nhóm còn lại ($p < 0,01$). Tương tự, xác suất không cải thiện 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%, $p < 0,01$) (Biểu đồ 3.14). Khả năng dự báo cải thiện XHG dựa vào tải lượng HBV DNA ban đầu cũng được chứng minh từ các nghiên cứu khác như Diktas H (2016) và Sun J (2018).

+ **Điểm Child Pugh:** ≤ 6 điểm (Child A), tức là XGCB nên tình trạng XHG chưa trầm trọng, dự báo cải thiện XHG cao gấp 14,7 lần so nhóm còn lại ($p < 0,05$). Hơn nữa, xác suất không cải thiện XHG cộng dồn sau 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:** khi SWV ban đầu $\leq 1,98$ m/s dự báo 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 XHG cộng dồn 18 tháng tương ứng là 38,5% và 75% ($p < 0,001$) (Biểu đồ 3.16). Kết quả này cũng được chứng minh từ các nghiên cứu khác trong nước như Trần Văn Huy (2016) và nước ngoài như Chon YE (2017), Rinaldi L (2018). Do vậy, để đạt được cải thiện XHG cần xem xét điều trị kháng VR sớm ở BNXG, ngay cả khi tải lượng HBV DNA và hoạt độ AST, ALT thấp, khi mà độ cứng của gan chưa quá cao và XHG mới xuất hiện thì khả năng hồi phục tình trạng xơ hóa sẽ cao hơn nhiều.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đáp ứng lâm sàng, sinh hóa, virus và chỉ số xơ hóa gan ở 106 bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B 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 rõ rệt 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 (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 $6,41 \pm 1,65$ ($p < 0,001$).

- Độ GTMTQ: ổn định (63,9%) hoặc giảm 1 độ (23,7%). Có 12,4% tăng độ GTMTQ và chủ yếu ở nhóm Child B, C ($p < 0,05$).

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

1.2. Đáp ứng về sinh hóa

- Hoạt độ AST và ALT giảm có ý nghĩa sau 3, 6, 12 và 18 tháng điều trị so với ban đầu ($p < 0,001$). Tỷ lệ bình thường hóa sau 18 tháng lần lượt là 75,8% và 85,3%. Child A có tỷ lệ cao hơn Child B, C ($p < 0,05$).

- Có sự cải thiện có ý nghĩa nồng độ albumin và bilirubin TP huyết thanh sau 3, 6, 12 và 18 tháng điều trị. Sau 18 tháng lần lượt là $37,96 \pm 6,26$ g/L và $15,59 \pm 10,88$ $\mu\text{mol/L}$ so với ban đầu $33,69 \pm 6,27$ g/L ($p < 0,001$) và $27,09 \pm 18,55$ $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$). Trong đó, xơ gan Child A cải thiện nồng độ albumin và bilirubin TP 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. Sau 12 đến 18 tháng đa số BN đạt tải lượng virus ≤ 20 IU/mL, lần lượt là 76,5% và 93,7% và tương đương giữa 2 nhóm Child A và Child B, C.

- HBeAg huyết thanh: Tỷ lệ mất và chuyển đổi huyết thanh tăng dần sau 3, 6, 12 và 18 tháng điều trị. Sau 18 tháng tỷ lệ này lần lượt là 76,2% và 52,4%. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Child A và Child B, C.

2. Khảo sát sự biến đổi vận tốc sóng biến dạng 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 chỉ số xơ hóa gan

- SWV TB giảm có ý nghĩa sau 1 năm điều trị ($2,10 \pm 0,39$ m/s so với trước điều trị là $2,24 \pm 0,40$ m/s, $p < 0,001$) và sau 18 tháng còn $1,97 \pm 0,41$ m/s ($p < 0,001$), nhưng sự giảm chưa có ý nghĩa thống kê ở nhóm Child B, C ($p > 0,05$).

- APRI TB giảm đáng kể chỉ sau 6 tháng điều trị. Sau 18 tháng là $1,19 \pm 0,94$ m/s, thấp hơn có ý nghĩa so với trước điều trị $3,15 \pm 1,71$ ($p < 0,001$).

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

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

Có 4 yếu tố độc lập ban đầu 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 viêm gan B, bên cạnh các chỉ điểm sinh hóa và virus cổ điển.

- Cần những 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 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.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

DOAN HIEU TRUNG

**STUDY ON CLINICAL, BIOCHEMICAL, VIROLOGICAL
AND LIVER FIBROSIS LEVEL RESPONSES IN PATIENTS
WITH HBV-RELATED CIRRHOSIS TREATED WITH ENTECAVIR**

Speciality: INTERNAL MEDICINE

Code: 9 72 01 07

SYNOPSIS OF DOCTORAL THESIS

HUE - 2020

The research was implemented at:
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY, HUE UNIVERSITY

Supervisor:

Assoc.Prof. TRAN XUAN CHUONG, MD,PhD

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The thesis will be defended in front of Hue University's doctoral committee

At.....time.....date.....month.....20....

Thesis could be found in:

1. National Library of Vietnam
2. Hue's university learning resource center
3. Library of University of Medicine and Pharmacy, Hue University

INTRODUCTION

1. The necessity of the research

Chronic hepatitis B virus infection is a serious health problem worldwide. Vietnam has a high prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection from 9.7 to 19%. Cirrhosis is the most common complication, accounting for at least 1/3 of cases of chronic hepatitis B (CHB) with poor prognosis.

Cirrhosis was formerly an irreversible disease with no longer viral replication. So, the symptoms were mainly treated. Recent studies showed that cirrhosis is reversible and the virus also replicates commonly. Antiviral treatment not only improves clinically, biochemically and virologically but also liver histology in patients with liver fibrosis and cirrhosis, especially compensated cirrhosis. Therefore, besides the monitoring biochemical and viral responses, evaluation of liver fibrosis improvement is very essential to contribute to the evaluation of antiviral treatment efficacy and to predict complications of cirrhosis.

To evaluate liver fibrosis, liver biopsy is still the gold standard but this is an invasive procedure that reveals many weaknesses. Therefore, non-invasive methods are increasingly used in clinical practice. The most common methods include biomarkers and liver elastography. In particular, the APRI index (the ratio of AST to the platelet) is a fairly simple biological indicator which is low cost, easy to apply with acceptable accuracy. For liver elastography, shear wave velocity (SWV: Shear Wave Velocity) measured by ARFI technique is a new FDA-approved method, with a value equivalent to transient elastography and closely related to the stages of histological liver fibrosis. Furthermore, ARFI has other advantages such as performance in patients with ascites and obesity. Therefore, ARFI technique and APRI index are suitable methods for liver fibrosis assessment methods in our country's present condition.

Entecavir (ETV) is an antiviral drug that has been demonstrated to be an effective treatment of CHB with low drug resistance. Multiple clinical studies have proposed that ETV may be used as a primary choice in patients with HBV-related cirrhosis. However, in Vietnam, there has not been published about the efficacy of cirrhotic patients so far. For these reasons, we conducted a research project on "Study on clinical, biochemical, virological and liver fibrosis level responses in patients with HBV-related cirrhosis treated with entecavir", with 2 objectives:

1. Evaluation of clinical, biochemical and viral responses in patients with HBV-related cirrhosis treated with entecavir at 3, 6, 12 and 18 months.

2. Survey on change in shear wave velocity, APRI index in patients with HBV-related cirrhosis treated with entecavir at the above times and predictors of improvement in liver fibrosis level after 18 months treatment.

2. Scientific and practical significance of the study

- Scientific significance:

The results of our study contribute additional evidence to the efficacy of entecavir in improving clinically, biochemically, virologically and liver fibrosis level, especially Child A cirrhosis. Since then, it's possible to confirm that liver fibrosis and even cirrhosis are still reversible.

Our study also clarified the major role of monitoring in liver fibrosis improvement by non-invasive methods (APRI, ARFI) and identified predictors of improvement in liver fibrosis during long-term antiviral therapy.

- Practical significance:

To encourage the early entecavir treatment in patients with HBV-related cirrhosis and monitor for improvement in liver fibrosis with non-invasive methods (APRI, ARFI) to evaluate the effectiveness of treatment. Also, applying predictors of improvement in liver fibrosis in clinical practice to explain to the patient more secure and hope to achieve positive results in the future.

3. The new contribution of study

This is the first thesis in Vietnam to study the efficacy of entecavir in patients with HBV-related cirrhosis and to evaluate improvement of liver fibrosis by combining ARFI technique and APRI index as well as to identify predictors of improving the liver fibrosis level in long-term antiviral treatment.

4. Structure of the thesis

The thesis consists of 131 pages: 3 pages of introduction, 41 pages of literature review, 19 pages of patient and methods, 31 pages of results, 33 pages of discussion, 2 pages of conclusions, 1 page of suggestions. The study has 49 tables, 11 Figures, 2 schemas, 16 charts, 195 references: 19 articles in Vietnamese, 79 in English.

Chapter 1. REVIEW OF THE LITERATURE

1.1. HEPATITIS B-RELATED CIRRHOSIS

Cirrhosis is the most common complication, accounting for about 30% of chronic hepatitis B (CHB).

At the stage of cirrhosis, at least 30–70% of patients still have viral replication. 3 - 5% of compensated cirrhosis (CC) develop decompensated cirrhosis (DC) each year and are usually after viral breakthrough. The rate of hepatitis breakthrough is 10 - 20% of HBV-related cirrhosis. The annual rate of hepatocellular carcinoma (HCC) in CC patients from 1.5 to 8%. HBV DNA load $> 10^{3.7}$ copies/mL increases the risk of HCC. The 5-year survival rate in CC patients is between 80-85% and 14% for DC patients.

1.2. LIVER FIBROSIS

1.2.1. The formation of liver fibrosis

Liver fibrosis occurs due to an imbalance between formation and degradation of extracellular matrix (ECM: Extracellular Matrix) as a result of chronic liver damage. Progression of the liver fibrosis leads to cirrhosis and its complications. The Metavir score is most commonly used with high consensus, consisting of 5 stages of histological liver fibrosis. Based on the stages, liver fibrosis is divided into 3 levels: mild fibrosis (F0, F1); significant fibrosis ($\geq$ F2); Severe fibrosis ($\geq$ F3) and cirrhosis (F4).

1.2.2. The degradation of liver fibrosis

Effective antiviral therapy can degrade liver fibrosis by restoring the function of HBV-specific T cells, reversing the activated hepatic stellate cells (HSC) back to the inactive phenotype or apoptosis, regression of incompleated fibrous septa by metalloproteases and a decrease in the amount of hyaluronic acid in liver tissue. Since then, it brings in the regression of liver fibrosis and even cirrhosis, especially in CC.

1.3. ANTIVIRAL TREATMENT AND THE ROLES OF ENTECAVIR IN PATIENTS WITH HBV-RELATED CIRRHOSIS

1.3.1. Antiviral treatment in patients with HBV-related cirrhosis

1.3.1.1. Objective

The goal of antiviral therapy in patients with CC is to suppress HBV replication and thereby to reduce hepatitis activity, prevent hepatic decompensation or HCC development, and prolong survival. For DC, liver transplantation is still the most optimal treatment. The main goal of therapy for DC patients is to improve liver function and thereby prolong the patients' life, reduce the need for liver transplantation and finally to lower the HBV recurrence rate in the posttransplant period

1.3.1.2. Indications of antiviral therapy

According to the current guidelines, in patients with HBV-related cirrhosis, antiviral therapy with nucleoside or nucleotide analogues

(NAs) should be initiated as soon as the diagnosis has been established to prevent viral reactivation whatever the serum HBV-DNA load, especially for DC patients.

1.3.2. Entecavir in patients with HBV-related cirrhosis

Entecavir (ETV) is effective for suppressing HBV replication with a high genetic barrier to resistance, so it is recommended as one of the primary drugs in the current guidelines for CHB treatment. In particular, ETV is the preferred treatment for patients with cirrhosis including DC and has a viral response equivalent to that of CC. Some recent studies show that ETV treatment significantly improves liver fibrosis with the rate from 57-59% after 48 weeks and up to 88% after an average of 6 years in patients with liver fibrosis, especially CC. Besides, ETV is safe on the renal function for long-term treatment.

1.4. NON-INVASIVE METHODS TO ASSESS AND MONITOR LIVER FIBROSIS DURING TREATMENT

1.4.1. Non-invasive methods of assessment of liver fibrosis

- Simple biological indicators such as APRI, FIB-4, Forns, Lok, Actitest, Fibrotest,...

- For imaging diagnostics, the most common is liver elastography by Fibroscan and ARFI techniques. Combination of 2 non-invasive methods will increase the accuracy for diagnosis of liver fibrosis.

1.4.2. Monitoring liver fibrosis during antiviral therapy

- *Based on liver elastography:* There was no consensus on a significant change in liver elasticity after treatment compared with baseline. According to Wong GL (2013) a significant change when there is any change $\geq 30\%$ and stable when the change is $<30\%$ (Fibroscan). For ARFI, Wu SD (2017) significant change $\geq 15\%$ and stable change $< 15\%$ and Leong HK (2018) significant change is $\geq 10\%$ and stable change $< 10\%$.

- *Based on the biological indicators:* According to Peng J (2016), when reducing the APRI index ≥ 0.35 , predicted value of improvement of liver fibrosis had AUROC of 0.79 with a sensitivity of 75.8% and a specificity of 75%. Sun J (2018), when APRI value decreased by 0.72 ± 0.69 after treatment could predict a histological response with AUROC of 0.77 (Se is 76.2% and Sp 70.2%).

1.4.3. Non-invasive methods assessed liver fibrosis in this thesis

1.4.3.1. APRI index

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

AST = 37 U/L is ULN of AST in Danang Hospital.*

Research shows that the APRI index in the evaluation of liver fibrosis with acceptable accuracy, correlated with the stage of histological liver fibrosis and with liver elasticity (by ARFI or Fibroscan). Recently, APRI index has also been used to monitor improvements in liver fibrosis during antiviral therapy. Therefore, this is a suitable biological index to evaluate liver fibrosis in areas where human and material resources are still limited.

1.4.3.2. ARFI technique

ARFI technique is integrated into the Siemens Acuson S2000 ultrasound system presented on the market since 2008. In Vietnam, this technique has been applied in some hospitals since 2010 and Danang Family Hospital in 2014.

*** Principles of ARFI**

ARFI technique works according to the principle of Acoustic Radiation Force Impulse imaging. Tissue mechanical excitation by force impulses in a short time of about $262\mu\text{s}$ in the ROI (Region of Interest) region with an ultrasonic frequency of 2.67 MHz. When the pulses through the ROI region causes tissue displacement, the tissue displaces and returns to its original position, producing shear waves perpendicular to the push impulse. Tissue displacement is measured by monitoring conventional ultrasonic beam. The faster the SWV, the harder the tissue. SWV was recorded in m/s (range of 0.5 to 4.4 m/s).

*** Value in assessing and monitoring liver fibrosis**

ARFI was approved by the FDA in 2013 in the assessment of liver fibrosis, has a value equivalent to the transient elastography (Fibroscan) and closely correlates with the histological fibrosis stages. Recently, some studies showed that SWV measured by the ARFI technique initially had many advantages in monitoring treatment such as the study of Tran Van Huy et al (2016), Su TH et al (2018).

*** Advantages and limitations**

- Advantages

+ ARFI is integrated into a conventional ultrasound system, allowing to examine the liver morphology by B-mode ultrasound and select exactly a survey area (ROI region), avoiding blood vessels. Therefore, ARFI has high reliability.

+ It is technically easy to perform, painless, rapid results and performed in patients with ascites, narrow intercostal space and obesity.

- Limitations

ARFI has not been evaluated by long-term studies. The ROI region is narrow and unchangeable. Severe hepatic necrosis effects on the measurement results.

Chapter 2. SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. STUDY SUBJECTS

A total of 106 patients with HBV-related cirrhosis were enrolled, treated and monitored at Da Nang Hospital, Da Nang City. Time of sample collection study: 08/2016 - 10/2019.

Patients were divided into 2 groups: 69 Child A cirrhosis (Child A group) and 37 Child B, C cirrhosis (Child B, C group: 28 Child B, 9 Child C).

2.1.1. Inclusion criteria

Patients aged 18 to 75 years with a diagnosis of HBV-related cirrhosis untreated or discontinued antiviral treatment at least 6 months before starting the study. Diagnosis of HBV-related cirrhosis is mainly based on WHO 2015 and APASL 2016's criteria.

- **Viral criteria:** HBsAg(+), HBV DNA load ≥ 2000 IU/mL.

- **Criteria of cirrhotic diagnosis:**

(1) *Clinically:* clinical symptoms such as fatigue, loss of appetite, spider nodules, palmar erythema, collateral circulation, hepatomegaly, splenomegaly, edema.

(2) *Assessment of liver fibrosis:* SWV (ARFI) > 1.86 m/s (ALT level $\leq 5 \times$ ULN) and APRI index ≥ 2 .

(3) *Paraclinically:*

+ Platelet $< 150 \times 10^9$ /L, INR ≥ 1.3 or serum albumin < 35 g/L.

+ Ultrasound: liver parenchyma with a coarse echo, irregular surface, ascites, splenomegaly, dilated portal vein.

+ Esophageal or/and gastric varices on gastroscopy.

Criteria (2) was compulsory in this study.

2.1.2. Exclusion criteria

We excluded patients who: did not agree to join the study or had previously used tenofovir (TDF), adefovir (ADV); had Child-Pugh > 12 scores; had an allergy to entecavir (ETV); had AST, ALT level evaluated ≥ 10 times ULN; was alcoholism; had other liver diseases such as fatty liver, alcoholic hepatitis, drug-suspected hepatitis, biliary cirrhosis, HCV or HIV co-infection (anti HCV+ or anti HIV+); had UTTBG; had creatinine > 1.5 times ULN or eGFR < 50 ml/min; had other combined severe diseases.

2.2. RESEARCH METHOD

2.2.1. Study design

A prospective study, medical treatment intervention, no control.

2.2.2. Sample size: The formula for calculating the sample size

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

- Z = Z value (e.g. 1.96 for 95% confidence level)
- p: expected prevalence or proportion $p = 0,312$ was the rate of liver fibrosis response (from F4 down to at least F3 according to SWV by ARFI technique in Tran Van Huy (2016)' study in patients with HBV-related cirrhosis after 2 years of antiviral treatment.
- d: precision, because of $0.3 \leq p \leq 0,7$ so that d value was 0.1.
- $n = 82.46$, so the sample size was at least 83 patients.

2.2.3. Steps of performance

2.2.3.1. Patient selection: All patients with HBV-related cirrhosis aged from 18 to 75 years who were treated and followed up at Da Nang Hospital met the inclusion and exclusion criteria.

2.2.3.2. Clinical examinations: All patients were asked their history, medical history and physical examination.

2.2.3.3. Performance of paraclinical tests

- Biochemical, haematological and viral tests were performed at the same time: before and after treatment at 3, 6, 12 and 18 months at Danang Hospital.

- SWV measurement using ARFI technique in combination with liver ultrasound: before and following treatment at 6, 12 and 18 months.

- Gastroscopy: before treatment and controlled endoscopy depended on the initial degree of EV and classification of cirrhosis.

2.2.3.4. Performance of ARFI technique

ARFI technique was performed in all patients with a Siemens Acuson S2000TM ultrasound system installed with ARFI, at Danang family hospital (Figure 2.1).

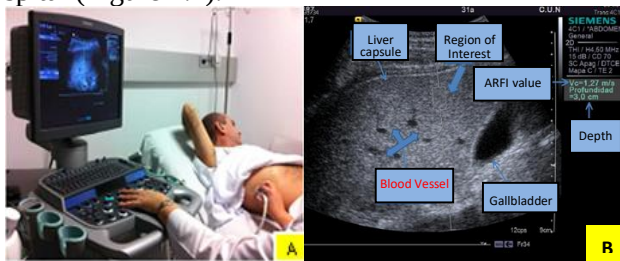


Figure 2.1. ACUSON S2000 ultrasound system

Scanning was performed the segment VII, VIII, place the ROI in a position without blood vessels, 3 - 4 cm from the skin surface, at least 1.5 cm under the liver capsule, maximum depth of 8 cm. In each patient we performed 10 SWV measurements, the median value was calculated and expressed in m/s.

2.2.4. Medication used in this thesis

Entecavir (BaracludeR), 0.5 mg a day (for Child-Pugh A) and 1 mg a day (for Child-Pugh B, C) and monitored in 18 months.

2.2.5. Evaluation of treatment responses

2.2.5.1. Clinical responses

- Response to clinical symptoms: change in the rate of functional and physical symptoms of cirrhosis before and after treatment.
- Response to Child-Pugh score: the change in the value of Child-Pugh score and percentage of Child A, B and C before and after treatment.
- Evaluate changes in esophageal varices: the percentage change in esophageal varices before treatment and after 18 months of treatment.
- The rate of complications during treatment: including HCC, death, viral breakthrough and liver decompensation.

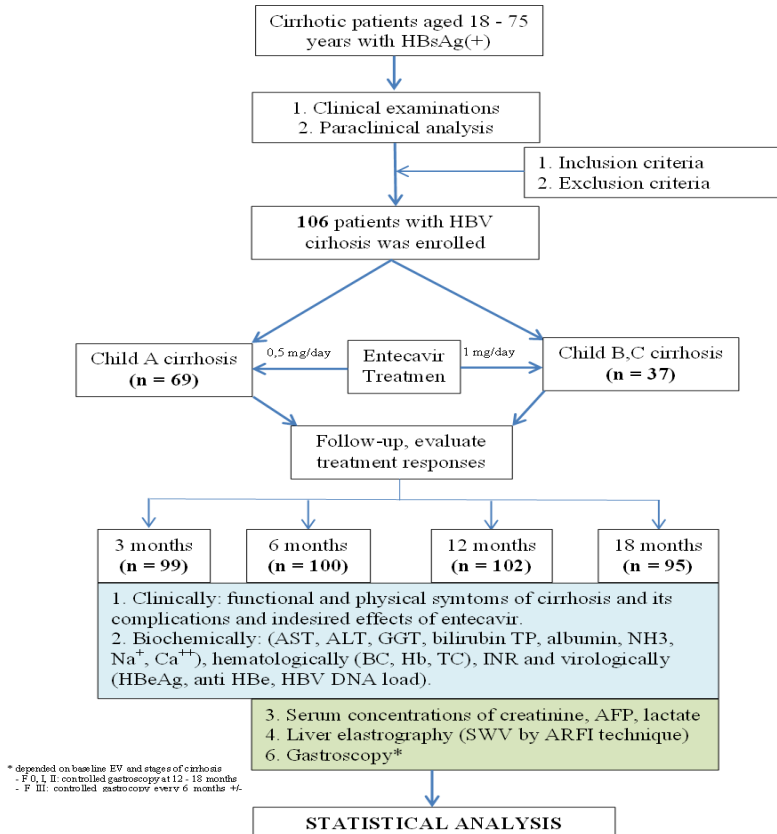


Figure 2.2. Research design

2.2.5.2. Biochemical responses: Evaluate the changes in value and normalization rates of the serum AST and ALT levels, albumin and bilirubin TP concentrations before and after treatment.

2.2.5.3. Viral responses

- Serum HBeAg response: HBeAg loss and seroconversion in patients with baseline HBeAg (+).

- Response to HBV DNA load: change in load values and the rate of HBV DNA below the detected threshold (<20 IU / mL) after treatment.

2.2.5.4. Survey on changes of SWV and APRI index: Evaluate changes in the value of SWV, APRI and percentage of patients decreased from F4 to $\leq$ F3 according to SWV or APRI at 6, 12 and 18 months.

2.2.5.5. Rate of improving liver fibrosis level: Improving the level of liver fibrosis was determined by reducing the combination of SWV and APRI from F4 down to $\leq$ F3 ($SWV \leq 1.86$ m / s and $APRI < 2$).

2.2.5.6. Identify predictors of improvement in liver fibrosis level

Baseline factors included in the analysis were: age, levels of AST, ALT, albumin and bilirubin TP, platelet count, INR, HBV DNA load, HBeAg (+), Child-Pugh score, APRI index and SWV.

2.2.6. Statistical analyses

Statistical analysis by a software of Excel and SPSS 22.0.

P-value < 0.05 is considered statistically significant.

2.3. THE ETHICS IN RESEARCH

The research was approved by the Ethics Council of the University of Medicine and Pharmacy, Hue University and Danang hospital has allowed implementation.

Patient and/or their families were fully explained and agreed to participate in the study, committed to cooperate in the research process. Patients had the right to withdraw from the study under any circumstances.

Chapter 3. RESULTS

From August 2016 to October 2019, 106 patients with HBV-related cirrhosis who met inclusion and exclusion criteria were enrolled.

3.1. CHARACTERISTICS OF RESEARCH PATIENTS

3.1.1. Age: Mean age was 51.95 ± 10.56 years. No difference between the Child A and Child B, C groups. Age group 40-60 accounted for the highest rate (64.1%).

3.1.2. Sex: 64 males (60.4%) and 42 females (39.6%) ($p < 0,01$)

3.2. ASSESSMENT OF CLINICAL, BIOCHEMICAL AND VIRALOGICAL RESPONSES IN PATIENTS WITH HBV-RELATED CIRRHOSIS TREATED WITH ENTECAVIR AFTER 3, 6, 12 AND 18 MONTHS

3.2.1. Clinical response

3.2.1.1. Response to clinical symptoms

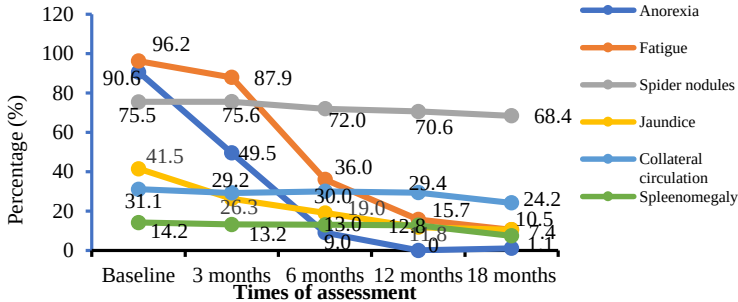


Figure 3.3. Post-treatment change in clinical symptoms

Clinical symptoms improved gradually after treatment, especially functional symptoms.

3.2.1.2. Response to Child-Pugh score

Table 3.12. Change in Child-Pugh score following treatment

Child-Pugh	(n1/n2/n)	Child A*(n1)	Child B, C**(n2)	Total (n)	p(*&*)
Baseline ^(a)	69/37/106	5.42 ± 0.50	8.24 ± 1.46	6.41 ± 1.65	< 0.001
3 months ^(b)	64/35/99	5.25 ± 0.44	7.37 ± 1.40	6.00 ± 1.36	< 0.001
6 months ^(c)	65/35/100	5.23 ± 0.43	6.94 ± 1.21	5.83 ± 1.14	< 0.001
12 months ^(d)	66/36/102	5.17 ± 0.38	6.69 ± 1.24	5.71 ± 1.08	< 0.001
18 months ^(e)	67/28/95	5.19 ± 0.44	6.57 ± 1.43	5.60 ± 1.10	< 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	

Child-Pugh score decreased over time and was significant after 3 months of treatment in all groups ($p < 0.001$).

* Change in proportions of Child-Pugh classification: Child A increased gradually over treatment time after 3, 6, 12 and 18 months were 74.8%, 80%, 83.3% and 86.3%*, respectively (compared to baseline was 65.1%** ($p^{* \& **} < 0.001$). In contrast, Child B and C decreased gradually, from 27.4% to 12.6% ($p < 0.05$) and (7.5% to 1.1%), respectively.

3.2.1.3. Response to the degree of esophageal varices (EV)

At the end of 18 months of treatment: Most of the patients stabilized (64.8%) or regressed (25.3%), but 9 patients (9.9%) progressed in a degree of EV, of which Child B, C group had 5/25 patients (20.0%) and Child A group was 4/66 patients (6.1%) ($p > 0.05$)

3.2.1.4. The rates of Complications of cirrhosis during 18 months

There were 18 complications (17.0%) in 17 patients (1 patient in the Child A group had 2 complications: Viral breakthrough and death); Hepatic decompensation (6.6%), HCC (5.7%) and death (2.8%) (one died of viral breakthrough and two from progressive cirrhosis) and viral breakthrough (1.9%).

3.2.2. Biochemical responses

3.2.2.1. Response to AST level

Table 3.16. Change in the AST level following treatment

AST (U/L)	(n1/n2/n)	Child A* (n1)	Child B,C** (n2)	Total (n)	p ^(*& **)
Baseline ^(a)	69/37/106	85.78 $\pm$ 21.50	91.63 $\pm$ 38.24	87.82 $\pm$ 28.44	> 0.05
3 months ^(b)	64/35/99	53.07 $\pm$ 16.72	63.79 $\pm$ 23.79	56.86 $\pm$ 20.06	< 0.05
6 months ^(c)	65/35/100	37.81 $\pm$ 14.05	52.49 $\pm$ 17.13	42.94 $\pm$ 16.67	< 0.001
12 months ^(d)	66/36/102	33.65 $\pm$ 8.78	47.73 $\pm$ 15.54	38.62 $\pm$ 13.38	< 0.001
18 months ^(e)	67/28/95	31.14 $\pm$ 8.42	43.59 $\pm$ 15.18	34.81 $\pm$ 12.19	< 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	

AST level decreased over time in all groups and reached a statistically significant level just after 3 months of treatment.

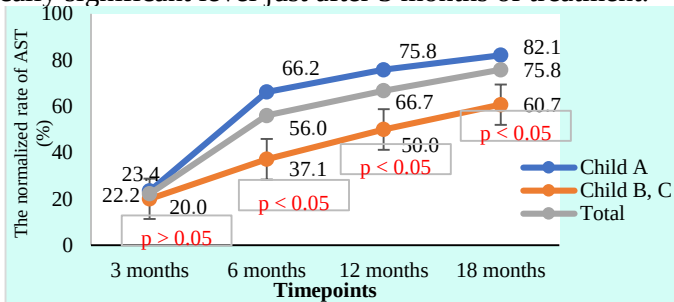


Figure 3.6. Normalized rate of AST following treatment

The normalization rate of AST level increased gradually in both groups in a time-dependent manner. This rate in the Child A group was higher than that of the Child B, C group.

3.2.2.2. Response to AST level

Table 3.17. Change in the ALT level following treatment

ALT (U/L)	(n1/n2/n)	Child A*(n1)	Child B,C**(n2)	Total (n)	p ^(*&**)
Baseline ^(a)	69/37/106	66.19 ± 22.36	61.68 ± 27.76	64.62 ± 24.34	> 0.05
3 months ^(b)	64/35/99	46.31 ± 13.85	44.59 ± 16.20	45.71 ± 14.67	> 0.05
6 months ^(c)	65/35/100	33.61 ± 12.85	38.97 ± 11.31	35.48 ± 12.54	< 0.05
12 months ^(d)	66/36/102	31.73 ± 13.38	35.48 ± 11.26	33.06 ± 12.74	> 0.05
18 months ^(e)	67/28/95	29.57 ± 13.40	33.63 ± 12.35	30.77 ± 13.16	< 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	

ALT level decreased gradually with time. After 6 months, the majority of patients have reached the normal limit (<40 U/L).

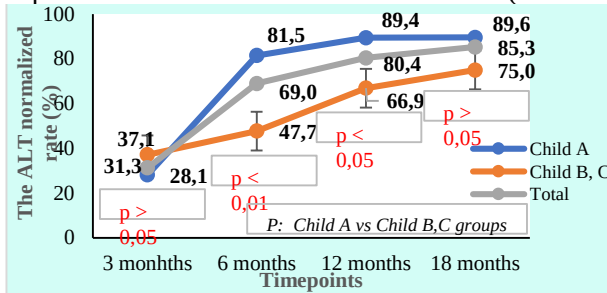


Figure 3.7. The ALT normalized rate following treatment

The rate of normalization of AST level increased gradually in both groups in a time-dependent manner.

3.2.2.3. Response to serum albumin concentration

Table 3.18. Change in the serum albumin level after treatment

Alb(g/L)	(n1/n2/n)	Child A*(n1)	Child B,C**(n2)	Total (n)	p ^(*&**)
Baseline ^(a)	69/37/106	36.99 ± 3.94	27.54 ± 5.05	33.69 ± 6.27	< 0.001
3 months ^(b)	64/35/99	38.35 ± 3.75	28.37 ± 5.50	34.82 ± 6.52	< 0.001
6 months ^(c)	65/35/100	39.07 ± 3.94	29.15 ± 5.84	35.61 ± 6.67	< 0.001
12 months ^(d)	66/36/102	40.39 ± 4.37	30.54 ± 5.91	36.91 ± 6.84	< 0.001
18 months ^(e)	67/28/95	40.37 ± 3.95	32.18 ± 6.92	37.96 ± 6.26	< 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	

Albumin levels increased gradually following treatment in both groups. The Child A group increased significantly only after 3 months (p <0.05) and after 1 year for the Child B, C group (p <0.05).

3.2.2.4. Response to serum total bilirubin (T-Bil) concentration

Table 3.19. Change in the serum T-bil concentration after treatment

T-Bil (μmol/L)	(n1/n2/n)	Child A*(n1)	Child B,C**(n2)	Total (n)	p ^(*&**)
Baseline ^(a)	69/37/106	18.44 ± 6.78	43.23 ± 22.48	27.09 ± 18.55	< 0.001
3 months ^(b)	64/35/99	15.09 ± 5.59	34.09 ± 17.89	21.80 ± 14.65	< 0.001
6 months ^(c)	65/35/100	13.62 ± 4.90	27.61 ± 13.75	18.51 ± 11.20	< 0.001
12 months ^(d)	66/36/102	12.67 ± 4.27	26.15 ± 12.19	17.43 ± 10.26	< 0.001
18 months ^(e)	67/28/95	12.89 ± 9.63	22.07 ± 11.14	15.59 ± 10.88	< 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	

T-Bil concentration decreased with time. The Child A group decreased significantly just after 3 months ($p < 0.01$). Meanwhile, the Child B, C group decreased more slowly after at least 6 months of treatment ($p < 0.01$).

3.2.3. Viralological response

3.2.3.1. Response to HBV DNA load

Table 3.20. Change in the HBV DNA load following treatment

HBV DNA*	n1/n2/n	Child A*(n1)	Child B,C**(n2)	Total (n)	p ^(*&**)
Baseline ^a	69/37/106	4698.0 ±17493.1	1474.28 ±5804.97	3572.72 ± 14564.2	> 0.05
3 months ^b	64/35/99	17.40 ± 52.16	6.72 ± 6.89	13.63 ± 42.33	> 0.05
6 months ^c	65/35/100	0.38 ± 1.30	0.92 ± 1.59	0.57 ± 1.42	< 0.05
12 months ^d	66/36/102	0.03 ± 0.13	0.20 ± 0.90	0.09 ± 0.55	> 0.05
18 months ^e	67/28/95	0.05 ± 0.41	0	0.04 ± 0.34	> 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	

HBV DNA load decreased significantly following treatment and the majority of patients reached below-detected threshold after 12 months in both the Child A and Child B, C groups.

3.2.3.2. Rate of HBV DNA load reached below the detected threshold

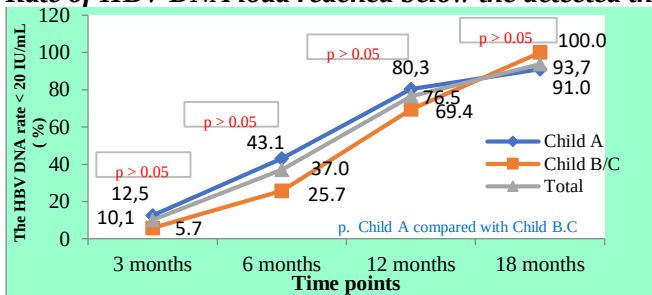


Figure 3.10. The rate of HBV DNA < 20 IU/mL following treatment

The rate of achieving HBV DNA < 20 IU/mL increased with time of treatment. No significant differences existed between 2 groups of Child A and Child B, C ($p > 0.05$).

3.2.4. Serological responses to HBeAg

HBeAg loss rate increased progressively with following treatment: after 3, 6, 12 and 18 months were 13.6%, 44.0%, 64.0% and 76.2 %, respectively.

Similarly, anti-HBe seroconversion rate were 9.1%, 28.0%, 44.0% and 52.4%, respectively. No significant differences between 2 groups of the Child A and Child B, C ($p > 0.05$).

3.3. SURVEY ON CHANGE IN SWV AND APRI VALUES IN PATIENTS WITH HBV-RELATED CIRRHOSIS TREATED WITH ENTECAVIR AFTER 6, 12 AND 18 MONTHS AND PREDICTORS OF IMPROVEMENT IN LIVER FIBROSIS LEVEL AFTER 18 MONTHS

3.3.1. Survey on change in SWV and APRI values in patients with HBV-related cirrhosis treated with ETV after 6, 12 and 18 months

3.3.1.1. Changes in SWV and rates of SWV $\leq$ F3 following treatment

Table 3.23. Change in SWV values following treatment

SWV (m/s)	n1/n2/n	Child A*(n1)	Child B,C**(n2)	Total (n)	p (**&*)
Baseline ^(a)	69/37/106	2.09 $\pm$ 0.27	2.51 $\pm$ 0.46	2.24 $\pm$ 0.40	< 0.001
6 months ^(b)	65/35/100	2.07 $\pm$ 0.29	2.43 $\pm$ 0.43	2.19 $\pm$ 0.39	< 0.001
12 months ^(c)	66/36/102	1.98 $\pm$ 0.29	2.33 $\pm$ 0.44	2.10 $\pm$ 0.39	< 0.001
18 months ^(d)	67/28/95	1.83 $\pm$ 0.25	2.31 $\pm$ 0.51	1.97 $\pm$ 0.41	< 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	

SWV decreased significantly after 1 year of treatment in the child A group, but no statistically significant change in the Child B, C group even after 18 months ($p > 0.05$).

* The rate of patients who decreased from F4 to $\leq$ F3 by SWV gradually increased over treatment time: after 6, 12 and 18 months was 9.0%, 27.5% and 43.2%, respectively. The Child A group had a higher incidence than the Child B, C group ($p < 0.05$).

3.3.1.2. Changes in APRI and rates of APRI $\leq$ F3 following treatment

Table 3.24. Change in APRI values following treatment

APRI	n1/n2/n	Child A*(n1)	Child B,C**(n2)	Total (n)	p (**&*)
Baseline ^(a)	69/37/106	2.56 $\pm$ 0.95	4.25 $\pm$ 2.23	3.15 $\pm$ 1.71	< 0.001
6 months ^(b)	65/35/100	1.12 $\pm$ 0.67	2.49 $\pm$ 1.29	1.60 $\pm$ 1.14	< 0.001
12 months ^(c)	66/36/102	1.00 $\pm$ 0.71	2.33 $\pm$ 1.29	1.47 $\pm$ 1.14	< 0.001
18 months ^(d)	67/28/95	0.88 $\pm$ 0.64	1.93 $\pm$ 1.12	1.19 $\pm$ 0.94	< 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	

APRI index values decreased significantly after 6 months and continued to decrease during treatment ($p < 0.001$) in both the Child A and Child B, C groups.

* The proportion of patients with a reduction from F4 down to $\leq$ F3 by APRI gradually increased over treatment time: after 6, 12 and 18 months was 74%, 78,4% and 86,3%, respectively. The Child A group was significantly higher than the Child B, C group ($p < 0.05$).

3.3.1.3. The rate of patients with improvement in liver fibrosis level

Table 3.25. The rate of patients with improved liver fibrosis level

Rate of (SWV and APRI $\leq$ F3)	Child A *	Child B,C**	Total	p ^(**&*)
6 months (% , n)	13.4 (9/65)	0.0 (0/35)	9.0 (9/100)	< 0.05
12 months (% , n)	34.8(23/66)	8.3 (3/36)	25.5 (26/102)	< 0.01
18 months (% , n)	47.8(32/67)	21.4 (6/28)	40.0 (38/95)	< 0.01

The rate of patients with improvement in liver fibrosis level increased with time of treatment. The Child A group had a higher rate than the Child B, C group ($p < 0.01$).

3.3.2. Predictors of improvement in liver fibrosis level after 18 months of treatment

3.3.2.1. Some baseline clinical and subclinical factors

Baseline clinical and subclinical factors with optimal cut-off based on the ROC curve were included for analysis: Age 41 years, AST 85 U/L, ALT 58 U/L, albumin 32.4 g/L, T-bilirubin 17 μ m/L, platelet 101×10^9 /L, HBV DNA load 14,137 IU/mL, INR 1.23, Child-Pugh 6 scores, APRI 2.43, SWV 1.98 m/s and HBeAg(+/-).

3.3.2.2. The associations between baseline clinical and subclinical factors with improvement in liver fibrosis level after 18 months

Table 3.27. The univariate analysis of the baseline factors associated with improvement in liver fibrosis level after 18 months of treatment

Baseline factors	Comparision	Improved liver fibrosis level (From F4 down to $\leq$ F3)				p
		Yes		No		
		n	%	n	%	
Age (year)	≤ 41	7	46.7	8	53.3	> 0.05
	> 41	31	38.7	49	61.3	
AST (U/L)	≤ 85	10	21.3	37	78.7	< 0.001
	> 85	28	58.3	20	41.7	
ALT (U/L)	≤ 58	9	21.4	33	78.6	0.001
	> 58	29	54.7	24	45.3	
T-BIL (μ mol/L)	≤ 17	17	44.7	21	55.3	> 0.05
	> 17	21	36.8	36	63.2	
Albumin (g/L)	< 32.4	6	18.7	26	81.3	< 0.01
	≥ 32.4	32	52.8	31	47.2	
HBeAg	Dương	6	28.6	15	71.4	> 0.05
	Âm	32	43.2	42	56.8	

HBV DNA (IU/mL)	≤ 14137 > 14137	6 32	20.0 49.2	24 33	80.0 52.9	< 0.01
Platelet count (x10 ⁹ /L)	≤ 101 > 101	11 27	19.6 69.2	45 12	80.4 30.8	< 0.001
INR	≤ 1.23 > 1.23	31 7	51.7 20.0	29 28	48.3 80.0	< 0.01
Child-Pugh (point)	≤ 6 > 6	32 6	47.1 22.2	36 21	52.9 77.8	< 0.05
APRI	≤ 2.43 > 2.43	27 11	54.0 24.4	23 34	46.0 78.0	< 0.01
SWV (m/s)	≤ 1.98 > 1.98	24 14	61.5 25.0	15 42	38.5 75.0	< 0.001

There were 9 baseline factors (higher levels of AST, ALT and albumin; higher HBV DNA load and platelet count; lower INR, Child-Pugh score, SWV and APRI) associated with the significant improvement of liver fibrosis level after 18 months.

Table 3.28. Multivariate logistic regression analysis of simultaneous factors had $p < 0.05$ in the univariate analysis

Baseline Factors	Comparison	OR	95% CI	p
Platelet count (x10 ⁹ /L)	≤ 101	1	0.90 - 29.08	> 0.05
	> 101	5.12		
INR	> 1.23	1	0.82 - 19.83	> 0.05
	≤ 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
	≥ 32.4	6.33		
HBV DNA (IU/mL)	≤ 14137	1	1.79 - 36.84	< 0.01
	> 14137	8.12		
APRI	≤ 2.43	1	0.36 - 12.28	> 0.05
	> 2.43	2.10		
Child-Pugh (point)	> 6	1	1.54 - 140.75	< 0.05
	≤ 6	14.70		
SWV m/s)	> 1.98	1	1.49 - 19.32	0.01
	≤ 1.98	5.37		

Four baseline factors which included groups of higher albumin level and HBV DNA load, Child-Pugh A and lower SWV were independent factors associated with a significant improvement in liver fibrosis level after 18 months of treatment.

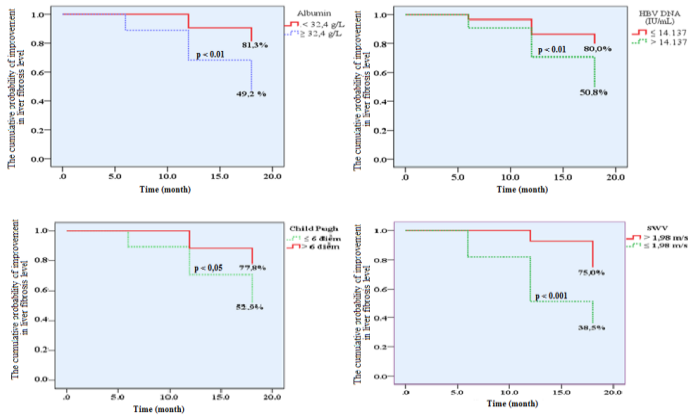


Figure 3.13. Comparisons of the cumulative probability of no improvement in liver fibrosis level according to baseline albumin, HBV DNA, Child-Pugh and SWV

Overall, it took at least 6 months of treatment to gradually reduce the probability of no improvement in liver fibrosis level, especially in baseline groups with albumin concentrations ≥ 32.4 g/L, HBV DNA load $> 14,137$ IU/mL, Child-Pugh ≤ 6 points and SWV ≤ 1.98 m/s. The 18-months cumulative probability of no improvement of liver fibrosis level was significantly reduced in these groups compared with the corresponding remained groups: (49.2% vs 81.3%, $p < 0.01$), (50.8% vs 80%), (52.9% vs 77.8%, $p < 0.05$) and (38.5% vs 75%, $p < 0.001$), respectively.

Chapter 4. DISCUSSION

4.1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS IN THIS STUDY

4.1.1. Age

In our research, mean age was 51.95 ± 10.56 similar to domestic studies by Tran Van Huy (2016), Nguyen Thi Huyen Thuong (2015) as well as foreign studies of Gai XD (2017) and Miquel M (2013).

4.1.2. Sex

Males accounted for a higher proportion than women (60.4% vs 39.6%, $p < 0.01$) similar to the results of foreign studies by Gai XD (2017) and Shin SK (2015) and domestic study by Nguyen Thi Thuan (2012).

4.2. ASSESSMENT OF CLINICAL, BIOCHEMICAL AND VIRALOGICAL RESPONSES IN PATIENTS WITH HBV-RELATED CIRRHOSIS TREATED WITH ENTECAVIR AT MONTHS 3, 6, 12 AND 18

4.2.1. Clinical responses

4.2.1.1. Response to clinical symptoms

As shown in Figure 3.3, ETV treatment in patients with HBV-related cirrhosis for 18 months resulted in a significant improvement in

symptoms such as fatigue (decreased from 96.2% to 10.5%), anorexia (from 90.6% to 1.1%), and jaundice (from 41.5% to 10.5%). Some other symptoms with less improvement include insomnia, pain in right hypochondrium, ascites, edema. Most physical symptoms seemed to be unchanged such as spider nodule, collateral circulation and splenomegaly. This result is similar to Nguyen Thi Huyen Thuong (2015)' study.

4.2.1.2. Response to Child-Pugh score

According to Table 3.12, Child-Pugh score decreased gradually over time of treatment (from 6.41 ± 1.65 at baseline to 5.60 ± 1.10 scores after 18 months, $p < 0.001$). At 18 months, Child-Pugh score decreased or remained stable in the majority of patients (90.6%) (Figure 3.4). In which, 42.9% (12/28) of patients decreased by ≥ 2 points in the Child B, C group. Besides, the proportion of Child A increased gradually with time (from 65.1% to 86.3%), in contrast to a decrease in the proportion of the Child B and Child C groups (from 27.4% to 12.6%) and (from 7.5% to 1.1%) at months 18 from baseline, respectively (Chart 3.6). However, there were still about 9.4% of patients who increased in Child-Pugh score, mostly in the Child B, C group (17.9% vs 5.9%, $p < 0.05$) (Figure 3.5). Similarly, other studies also noted significant improvements in Child-Pugh score over time from baselines such as Gai XD (2017), Shin SK (2015) and Kim IS (2012).

4.2.1.3. Change in the degree of esophageal varices following treatment

Recent studies have shown that NA treatment reduces the pressure of portal vein in patients with HBV-related cirrhosis. Therefore, it can prevent ruptures of esophageal varices (EV).

In our research, after 18 months of treatment compared with baseline, the majority of patients with unchanged EV (64.8%). There was 25.3% regressed in EV (Table 3.13), in which, 9 patients with baseline severe EV required a combination with a beta-blocker (propranolol 40mg a day), among these, 4 patients regressed in EV. Though, there were 9 patients (9.9%) progressed in EV. These results were similar to Gai XD (2017) after 96 weeks of ETV treatment in HBV-related cirrhotic patients showed the regression in a degree of EV. Similarly, Lampertico P (2015) evaluated the efficacy of long-term antiviral therapy on EV (12 years of follow-up). The results showed that the 12-years cumulative rate of the regression in EV were 83% and 10% for the new appearance of mild/moderated EV. All evidence above suggested that long-term EVT treatment could carry in regressing the degree of EV.

4.2.1.4. Complications of cirrhosis

During the follow-up of 18 months of ETV treatment, we reported 18 complications (17.0%) in 17 patients (one in the Child A group had 2 complications: viral breakthrough caused unimproved liver failure, death). The proportion of complications in the Child A group (4/18 = 22.2%) was lower than that of the Child B, C group (14/18 = 77.8%) (Table 3.14). This result was consistent with Wu X et al (2018)'s study with the low accumulative rate of complications, only 7.7% (27/339 patients) in Child A group during 18 months of ETV treatment.

4.2.2. Biochemical responses

4.2.2.1. AST and ALT levels

According to Tables 3.16 and 3.17, AST and ALT levels decreased significantly in all groups, especially decreased rapidly after 3 months, then

decreased more slowly, and it almost returned to the normal limit after 18 months ($p < 0.001$). This result was similar to domestic and foreign studies (Table 4.1).

The normalized rate of AST and ALT levels also increased in a time-dependent manner in our study. For AST (Figure 3.6), this rate was 22.2% after 3 months, but up to 75.8% after 18 months. In which, this rate was significantly higher in the Child A group compared with the Child B, C group, (66.2% vs. 37.1%), (75.8% vs. 50%) and (82, 4% vs. 60.7%) after 6, 12 and 18 months ($p < 0.05$), respectively. Similarly, for ALT (Figure 3.7), the normalization rate of the Child A group was higher than the Child B, C group, especially after 6 months (81.4% vs 47.5%, $p < 0.01$) and 12 months (89.4% vs 66.9%, $p < 0.05$); however, after 18 months of treatment, the Child B, C group also increased significantly the ALT normalization rate and no difference compared to the Child A group (89.7% vs 75.0%, $p > 0.05$). This result was similar to Tran Van Huy (2016)'s study and foreign studies such as Gai XD (2017) and Miquel M (2013).

4.2.2.2. Response to serum albumin concentration

As presented in Table 3.18, albumin concentration increased gradually over treatment time (after 18 months: 37.96 ± 6.26 g/L vs 33.69 ± 6.27 g/L at baseline, $p < 0.001$) and this concentration of the Child A group was significantly higher than that of the Child B, C group at the time points of assessment ($p < 0.001$). In the Child B, C group, improvement in albumin levels was slower, at least after 1 year of treatment ($p < 0.05$) and this improvement was seen more clearly after 18 months ($p < 0.01$). Our results are similar to some other studies in HBV-related cirrhotic patients such as Yang X (2014) and Gai XD (2017). From these results showed that antiviral treatment in patients with HBV-related cirrhosis results in the improvement in serum albumin concentrations, even in decompensated cirrhosis.

4.2.2.3. Response to total serum bilirubin concentration

As shown in Table 3.19, the serum total bilirubin concentration decreased gradually following treatment from 27.09 ± 18.55 $\mu\text{mol/L}$ at baseline decreased to 15.59 ± 10.88 $\mu\text{mol/L}$ after 18 months. The decrease in bilirubin in the Child B, C group was slower than in the Child A group, and it took at least 6 months of treatment, this decrease had statistical significance ($p < 0.001$). Compared with other studies with the same study subjects, total bilirubin levels also decreased significantly during treatment with NA drugs in HBV-related cirrhotic patients such as Nguyen Thi Huyen Thuong (2016), Kim IS (2012) and Shin SK (2015). However, long-term treatment is needed.

4.2.3. Virus response

4.2.3.1. Response to HBV DNA load

Many studies showed that antiviral treatment will reduce the rate of complications from 50% - 71% included liver decompensation, HCC, spontaneous bacterial infection, gastrointestinal bleeding due to ruptures of esophageal varices and death.

Our results (Table 3.20) showed that HBV DNA load decreased rapidly after 3 months of treatment ($13.63 \pm 42.33 \times 10^3$ IU/mL compared with baseline of $3572.72 \pm 14564.2 \times 10^3$ IU/mL, $p < 0.001$) and almost below the detection threshold ($0.09 \pm 0.55 \times 10^3$ IU/mL) after 12 months.

No difference in viral load reduction between the Child A and Child B, C groups at follow-up time points.

The proportion of patients with an undetectable HBV DNA load increased gradually following treatment (Figure 3.10), after 12 months up to 76.5% (80.3% for Child A group and 69.4% for Child B, C group) and after 18 months the majority of patients achieved HBV DNA load below the detected threshold (93.7%). There was no statistically significant difference between the Child A and Child B, C groups ($p > 0.05$) at follow-up time points.

In Table 4.3, domestic and foreign studies showed that antiviral treatment reduced HBV DNA load and increased gradually the proportion of undetectable HBV DNA load with time, after 6 months (29.4 - 80.6%), 12 months (47.1 - 87.8%), 18 months (84.6 - 85.4%) and after 2 years of 98.1% - 100%. No significant difference between the Child A and Child B, C groups about these rates (Figure 3.12). This result was similar to other studies such as Xu Y (2015), Miquel M (2013) and Yang X (2014).

Evidence from the above studies suggest the need for early and long-term antiviral therapy, especially in cirrhotic patients to reduce or prevent complications of cirrhosis.

4.2.3.2. Serological HBeAg responses

Our research showed that the rate of HBeAg loss was quite high and increased gradually following treatment: after 3 months (13.6%), 6 months (44%), 12 months (64%) and 18 months (76.2%) and no difference between the Child A and Child B, C groups at follow-up time points (Table 3.21). This result was also consistent with domestic studies by Tran Van Huy (2012) and Nguyen Thi Huyen Thuong (2015) but higher than foreign authors such as Shim JH (2010), Yue-Meng W (2016) with HBeAg loss rate of 37.5 - 52.9% after 1 year, even only was 46.5% after 3 years in Shin SK (2015)'s study.

Similarly, in Table 3.22, the HBeAg seroconversion rate also increased over time of treatment and no difference between the Child A and Child B, C groups. This result was consistent with Nguyen Hoai Phong (2012)' study but tended to be higher than foreign studies such as Shen H (2016), Yue-Meng W (2016) and Shim JH (2010).

4.3. SURVEY ON CHANGE IN SWV AND APRI VALUES IN HBV-RELATED CIRRHOTIC PATIENTS TREATED WITH ENTECAVIR AFTER 6, 12 AND 18 MONTHS AND PREDICTED FACTORS IMPROVING LIVER FIBROSIS LEVEL AFTER 18 MONTHS

4.3.1. Survey on change in SWV and APRI values in HBV-related cirrhotic patients after 6, 12, and 18 months

4.3.1.1. Shear wave velocity

Our study (Table 3.23) indicated that the mean SWV value decreased gradually over time of treatment. However, this reduction was only significant in the Child A group and required at least 1 year of antiviral treatment (2.10 ± 0.39 m/s vs 2.24 ± 0.40 m/s at baseline, $p < 0.001$) and mean value after 18 months was 1.97 ± 0.41 m/s. Meanwhile, in the Child B, C group, the decrease in SWV was not statistically significant even after 18 months of treatment ($p > 0.05$). This could be explained by the number

of patients with Child B, C cirrhosis was limited and the treatment duration was not long enough. This result is similar to Gai XD (2017), Enomoto M (2010). However, according to Gai XD (2017) when treatment was extended for up to 96 weeks, even the decompensated cirrhosis also achieved a significant improvement in liver elasticity ($p < 0.05$).

In comparison to other studies, Table 4.4 also shows that the value of liver elasticity decreased with time of treatment. However, the timing of achieving liver fibrosis improvement varied between studies. Some studies showed an improvement in liver fibrosis quite early, only after 6 months of treatment such as Li Q (2017) and Su TH (2018). In contrast, according to Tran Van Huy (2016), it took at least 2 years to achieve significant improvements in liver fibrosis even in chronic hepatitis B. This difference may be influenced by other factors, especially hepatitis status. Usually, during the first 24 weeks of antiviral therapy, the majority of patients achieve normalized levels of AST and ALT. Therefore, a decrease in liver stiffness during this time may be partly related to a decrease in inflammation. Our study subjects had relatively low levels of AST and ALT (≤ 5 times ULN), so this improvement in liver fibrosis was less affected by inflammation, which is consistent with the recommendation of EASL 2015. On the contrary, when the ALT concentration $> 10 \times$ ULN will increase liver elasticity, so liver fibrosis should not be evaluated in this case.

The results above indicated that a decrease in liver elasticity will be a promising non-invasive marker to predict histological regression in antiviral therapy.

4.3.1.2. APRI index

The results of our study (Table 3.24) showed that APRI index values decreased progressively with time and decreased significantly after 6 months of treatment (from 3.15 ± 1.71 to 1.60 ± 1.14 , $p < 0.001$) and then continued to decrease until after 18 months which was 1.19 ± 0.94 (median 0.87). This result is similar to some other studies such as Shin SK (2015), Sun (2018), Li Q (2018) and Wu (2019).

These results showed that APRI index is clinically significant for assessing and monitoring the improvement in liver fibrosis in patients on antiviral treatment. This evidence is especially important for clinicians in countries where human and material resources are also limited. This is also consistent with WHO 2015's recommendation.

4.3.1.3. The proportion of cirrhotic patients with improved liver fibrosis level

The rate of improvement in liver fibrosis level in our study (Table 3.25) increased gradually with treatment time, which after 6, 12 and 18 months were 9.0%, 25.5% and 40.0%, respectively. The Child A group had a higher rate than the Child B, C group. According to Tran Thi Khanh Tuong et al (2019) the liver fibrosis response by a combination of APRI and Fibroscan after 6 months of TDF treatment also showed that the rate of this response was quite high (18.6%). From these results, it suggested that long-term antiviral treatment will improve liver fibrosis level, especially in the Child A group, but even Child B, C group we also observed 21.4% of patients with improvement in liver fibrosis level. In literature, it was thought that decompensated cirrhosis was unable to recover the liver fibrosis. However, it is not known exactly what threshold or criterion for

decompensated cirrhosis is incapable of recovery. Therefore, it is optimistic that even in decompensated cirrhosis, if promptly treated, especially in the early stages of decompensation, is still able to reverse the liver fibrosis.

In Table 4.5, studies indicated that to achieve the fibrosis response, long-term antiviral therapy is required, and most studies at least after 1 year of treatment. In the histological follow-up group tended to have higher rates than the group evaluated by liver elastography. The histological assessment group (mostly small sample sizes) had a response rate to liver fibrosis after 48 weeks from 27 - 53%, after 72 weeks (50 - 53%), after 3 years (67 - 73%) and after 5 years (68 - 100%). For the group of liver elastography, this rate after 48 weeks was 10.4 - 16.3%, after 72 weeks (28.3 - 40%) and after 5 years (53, 4%). From this evidence, it could once again confirm that liver fibrosis, even cirrhosis, is still reversible when the cause is inhibited or eliminated.

4.3.2. The predictors improved liver fibrosis level after 18 months

To achieve the liver fibrosis improvement, especially in the stage of cirrhosis, it requires long-term treatment but only achieves in certain patients. Therefore, the identification of predictors for liver fibrosis improvement is essential, helping clinicians have more evidence to explain to the patient more secure during treatment.

As a result, we identified 4 initial independent factors which may predict the improvement in liver fibrosis level after 18 months of treatment (Table 3.28), including:

+ **Serum albumin concentration:** is an important indicator for liver function assessment. When this initial concentration was still high (> 32.4 g/L), reflecting that the level of liver fibrosis is not too severe, so the likelihood of improvement in liver fibrosis after antiviral treatment was 6.33 times higher than the remained group ($p < 0.05$). Moreover, the 18-months cumulative probability of no improvement in liver fibrosis level (Figure 3.13) also showed that in the group of albumin concentration < 32.4 g/L, this probability was significantly lower than the remained group (49.2% vs 81.3%, $p < 0.01$).

+ **Serum HBV DNA load:** HBV replication is dependent on hepatocytes. So when severe liver fibrosis can reduce the HBV DNA load. Our results found that when baseline HBV DNA load > 14.137 IU/mL predicted an improvement in liver fibrosis level 8.12 times higher than the remained group ($p < 0.01$). Similarly, the 18-months cumulative probability of no improvement in the liver fibrosis level in the group with HBV DNA load > 14.137 IU/mL was significantly reduced compared to the remained group (50.8% vs 80.0%, $p < 0.01$) (Chart 3.14). The ability to predict liver fibrosis improvement based on baseline HBV DNA load was also demonstrated from other studies such as Diktas H (2016) and Sun J (2018).

+ **Child-Pugh score:** ≤ 6 scores (Child-Pugh A, compensated cirrhosis), the liver fibrosis is not serious. Therefore, the ability to improve liver fibrosis level was 14.7 times higher than that of the remained group. Furthermore, the 18-months cumulative probability of no improvement in liver fibrosis level in the Child-Pugh group ≤ 6 scores was significantly lower than the remained group (52.9% vs 77.8%, $p < 0.05$) (Chart 3.15).

+ **Shear wave velocity**: when initial SWV group ≤ 1.98 m/s, the predictability of liver fibrosis level improvement after 18 months of treatment was 5.37 times higher than the remaining group ($p < 0.05$). Similarly, the 18-months cumulative probability of no improvement in liver fibrosis level was 38.5%, significantly lower than the remained group (75%, $p < 0.001$) (Figure 3.16). This result was also proven from other studies such as Tran Van Huy (2016), Chon YE (2017) and Rinaldi L (2018). Therefore, to achieve the liver fibrosis improvement, early antiviral therapy should be considered even when HBV DNA load is low and AST or ALT $< 2 \times$ ULN in cirrhotic patients, when liver stiffness is not too high or liver fibrosis has recently appeared, the recover possibility of liver fibrosis is much higher.

CONCLUSION

Through the study on clinical, biochemical, viral and hepatic fibrosis level responses in 106 HBV-related cirrhotic patients treated with entecavir for 18 months, we had the following conclusions:

1. Evaluation of clinical, biochemical and viral response in HBV-related cirrhotic patients treated with entecavir at 3, 6, 12 and 18 months.

1.1. Clinical response

- Clinical symptoms improved significantly after 3, 6, 12 and 18 months of treatment. After 18 months: fatigue (decreased from 96.2% at baseline to 10.5%), anorexia (from 90.6% at baseline to 1.1%), jaundice (from 41.5% at baseline to 10.5%).

- Mean Child-Pugh score decreased significantly after 3, 6, 12 and 18 months of treatment. It was 5.60 ± 1.10 scores after 18 months, compared with 6.41 ± 1.65 scores at baseline ($p < 0.001$).

- Esophageal varices: stable (63.9%) or regressed (23.7%). There was 12.4% of progression and mainly in the Child B, C group ($p < 0.05$).

- Rate of complications: Liver decompensation accounted for 6.6%, mortality, HCC (mostly in the Child B, C group) and viral breakthrough were 2.8%, 5.7% and 1.9%, respectively.

1.2. Biochemical response

- The levels of AST and ALT decreased significantly after 3, 6, 12 and 18 months of treatment compared with baseline ($p < 0.001$). The normalization rates after 18 months were 75.8% and 85.3%, respectively. In which, the normalization rate of AST in the Child A group was higher than that in Child B, C group ($p < 0.05$).

- There was significant improvement in serum albumin and total bilirubin levels after 3, 6, 12 and 18 months of treatment, mean values after compared to baseline were (37.96 ± 6.26 g/L vs 33.69 ± 6.27 g/p, < 0.001) and (27.09 ± 18.55 μ mol/L vs 15.59 ± 10.88 μ mol/L, $p < 0.001$), respectively. In which, the Child A group's improved albumin and total bilirubin levels were earlier than the Child B, C group.

1.3. Viral load response

HBV DNA load decreased significantly after 3, 6, 12 and 18 months of treatment. After 12 and 18 months, the majority of patients achieved viral load below 20 IU/mL, accounted for 76.5% and 93.7% respectively and the equivalent between the 2 groups of the Child A and Child B, C.

- Serum HBeAg status: Loss and seroconversion rate increased gradually after 3, 6, 12 and 18 months of treatment. After 18 months, these rates were 76.2% and 52.4%, respectively and no difference between the 2 groups of the Child A and Child B, C.

2. Survey on change in SWV, APRI index values in HBV-related cirrhotic patients treated with entecavir at 6, 12, and 18 months and predictors of improvement in liver fibrosis level after 18 months

2.1. Changes in SWV and APRI

- Mean SWV value decreased significantly after 1 year of treatment (2.10 ± 0.39 m/s compared with 2.24 ± 0.40 m/s at baseline, $p < 0.001$) and after 18 months was 1.97 ± 0.41 m/s, but this decrease was not statistically significant in the Child B, C group.

- Mean APRI value decreased significantly only after 6 months of treatment. This value after 18 months was 1.19 ± 0.94 m/s, significantly lower than 3.15 ± 1.71 at baseline ($p < 0.001$).

- The percentage of patients with improved liver fibrosis level increased with time of treatment, after 6, 12 and 18 months were 9.0%, 25.5% and 40.0%, respectively. The Child A group achieved significantly higher rates than the Child B, C group ($p < 0.01$).

2.2. Predictive factors of improved liver fibrosis level after 18 months of treatment

Pre-treatment independent factors predicted improvement in liver fibrosis level after 18 months of treatment, including: albumin concentration > 32.4 g/l (OR 6.33; 95% CI 1.11 - 35.98; $p < 0.05$), HBV DNA load > 14.137 IU/mL (OR 8.12; 95% CI 1.79 - 36.84; $p < 0.01$), Child-Pugh score ≤ 6 (OR 14.70; 95% CI 1.54 - 140.75; $p < 0.05$) and SWV ≤ 1.98 m/s (OR 5.37; 95% CI 1.49 - 19.32; $p < 0.01$) compared to the corresponding remaining groups.

SUGGESTIONS

From results of our study, we have the following recommendations:

- Entecavir treatment should be initiated early in patients with HBV-related cirrhosis, especially in the stage of compensated cirrhosis in order to achieve improvement in liver fibrosis in addition to biochemical and viral responses.

- Routine assessment of liver fibrosis uses a combination of ARFI technique and APRI index to monitor the efficacy of antiviral treatment in addition to classic biochemical and viral markers.

- It is necessary for larger-scale studies, with longer-time follow-up, especially identifying predictors of liver fibrosis improvement. It is also necessary to have further studies on the combination therapy of antiviral drugs with other drugs (such as antifibrotic agents) that may increase the chance of improving liver fibrosis level.

THE PUBLISHED ARTICLES RELATED TO THE STUDY

1. Doan Hieu Trung, Tran Xuan Chuong (2018), “Liver fibrosis response to entecavir treatment in patients with HBV-related compensated cirrhosis”, *Journal of medicine and pharmacy, Hue University of medicine and pharmacy*, 8(6), pp. 203 - 209.
2. Doan Hieu Trung, Tran Xuan Chuong (2019), “Study of predicted factors of liver fibrosis response to entecavir treatment in patients with HBV-related cirrhosis”, *Vietnamese Journal of Gastroenterology*, 9(57), pp. 3529 - 3538.
3. Doan Hieu Trung, Tran Xuan Chuong (2019), “Clinical, biochemical and virological responses to entecavir in patients with HBV-related cirrhosis”, *Journal of medicine and pharmacy, Hue University of medicine and pharmacy*, 9(6+7), pp. 101 - 109.