

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

TRẦN NGUYỄN ÁI THANH

**NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG XƠ HÓA GAN
Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VIRUS C MẠN KIỂU GEN 1,
6
ĐIỀU TRỊ BẰNG SOFOSBUVIR PHỐI HỢP LEDIPASVIR**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HUẾ 2021

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

TRẦN NGUYỄN ÁI THANH

**NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG XƠ HÓA GAN
Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN
VIRUS C MẠN KIỂU GEN 1, 6
ĐIỀU TRỊ BẰNG SOFOSBUVIR PHỐI HỢP LEDIPASVIR**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

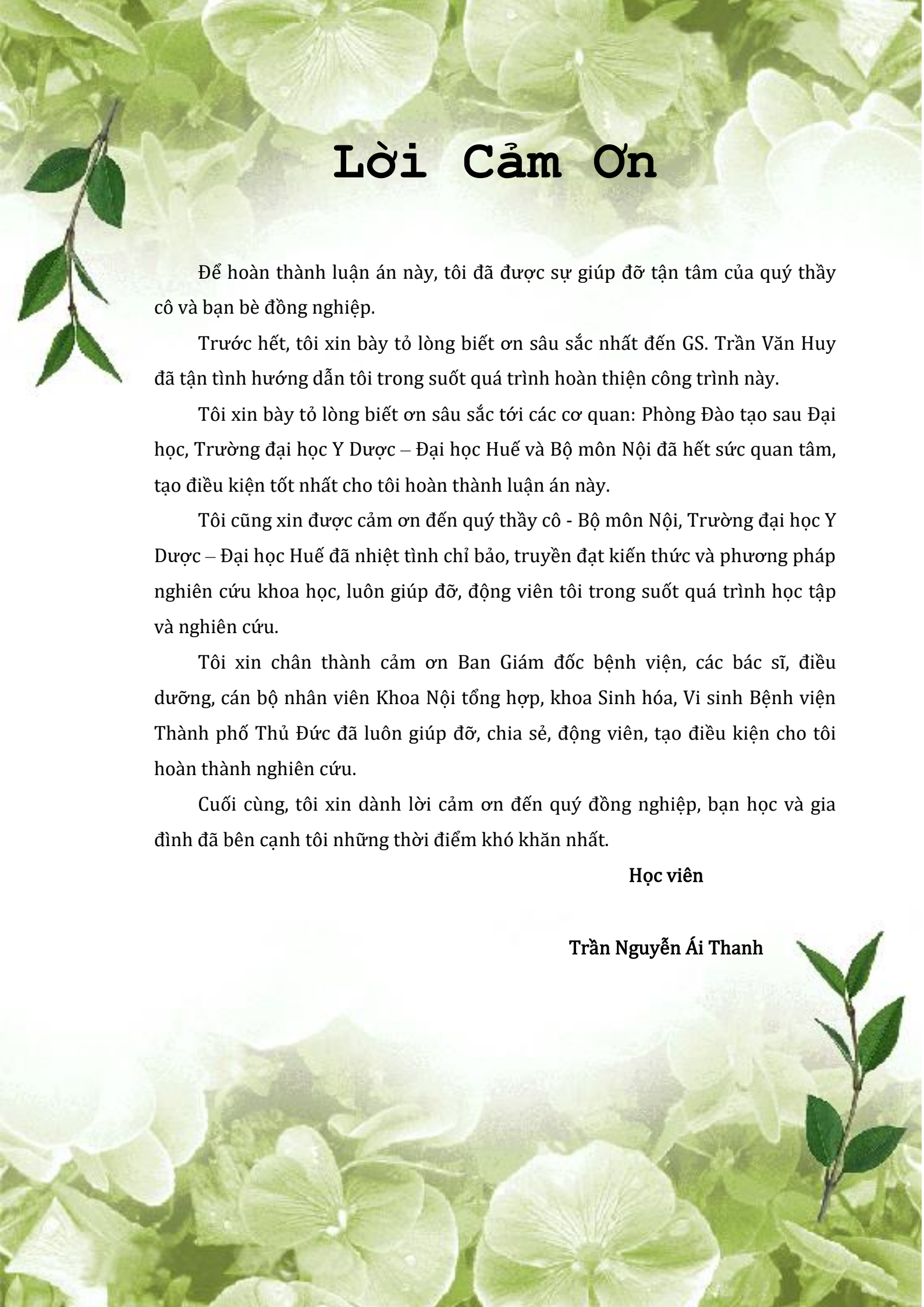
Chuyên ngành: NỘI TIÊU HÓA

Mã số: 62 72 01 43

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS.BS TRẦN VĂN HUY

HUẾ 2021



Lời Cảm Ơn

Để hoàn thành luận án này, tôi đã được sự giúp đỡ tận tâm của quý thầy cô và bạn bè đồng nghiệp.

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất đến GS. Trần Văn Huy đã tận tình hướng dẫn tôi trong suốt quá trình hoàn thiện công trình này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các cơ quan: Phòng Đào tạo sau Đại học, Trường đại học Y Dược – Đại học Huế và Bộ môn Nội đã hết sức quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi hoàn thành luận án này.

Tôi cũng xin được cảm ơn đến quý thầy cô - Bộ môn Nội, Trường đại học Y Dược – Đại học Huế đã nhiệt tình chỉ bảo, truyền đạt kiến thức và phương pháp nghiên cứu khoa học, luôn giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc bệnh viện, các bác sĩ, điều dưỡng, cán bộ nhân viên Khoa Nội tổng hợp, khoa Sinh hóa, Vi sinh Bệnh viện Thành phố Thủ Đức đã luôn giúp đỡ, chia sẻ, động viên, tạo điều kiện cho tôi hoàn thành nghiên cứu.

Cuối cùng, tôi xin dành lời cảm ơn đến quý đồng nghiệp, bạn học và gia đình đã bên cạnh tôi những thời điểm khó khăn nhất.

Học viên

Trần Nguyễn Ái Thanh



LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Học viên

Trần Nguyễn Ái Thanh

MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	5
1.1. Đặc điểm dịch tễ, virus và chẩn đoán viêm gan virus C mạn	5
1.2. Xơ hóa gan	13
1.3. Điều trị viêm gan virus C mạn.....	22
1.4. Các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm lấn trong nghiên cứu	30
1.5. Phác đồ điều trị dùng trong nghiên cứu.....	36
1.6. Đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị kháng virus	38
1.7. Nghiên cứu liên quan đề tài	40
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	43
2.1. Đối tượng nghiên cứu	43
2.2. Phương pháp nghiên cứu	44
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu	58
2.4. Sơ đồ nghiên cứu	59
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60
3.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu.....	60
3.2. Đánh giá đáp ứng lâm sàng, huyết học, sinh hóa và virus ở bệnh nhân nghiên cứu sau điều trị.....	66
3.3. Đánh giá cải thiện xơ hóa gan sau điều trị và các yếu tố liên quan.....	72
Chương 4: BÀN LUẬN.....	92
4.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu.....	92
4.2. Đánh giá đáp ứng lâm sàng, huyết học, sinh hóa và virus	98
4.3. Đánh giá mức độ cải thiện xơ hóa sau điều trị đo bằng fibroscan và fib-4 và các yếu tố liên quan	107
KẾT LUẬN	119
KIẾN NGHỊ	121
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TIẾNG VIỆT

BV	: Bệnh viện
CLCS	: Chất lượng cuộc sống
cs	: Cộng sự
GHTBT	: Giới hạn trên bình thường
TC	: Tiểu cầu
TMC	: Tĩnh mạch cửa
VGCM	: Viêm gan virus C mạn
XHG	: Xơ hóa gan

TIẾNG ANH

AASLD	: American Association for the Study of Liver Disease (Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ)
ALT	: Alanine aminotransferase
APRI	: AST-to-Platelet Ratio Index (Tỷ số AST/tiểu cầu)
ARFI	: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (Xung lực truyền âm)
AST	: Aspartate aminotransferase
DAA	: Direct – acting antiviral agent (Thuốc kháng virus trực tiếp)
ECM	: Extracellular matrix (Chất nền ngoại bào)
EOT	: End of treatment (Thời điểm kết thúc điều trị)
FDA	: Food and Drug Administration (Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa kỳ)
FIB-4	: Fibrosis Index on 4 factors (Chỉ số fibrosis-4)
Hb	: Hemoglobin
HCC	: Hepatocellular carcinoma (Ung thư biểu mô tế bào gan)
HCV	: Hepatitis C virus (Virus viêm gan C)
HSC	: Hepatic Stellate cells (Tế bào hình sao)
INR	: International Normalized Ratio (Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế)
IRES	: Internal ribosome entry segment

(Đầu vào Ribosome nội bào)

LDV	: Ledipasvir
NPV	: Negative Predictive Value (Giá trị dự đoán âm tính)
PPV	: Positive Predictive Value (Giá trị dự đoán dương tính)
RAS	: Resistance-associated substitutions (Biến thể đề kháng)
Se, Sp	: Sensitivity (Độ nhạy), Specificity (Độ đặc hiệu)
SOF/LDV	: Sofosbuvir phối hợp Ledipasvir
SOF	: Sofosbuvir
SVR	: Sustained virological response (Đáp ứng virus bền vững)
SWV	: Shear Wave Velocity (Sóng biến dạng)
UTR	: Untranslated regions frame (Vùng không dịch mã)
WHO	: World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới)

DANH MỤC BẢNG

	<i>Trang</i>
Bảng 1.1. Phân loại độ nặng xơ gan dựa theo thang điểm Child-Pugh.....	11
Bảng 1.2. Mức độ XHG theo các thang điểm	15
Bảng 1.3. Các phương pháp đánh giá XHG không xâm lấn	20
Bảng 1.4. Độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong ROC của các phương pháp đánh giá XHG không xâm lấn	21
Bảng 1.5. Phác đồ điều trị lần đầu, kiểu gen 1	26
Bảng 1.6. Phác đồ điều trị lần đầu, kiểu gen 6	28
Bảng 1.7. Các RASs quan trọng theo chế độ điều trị và kiểu gen.....	28
Bảng 1.8. Giá trị chẩn đoán xơ hóa của Fibroscan ở bệnh nhân VGCM	33
Bảng 1.9. Chẩn đoán XHG khi kết hợp các xét nghiệm xơ hóa không xâm lấn.....	36
Bảng 2.1. Biến số nghiên cứu	47
Bảng 2.2. Tóm tắt phương pháp/nguyên lý xét nghiệm và giới hạn bình thường....	51
Bảng 3.1. Các triệu chứng lâm sàng trước điều trị.....	61
Bảng 3.2. Các bệnh lý phối hợp.....	61
Bảng 3.3. Một số đặc điểm huyết học, sinh hóa trước điều trị.....	62
Bảng 3.4. Hoạt độ AST và ALT tại thời điểm trước điều trị.....	62
Bảng 3.5. Đặc điểm virus trước điều trị	63
Bảng 3.6. Một số tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị	67
Bảng 3.7. Điểm chất lượng cuộc sống khía cạnh sức khỏe thể chất	67
Bảng 3.8. Điểm chất lượng cuộc sống khía cạnh sức khỏe tinh thần.....	68
Bảng 3.9. Điểm chất lượng cuộc sống chung.....	68
Bảng 3.10. Đáp ứng theo hoạt độ AST sau điều trị.....	69
Bảng 3.11. Đáp ứng theo hoạt độ ALT sau điều trị.....	69
Bảng 3.12. Đáp ứng các chỉ số huyết học, sinh hóa	70
Bảng 3.13. Đáp ứng tải lượng HCV RNA sau điều trị.....	71
Bảng 3.14. Đáp ứng tải lượng HCV RNA sau điều trị theo các mức độ XHG ban đầu.....	71
Bảng 3.15. So sánh giá trị Fibroscan tại các thời điểm	72

Bảng 3.16. Thay đổi phân độ XHG đo bằng Fibroscan theo từng phân nhóm	74
Bảng 3.17. Đáp ứng XHG sau điều trị đo bằng Fibroscan	75
Bảng 3.18. So sánh chỉ số FIB-4 tại các thời điểm.....	75
Bảng 3.19. Đáp ứng XHG sau điều trị theo chỉ số FIB-4.....	77
Bảng 3.20. Tỷ lệ đáp ứng XHG sau điều trị	77
Bảng 3.21. Tỷ lệ đáp ứng XHG ở nhóm bệnh nhân xơ gan theo FIB-4 và Fibroscan	78
Bảng 3.22. Mối liên quan giữa đặc điểm giới tính và nhóm tuổi với đáp ứng XHG sau điều trị đo bằng Fibroscan	79
Bảng 3.23. Mối liên quan giữa đặc điểm giới tính và nhóm tuổi với đáp ứng XHG sau điều trị theo chỉ số FIB-4.....	80
Bảng 3.24. Mối liên quan giữa một số bệnh lý phối hợp với đáp ứng XHG sau điều trị đo bằng Fibroscan	81
Bảng 3.25. Mối liên quan giữa một số bệnh lý phối hợp với đáp ứng XHG sau điều trị theo chỉ số FIB-4.....	82
Bảng 3.26. Mối liên quan giữa một số chỉ số huyết học, sinh hóa và virus với đáp ứng XHG sau điều trị đo bằng Fibroscan	83
Bảng 3.27. Mối liên quan giữa một số chỉ số huyết học, sinh hóa và virus với đáp ứng XHG sau điều trị theo chỉ số FIB-4.....	84
Bảng 3.28. Mối liên quan giữa hoạt độ AST, ALT với đáp ứng XHG sau điều trị đo bằng Fibroscan.....	85
Bảng 3.29. Mối liên quan giữa hoạt độ AST, ALT với đáp ứng XHG sau điều trị theo chỉ số FIB-4	86
Bảng 3.30. Mối liên quan giữa độ xơ hóa ban đầu với đáp ứng XHG sau điều trị đo bằng Fibroscan.....	89
Bảng 3.31. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố có liên quan với đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan	90
Bảng 3.32. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố có liên quan với đáp ứng XHG theo chỉ số FIB-4.....	90
Bảng 4.1. Đáp ứng theo ALT và AST sau điều trị trong các nghiên cứu	102

Bảng 4.2. Tỷ lệ SVR trong các nghiên cứu	106
Bảng 4.3. Sự thay đổi giá trị độ đàn hồi gan theo thời gian điều trị trong các nghiên cứu.....	110

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

	<i>Trang</i>
Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính của bệnh nhân	60
Biểu đồ 3.2. Phân bố nhóm tuổi của bệnh nhân	60
Biểu đồ 3.3. Giá trị Fibroscan trước điều trị.....	64
Biểu đồ 3.4. Mức độ XHG đo bằng Fibroscan trước điều trị.....	65
Biểu đồ 3.5. Chỉ số FIB-4 trước điều trị.....	65
Biểu đồ 3.6. Phân nhóm XHG theo chỉ số FIB-4 trước điều trị.....	66
Biểu đồ 3.7. Đáp ứng các triệu chứng lâm sàng sau điều trị	66
Biểu đồ 3.8. Sự cải thiện XHG theo phân nhóm Fibroscan trước và sau điều trị ...	73
Biểu đồ 3.9. Phân nhóm FIB-4 trước và sau điều trị.....	76
Biểu đồ 3.10. Sự thay đổi điểm kPa và chỉ số FIB-4 theo AST và ALT	78
Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa Fibroscan và hoạt độ AST	87
Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa Fibroscan với hoạt độ ALT	87
Biểu đồ 3.13. Tương quan giữa chỉ số FIB-4 và hoạt độ AST.....	88
Biểu đồ 3.14. Tương quan giữa chỉ số FIB-4 với hoạt độ ALT	88

DANH MỤC HÌNH

	<i>Trang</i>
Hình 1.1. Diễn tiến tự nhiên của HCV	6
Hình 1.2. Mô hình cấu trúc hạt virus HCV	7
Hình 1.3. Phân tích bộ gen, polyprotein và bước đầu xâm lấn tế bào của HCV	8
Hình 1.4. Các tế bào tham gia quá trình xơ hóa gan	14
Hình 1.5. Các giai đoạn xơ hóa gan theo thang điểm Metavir	16
Hình 1.6. Cơ chế cải thiện xơ hóa gan	17
Hình 1.7. Vị trí tác động của các DAA lên virus viêm gan C	24
Hình 1.8. Vị trí đặt đầu dò và các vận tốc sóng đàn hồi tương ứng mức độ XHG	32
Hình 2.1. Máy đo độ đàn hồi gan Fibroscan 502	53
Hình 2.2. Vị trí đặt đầu dò trong đo đàn hồi gan.....	54
Hình 2.3. Hình ảnh kết quả độ đàn hồi gan thu được đạt tiêu chuẩn	55

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ tiến hành nghiên cứu	59
--	----

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Viêm gan C mạn (VGCM) là một vấn đề sức khỏe quan trọng trên toàn cầu, theo Tổ chức y tế thế giới (WHO: World Health Organization) năm 2019 ước tính có khoảng 71 triệu người nhiễm HCV trên toàn thế giới [234]. VGCM nếu không được điều trị có nguy cơ diễn tiến đến xơ gan sau 20-25 năm, từ 15 - 35%, sau đó là các biến chứng như mất bù gan, ung thư biểu mô tế bào gan (HCC: Hepatocellular Carcinoma) và tử vong. Bệnh nhân xơ gan còn bù do HCV có tỷ lệ sống còn sau 10 năm là 80%, nguy cơ tử vong là 2-6%/năm, mất bù là 4-5%/năm và HCC là 1-4%/năm [110]. Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HCV khá cao, khoảng 1% – 4% [1],[13],[48].[69].

Virus viêm gan C rất đa dạng về mặt di truyền, hiện nay trên thế giới có 8 kiểu gen đã được xác định. Kiểu gen 1 và 6 là hai kiểu gen phổ biến nhất tại nước ta, trong đó kiểu gen 6 chiếm khoảng 52,7% - 87,6% và kiểu gen 1 là 6,7% - 30,4% [10],[9],[18],[28],[179]. Kiểu gen 6 có tỷ lệ đột biến kháng thuốc cao, là dòng đa dạng nhất về mặt di truyền, có 29 kiểu gen phụ đã được xác định phân loại (6a đến 6xf) và 21 kiểu phụ chưa được xác định [98]. Hiện nay, vẫn còn rất ít thử nghiệm lâm sàng trong đánh giá hiệu quả của phác đồ DAA (Direct – acting antiviral agent: Thuốc kháng virus trực tiếp) thực hiện ở bệnh nhân có kiểu gen 6.

Trước đây điều trị VGCM chủ yếu phụ thuộc vào phác đồ interferon (IFN) có hoặc không kèm ribavirin. Các phác đồ này có hiệu quả ức chế virus thấp, khoảng 34-56%, nhiều tác dụng phụ nặng như thiếu máu, giảm tiểu cầu [181],[218].

Trong những năm gần đây, cùng với sự ra đời của các nhóm thuốc kháng virus trực tiếp, điều trị VGCM có nhiều tiến bộ đột phá với tỷ lệ diệt trừ virus rất cao (>95%). Trong đó phải kể đến phác đồ sofosbuvir phối hợp ledipasvir (SOF/LDV) là một trong những phác đồ tiên phong trong điều trị VGCM, và cho đến hiện tại vẫn chứng minh được hiệu quả đạt đáp ứng virus bền vững (SVR: Sustained virological response) tương đương với các phác đồ mới và ưu điểm là chi phí điều

trị thấp phù hợp với điều kiện hiện nay tại Việt Nam. Tỷ lệ bệnh nhân kiểu gen 1, 6 đạt SVR với phác đồ SOF/LDV là khoảng 97-99% và 95,4% ở bệnh nhân xơ gan [36],[168].

Điều trị khỏi HCV giúp giảm nguy cơ HCC, tử vong, cải thiện xơ hóa gan (XHG) ở các bệnh nhân VGCM. Trước đây, việc đạt được đáp ứng virus bền vững là mục tiêu hàng đầu trong điều trị, tuy nhiên với các thuốc DAA hiện nay, hiệu quả kháng virus rất tốt với tỷ lệ đạt SVR rất cao và các chỉ điểm sinh hóa, vi sinh thậm chí về bình thường sau 2 tuần điều trị thì việc theo dõi cải thiện XHG đang trở thành mục tiêu quan trọng hơn. Điều trị kháng virus hiệu quả sẽ đem lại việc cải thiện XHG thông qua cơ chế làm giảm hoặc loại bỏ tình trạng viêm và nhiễm mỡ gan cũng như các con đường sinh xơ bao gồm làm bất hoạt các tế bào sinh xơ (myofibroblast) hoặc loại bỏ chúng thông qua chết tế bào theo chương trình đưa đến thoái triển chất nền ngoại bào (ECM: Extracellular matrix), từ đó có thể làm giảm quá trình xơ hóa và thúc đẩy sự trở lại cấu trúc và chức năng bình thường của gan [235].

Để đánh giá XHG thì sinh thiết gan vẫn là tiêu chuẩn vàng. Tuy nhiên, sinh thiết gan là thủ thuật xâm lấn nên có thể xảy ra biến chứng, thậm chí có thể gây tử vong và một số hạn chế khác, nhất là bệnh nhân khó chấp nhận sinh thiết lặp lại [197]. Vì vậy, ngày càng có nhiều phương pháp đánh giá không xâm lấn được phát triển để thay thế sinh thiết gan trong đa số trường hợp. Các phương pháp này bao gồm các chẩn đoán về hình ảnh và các chỉ điểm sinh học. Trong các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, đo độ đàn hồi gan (Fibroscan, ARFI,...) được áp dụng ngày càng phổ biến, nhất là phương pháp Fibroscan đã được FDA công nhận và có đầy đủ các cơ sở dữ liệu về hiệu quả và độ tin cậy trong đánh giá XHG. Nhiều nghiên cứu cho thấy độ chính xác của Fibroscan trong đánh giá XHG tương đương với kết quả mô học qua sinh thiết với diện tích dưới đường cong ROC trong xơ gan là 0,93-0,94 và XHG có ý nghĩa là 0,84-0,86 [24],[76]. Đối với các chỉ điểm sinh học, chỉ số FIB-4 khá đơn giản và đã được sử dụng để đánh giá và theo dõi hiệu quả điều trị kháng HCV trong nhiều nghiên cứu với độ chính xác có thể chấp nhận được, nhất là

dễ sử dụng trong điều kiện hiện nay tại nước ta. Cải thiện XHG đo bằng Fibroscan được ghi nhận ở 32,4% - 65,1% bệnh nhân VGCM đạt SVR, tương tự đáp ứng mô học qua sinh thiết gan [43],[71]. Bệnh nhân bị xơ hóa nặng có mức giảm độ xơ nhiều hơn so với những người bị xơ hóa nhẹ (52,3 so với 22,5%; $p < 0,001$) [139]. Mức độ cải thiện xơ hóa gan cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị bằng DAA so với điều trị bằng interferon. Ở những bệnh nhân xơ hóa nặng, đo XHG nên được thực hiện để theo dõi điều trị lâu dài sau khi đạt SVR vì tình trạng xơ hóa vẫn tiếp tục sau khi đạt SVR [201].

Tại Việt Nam, cho đến nay vẫn chưa nhiều công bố đánh giá một cách toàn diện về hiệu quả của phác đồ SOF/LDV ở bệnh nhân VGCM, nhất là nhóm xơ gan child A. Hiện rất ít công bố về vai trò của đánh giá XHG không xâm lấn để tiên đoán khả năng đạt SVR cũng như theo dõi cải thiện XHG sau điều trị kháng virus, đặc biệt ở nhóm VGCM kiểu gen 6 là kiểu gen không phổ biến trên thế giới. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Nghiên cứu đáp ứng xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn kiểu gen 1, 6 điều trị bằng sofosbuvir phối hợp ledipasvir”** với các mục tiêu:

1. *Đánh giá đáp ứng lâm sàng, sinh hóa và virus ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn kiểu gen 1 và 6 được điều trị bằng phác đồ sofosbuvir phối hợp ledipasvir 12 tuần.*

2. *Đánh giá mức độ cải thiện xơ hóa gan bằng đo độ đàn hồi gan thoáng qua và FIB-4 tại các thời điểm: kết thúc điều trị, 12 tuần và 24 tuần sau kết thúc điều trị với phác đồ trên và các yếu tố liên quan.*

2. Ý NGHĨA KHOA HỌC

Kết quả nghiên cứu đóng góp thêm bằng chứng về hiệu quả, độ an toàn của phác đồ SOF/LDV về lâm sàng, sinh hóa, virus và cải thiện XHG. Với tỷ lệ tiệt trừ virus rất cao của phác đồ này, mức XHG sau khi tiệt trừ virus đóng vai trò quan trọng trong kế hoạch theo dõi bệnh nhân sau khi ngưng điều trị. Cải thiện hoạt độ AST, ALT và XHG xảy ra sớm ngay thời điểm kết thúc điều trị. Sự cải thiện có ý nghĩa độ XHG đo bằng Fibroscan tại tuần 24 sau kết thúc điều trị so với tại thời

điểm kết thúc điều trị cũng cố thêm khuyến cáo nên đo Fibroscan mỗi 24 tuần sau điều trị những bệnh nhân có xơ hóa gan có ý nghĩa.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy vai trò của Fibroscan và Fib-4 trong theo dõi cải thiện XHG trong điều trị VGCM. Ngoài ra, chúng tôi cũng xác định các yếu tố có ảnh hưởng đến cải thiện XHG sau điều trị kháng virus ở đối tượng viêm gan C mạn để có kế hoạch can thiệp cần thiết.

3. Ý NGHĨA THỰC TIỄN

Kết quả nghiên cứu góp phần khuyến cáo ưu tiên chọn lựa phác đồ kháng virus trực tiếp cụ thể là SOF/LDV vì tính hiệu quả và an toàn của nó. Các thông số đáp ứng cụ thể giúp các nhà lâm sàng có thêm bằng chứng để bệnh nhân an tâm và tuân thủ điều trị.

Khuyến cáo đánh giá độ xơ hóa gan trước và sau điều trị phác đồ SOF/LDV bằng đo độ đàn hồi gan và FIB-4, giúp có kế hoạch điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân có các yếu tố liên quan dự báo cải thiện xơ hóa chậm để tối ưu hiệu quả điều trị.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, VIRUS VÀ CHẨN ĐOÁN VIÊM GAN VIRUS C MẠN

1.1.1. Dịch tễ học

Theo báo cáo của tổ chức y tế thế giới năm 2019, có khoảng 71 triệu người trên thế giới nhiễm HCV, chiếm khoảng 1% dân số, số người mắc bệnh VGCM giảm, nhưng vẫn còn 1,75 triệu người nhiễm mới [234]. Đường lây nhiễm chính của HCV là tiêm chích ma túy và quan hệ đồng tính nam. Viêm gan virus là nguyên nhân gây tử vong cho 1,34 triệu người, chủ yếu do xơ gan và HCC, trong đó 30% là do HCV [239].

Ở nước ta, tỷ lệ người nhiễm HCV được ghi nhận khoảng 1% – 4% [48]. Tại miền nam Việt Nam, một nghiên cứu dịch tễ cho thấy tần suất nhiễm HCV tại An Giang (2005) là 4.1% [13]. Các nghiên cứu khác ghi nhận tỷ lệ nhiễm HCV tương tự, ở Bình Thuận năm 2014 là 3,3%, ở Bắc Giang năm 2010 là 2,7% [1],[69].

Tỷ lệ nhiễm HCV đặc biệt cao ở một số đối tượng tiêm chích ma túy, nhiễm HIV, lọc máu. Một nghiên cứu năm 2016 ghi nhận tỷ lệ nhiễm HCV ở nhóm tiêm chích ma túy là 62% [19]. Đồng nhiễm HIV và HCV rất phổ biến ở nhóm đối tượng này. Nghiên cứu ở 599 phụ nữ mại dâm ở Hà Nội ghi nhận tỷ lệ đồng nhiễm HCV/HIV là 7% [25]. Dunford L và cs (2012) nghiên cứu ở 575 bệnh nhân lọc máu ghi nhận tần suất nhiễm HCV là 26,6% và có liên quan chặt chẽ tới tiền sử truyền máu [73].

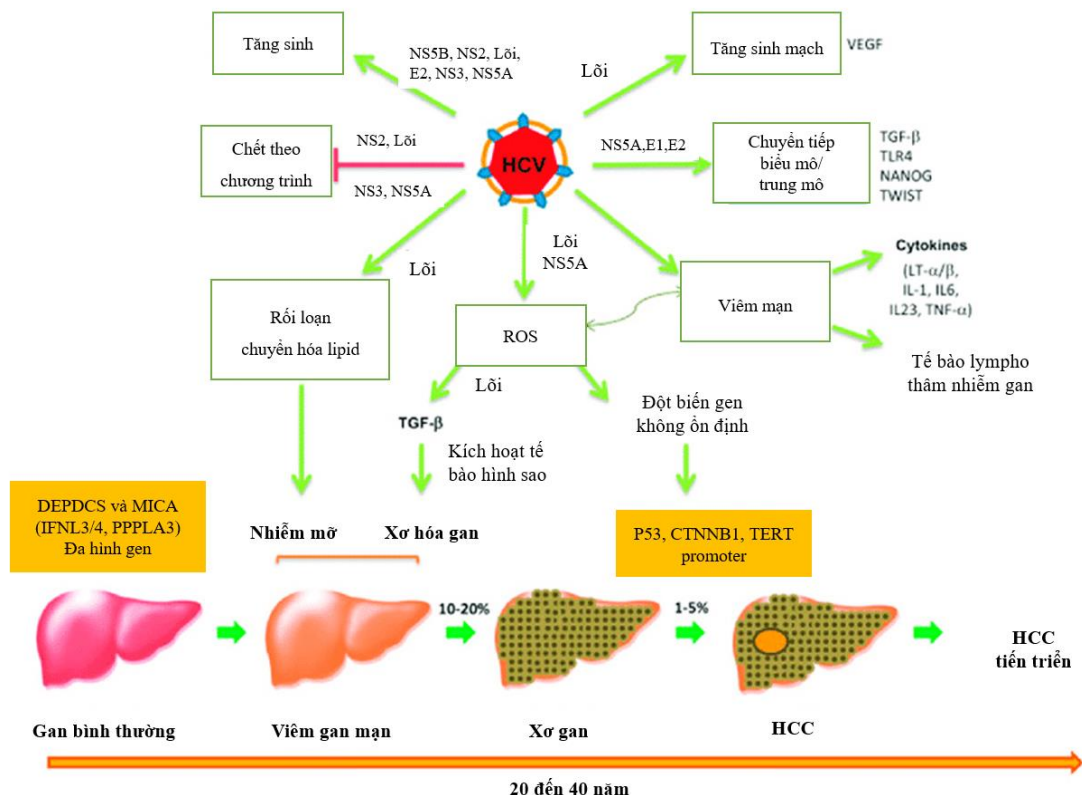
Hiện nay trên thế giới ghi nhận có 8 kiểu gen và nhiều phân tít với sự khác biệt 20-25% thứ tự các nucleotides giữa các kiểu gen [98]. Tại Việt Nam, chủ yếu lưu hành kiểu gen 1 và 6. Năm 2011, Phạm Hùng Vân tiến hành giải trình tự trên vùng NS5B ở 842 đối tượng VGCM ghi nhận tỷ lệ kiểu gen 6 chiếm 54,4%, kiểu gen 1 chiếm 30,4% [179]. Các nghiên cứu khác cũng ghi nhận tỷ lệ tương tự, Cao Minh Nga và cs (2014) cho kết quả kiểu gen 6: 52,7%, kiểu gen 1: 26,9% và kiểu

gen 2: 19,8% [10]; Phạm Bá Chung năm 2015 tại Trà Vinh cho thấy kiểu gen 6: 87,6%, kiểu gen 1: 6,7% [9].

1.1.2. Diễn tiến tự nhiên

Tổn thương gan trong VGCM khá đa dạng từ viêm hoại tử tối thiểu đến xơ hóa rộng, xơ gan. Một phần ba bệnh nhân VGCM có men gan bình thường, phân nửa số bệnh nhân này có tình trạng viêm gan mạn trên sinh thiết gan, tiến triển xơ hóa chậm và ổn định với mức độ tiến triển xơ gan vào khoảng 0,1-0,13 đơn vị xơ hóa/năm [180]. Các yếu tố ảnh hưởng đến tiến triển của VGCM gồm lớn tuổi, thời gian nhiễm bệnh, mức độ xơ viêm, ứ đọng sắt ở gan, lạm dụng rượu, đồng mắc HBV, HIV, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và béo phì [110].

VGCM là tác nhân đứng hàng thứ 2 sau HBV đưa đến HCC. Tác giả Trần Văn Huy và cs nghiên cứu trên 100 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại BV Trung Ương Huế ghi nhận 19% bệnh nhân có HCV RNA dương tính [16].



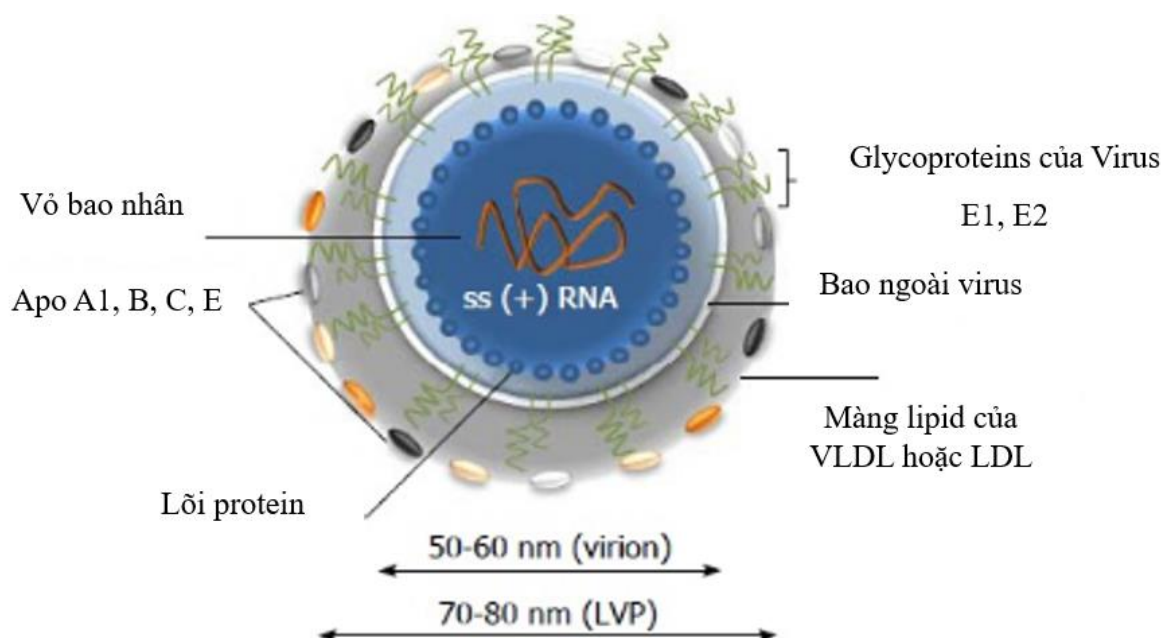
Hình 1.1. Diễn tiến tự nhiên của HCV [163]

Nguồn: Mui UN và cs, *J Clin Med*, 2017

1.1.3. Cấu trúc phân tử và chu trình phát triển của HCV

1.1.3.1. Cấu trúc phân tử HCV

HCV là một virus RNA mạch đơn, nhỏ, có vỏ bao, là thành viên của họ Flaviviridae. Đa số hạt virus có đường kính 56-65 nm trong đó phần lõi chứa RNA khoảng 45 nm và phần bao ngoài là một polyprotein gồm 3010 – 3033 acid amin gồm 3 protein cấu trúc và 7 protein không cấu trúc. Gen của HCV nằm trong phần lõi, là một chuỗi đơn RNA, xoắn ốc dài 9,4 kb, gồm 9.600 nucleotides chứa 2 vùng không dịch mã được bảo tồn cao là 5-UTR (untranslated regions frame) và 3-UTR cạnh 1 khung đọc mở (ORF: single open reading) [161].



Hình 1.2. Mô hình cấu trúc hạt virus HCV [160]

Nguồn: Morozov VA & Lagaye S, . *World J Hepatol*, 2018, 10 (2)

Các protein cấu trúc gồm:

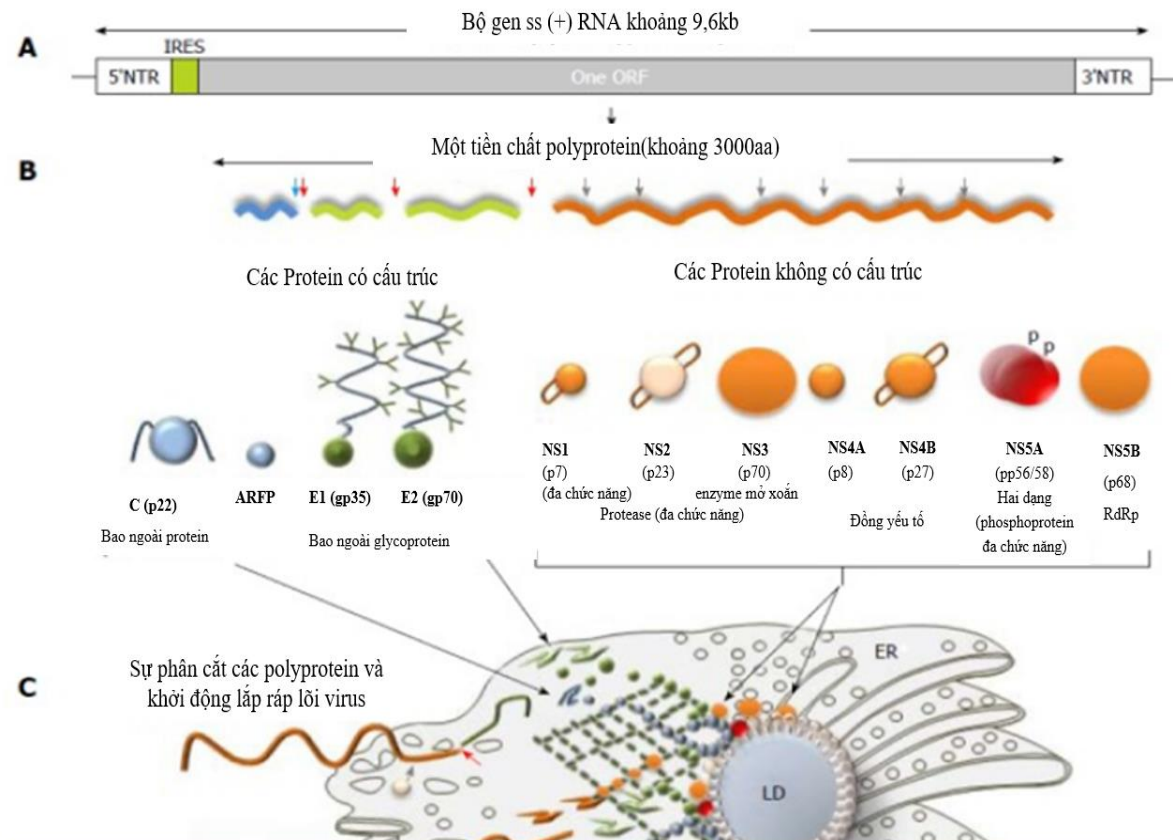
- Gen C mã hóa cho protein p22.
- Gen E1 mã hóa cho glycoprotein bao ngoài p33.
- Gen E2 mã hóa cho protein bao ngoài gp70.

Các protein không cấu trúc gồm:

- Gen NS2 mã hóa cho protein gắn vào màng p23.
- Gen NS3 mã hóa cho protease và helicase p72.

- Gen NS4 được chia thành NS4A mã hóa thành protein p10 và NS4B mã hóa thành protein p27.

- Gen NS5 được chia thành NS5A mã hóa cho replicase và NS5B mã hóa cho RNA-polymerase phụ thuộc RNA.



Hình 1.3. Phân tích bộ gen, polyprotein và bước đầu xâm lấn tế bào của HCV [63]

Nguồn: Morozov VA & Lagaye S, World J Hepatol, 2018, 10 (2)

Protein không cấu trúc NS5A

NS5A là một phosphoprotein có trọng lượng phân tử 56 kDa gồm 485 acid amin. NS5A là protein đa chức năng, là thành phần quan trọng trong sao chép HCV, điều tiết các con đường truyền tín hiệu tế bào, lây nhiễm virus và đáp ứng với interferon [188]. N-terminal của NS5A cần thiết cho cố định màng tế bào. Trong tế bào gan, protein NS5A gắn vào mạng lưới nội bào chất, nơi nó hình thành nên túi đa màng chứa các phức hợp sao chép RNA và các giọt lipid [158].

Mặc dù bất kỳ protein nào của phức hợp sao chép HCV (NS3-NS5B) đều có thể gây ra sự thay đổi màng, nhưng NS5A là protein duy nhất có khả năng gây ra sự hình thành túi đa màng chứa các phức hợp sao chép RNA và các giọt lipid. Gây ức chế NS5A ngăn chặn sự hình thành bào quan sao chép độc lập với sự sao chép RNA đã chứng minh vai trò thiết yếu của NS5A trong sự hình thành bào quan sao chép [184].

Protein không cấu trúc NS5B

NS5B là một RNA polymerase phụ thuộc RNA có trọng lượng phân tử 66 kDa chứa 591 acid amin. NS5B đóng vai trò khởi đầu tổng hợp RNA chuỗi âm của HCV [133]. NS5B xúc tác cho quá trình trùng hợp của ribonucleoside triphosphates (rNTP) trong quá trình sao chép RNA của virus

Quá trình sao chép bộ gen HCV cần ít nhất RNA của virus và protein NS5B của virus (RNA polymerase phụ thuộc RNA; RdRp) trong bào quan sao chép. Ngoài các yếu tố cấu trúc 5' cuối của RNA sợi dương, một số yếu tố RNA được tìm thấy trong vùng mã hóa lõi, 3'UTR và vùng mã hóa NS5B cũng rất cần thiết cho quá trình sao chép bộ gen [189].

Quá trình tổng hợp HCV RNA được chia thành bốn bước: gắn RNA, khởi động, kéo dài và kết thúc [189]. Sự tổng hợp bắt đầu ở đầu 3' của RNA bộ gen HCV và đòi hỏi mức GTP cao liên kết với một vị trí allosteric trong NS5B để bắt đầu bước khởi động [39]. Sau khi bắt đầu sao chép HCV RNA, NS5B kéo dài sợi RNA ban đầu từ 100 đến 400 nucleotide mỗi phút và có thể sao chép toàn bộ bộ gene RNA trong ống nghiệm [134]. Tương tác protein-protein NS5B cũng rất quan trọng để bắt đầu và kéo dài quá trình tổng hợp RNA [140].

NS5B là mục tiêu quan trọng để phát triển thuốc chống HCV. Chất ức chế polymerase NS5B gồm 2 nhóm chính: chất tương tự nucleotide gây ra sự chấm dứt chuỗi khi được tích hợp vào RNA mới và chất ức chế không nucleotide liên kết với các vị trí allosteric trên enzyme và làm suy yếu chức năng của nó. Chất tương tự nucleotide như sofosbuvir liên kết với túi xúc tác của NS5B có khả năng chống lại sự cắt bỏ và sẽ chặn sự đóng vị trí hoạt động NS5B khi liên kết với NTP tiếp theo, dẫn đến ngăn cản việc bổ sung thêm nucleotide [49],[227].

1.1.3.2. Chu kỳ sao chép của HCV trong tế bào gan

Hạt virus HCV tiếp xúc tế bào gan tại khoảng disse, tương tác với các yếu tố dính kết và thụ thể trên bề mặt tế bào gan, sau đó liên kết chặt chẽ với lipoprotein ký chủ tạo thành một hạt phức tạp được gọi là hạt virus gắn lipid.

Sau khi lõi capsid của virus vào trong bào tương tế bào chủ, lõi capsid bị phá vỡ và phóng thích RNA của virus ra trong tế bào chất. Quá trình dịch mã xảy ra ở lưới nội bào, đầu tiên vùng bảo tồn 5'UTR-IRES của phân tử RNA sẽ gắn với ribosome và khởi phát quá trình dịch mã để tạo ra polyprotein. Polyprotein này tiếp tục được các enzyme protease của virus và của tế bào ký chủ xử lý và cắt để tạo ra 10 protein khác nhau, trong đó có 03 protein cấu trúc là protein C, E1, E2 và 07 protein không cấu trúc P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B.

Sự tổng hợp nên RNA mới của HCV được thực hiện qua trung gian men polymerase phụ thuộc RNA để hình thành RNA sợi âm, từ RNA sợi âm sẽ tổng hợp để hình thành RNA sợi dương cho các virus con [161]. Bộ gen virus mới được sao chép được chuyển đến vị trí lắp ráp thông qua NS3/4A hoặc NS5A, và NS2, và p7 kết nối các phức hợp sao chép và protein lõi với glycoprotein. Protein lõi, tương tác với RNA để tạo thành nucleocapsid. Các protein phi cấu trúc khác cũng tham gia vào quá trình lắp ráp. Trong số các protein này, NS5A có vai trò trung tâm trong quá trình chuyển đổi giữa sao chép và lắp ráp [162].

1.1.4. Chẩn đoán viêm gan virus C mạn

1.1.4.1. Định nghĩa

Viêm gan virus C mạn được chẩn đoán khi có bằng chứng nhiễm HCV hơn 6 tháng, có hoặc không có biểu hiện lâm sàng, anti-HCV dương tính và HCV RNA dương tính có/không có XHG, xơ gan [5].

1.1.4.2. Lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng đa dạng, đa số bệnh nhân không có triệu chứng. Các triệu chứng phổ biến là biếng ăn, mệt mỏi, thỉnh thoảng sốt nhẹ và đau bụng không đặc hiệu [157]. VGCM có thể có các biểu hiện ngoài gan như mảng lichen, viêm mạch máu màng nhầy dưới da, cryoglobulin huyết, viêm cầu thận tăng sinh màng, lymphoma non-Hodgkin tế bào B.

1.1.4.3. Cận lâm sàng

• Xét nghiệm huyết học, sinh hóa

- Hoạt độ AST, ALT: đánh giá tổn thương tế bào gan. Tăng hoạt độ ALT kéo dài liên quan đến tăng nguy cơ XHG nặng và ung thư tế bào gan [125]. Điều trị kháng virus làm giảm hoạt độ AST, ALT, giảm viêm và giảm XHG [105].

- Số lượng tiểu cầu: Số lượng tiểu cầu được xem là một yếu tố dự đoán XHG trên bệnh nhân viêm gan mạn. Mức độ xơ hóa càng nặng càng làm tăng áp lực tĩnh mạch cửa dẫn đến tăng cô lập tiểu cầu và phá hủy tiểu cầu trong lách. Gia tăng phá hủy tiểu cầu còn do cơ chế miễn dịch do tăng số lượng tiểu cầu gắn IgG trong viêm gan mạn. Ngoài ra, tiến triển của XHG liên quan đến giảm tổng hợp thrombopoetin ở gan dẫn đến giảm sản xuất tiểu cầu ở tủy xương [153].

- Nồng độ bilirubin huyết thanh: tăng trong các giai đoạn tiến triển của xơ gan.

- Nồng độ albumin huyết thanh: gan là cơ quan duy nhất tổng hợp albumin huyết thanh. Ở giai đoạn tiến triển của xơ gan do suy tế bào gan làm giảm tổng hợp albumin huyết thanh.

- Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (International Normalized Ratio-INR): Là một chỉ điểm phản ánh chức năng đông máu. Xơ gan sẽ làm giảm tổng hợp các yếu tố đông máu, mức độ suy gan càng nặng thời gian đông máu càng kéo dài [182].

- Đánh giá độ nặng xơ gan dựa vào thang điểm Child-Pugh như sau:

Bảng 1.1. Phân loại độ nặng xơ gan dựa theo thang điểm Child-Pugh [165]

Tiêu chí	Điểm		
	1	2	3
Bảng bụng	không	Nhẹ	Vừa-nặng
Bilirubin, mg/dL	≤ 2	2-3	>3
Albumin, g/dL	>3.5	2.8-3.5	< 2.8
Prothrombin time			
* Kéo dài so với chứng (giây)	1-3	4-6	> 6
* INR	< 1.8	1.8-2.3	> 2.3
Bệnh não gan	không	Giai đoạn 1-2	Giai đoạn 3-4

Child A: 5-6 điểm, Child B: 7-9 điểm, Child C: 10-15 điểm

• Xét nghiệm vi sinh

Anti-HCV

Xét nghiệm nhanh kháng thể HCV (Rapid HCV/Ab) được WHO chấp thuận và khuyến nghị sử dụng [238]. Nghiên cứu phân tích tổng hợp của Tang và cs (2017) cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp xét nghiệm nhanh kháng thể HCV là 98% và 100% so với xét nghiệm miễn dịch enzym (EIA) [212].

Xét nghiệm HCV RNA

Xét nghiệm HCV RNA có 2 dạng định tính hoặc định lượng.

Có nhiều kỹ thuật định lượng nhưng hiện nay thường sử dụng nhất là kỹ thuật real-time PCR vì có độ nhạy cao, tính chính xác và lặp lại cao.

HCV RNA được xem là tiêu chuẩn vàng để khẳng định chẩn đoán và theo dõi đáp ứng điều trị VGCM. Theo Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases), để đáp ứng được mục đích này thì “độ nhạy” của xét nghiệm định lượng HCV RNA là ≤ 15 IU/ml [38].

• Chẩn đoán hình ảnh

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh bao gồm: siêu âm gan, chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ có thể giúp phát hiện các dấu hiệu xơ gan như cấu trúc gan thô, tổn thương nhu mô dạng nốt, bờ gan không đều, giãn tĩnh mạch cửa > 13 mm, tĩnh mạch lách > 11 mm, bàng, lách lớn. Ngoài ra, còn phát hiện các biến chứng như ung thư tế bào gan. Tuy nhiên các phương pháp này không thể phát hiện xơ gan ở giai đoạn sớm, chỉ có thể tin cậy đối với một số biểu hiện xơ gan như nốt tăng sinh và dấu hiệu tăng áp tĩnh mạch cửa (tăng đường kính và giảm vận tốc dòng chảy tĩnh mạch cửa).

Phương pháp đánh giá XHG: Các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan đều dựa trên một nguyên lý chung là đo sự biến dạng của mô gan dưới tác động của một lực. Sự biến dạng này tùy thuộc vào độ XHG. Một số kỹ thuật tiêu biểu như:

- Kỹ thuật đo độ đàn hồi thời gian thực: đây là phương pháp định tính hay bán định lượng nhưng kỹ thuật này có độ chính xác trong chẩn đoán xơ hóa thấp do vậy hiện chưa được đề nghị sử dụng trên lâm sàng [26].

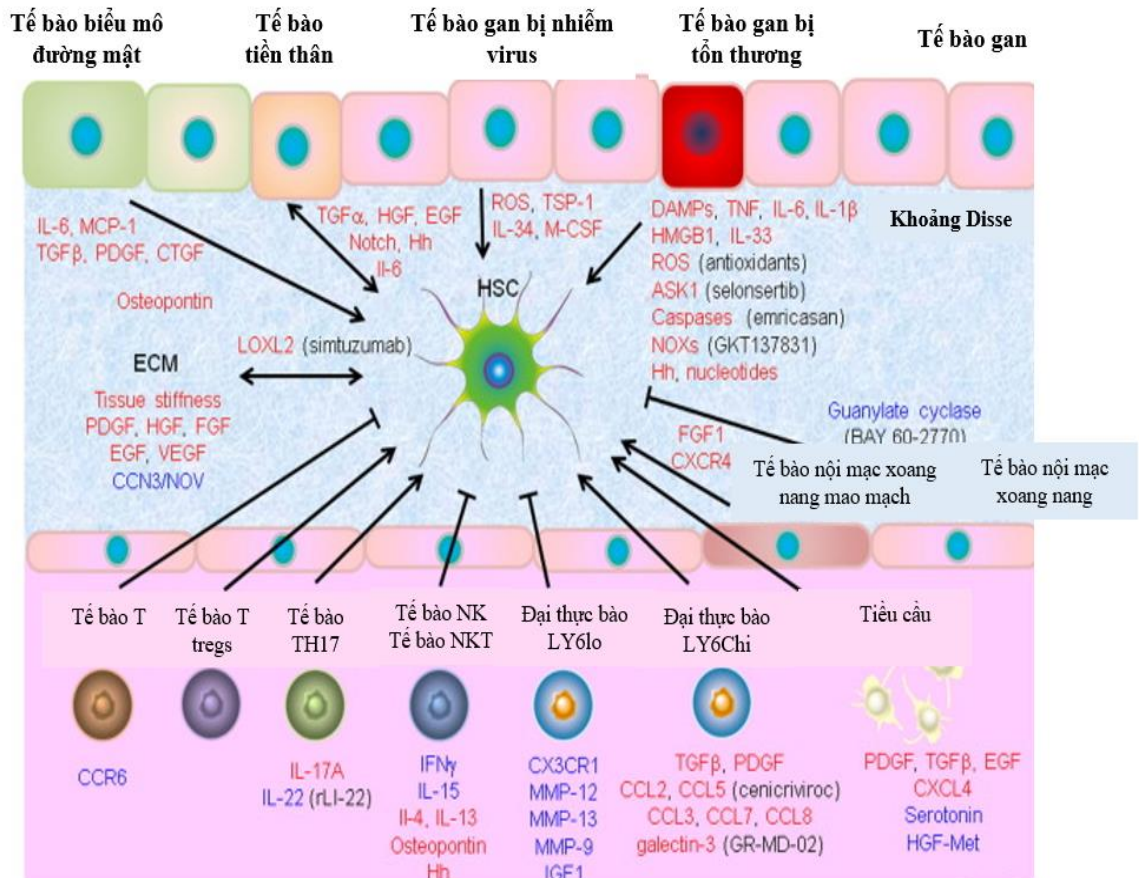
- Kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng qua: sóng biến dạng được tạo ra bởi xung cơ học bên ngoài qua bộ rung có tần số siêu âm thấp 50 Hz. Kết quả được tính bằng công thức Young, biểu thị bằng đơn vị kPa [85]. Phương pháp này có các ưu điểm như thực hiện nhanh, đơn giản, không đau và có kết quả ngay. Ngoài ra, phương pháp này có sự đồng thuận và độ chính xác tốt trong đánh giá XHG [224].

1.2. XƠ HÓA GAN

1.2.1. Sinh bệnh học xơ hóa gan

Xơ hóa gan là kết quả của các nguyên nhân gây viêm gan mạn giảm tái tạo các chất ngoại bào, thoái hóa, hoại tử tế bào gan và thay thế nhu mô gan bình thường bằng mô xơ và nốt tái tạo, phá vỡ cấu trúc bình thường của gan. Xơ hóa là một quá trình bệnh lý có sự tham gia của nhiều loại tế bào, quan trọng là tế bào hình sao (HSCs: Hepatic Stellate cells), các cytokins và miRNA. Một chuỗi các quá trình phức tạp xảy ra trong xơ hóa gồm kích hoạt tế bào HSC, mất chức năng của các tế bào nội mạc xoang nang, kích hoạt tế bào kupffer gây phá hủy tế bào gan và kích hoạt HSC, tăng chu kỳ chết tế bào theo chương trình và tái tạo tế bào gan. Ở cấp độ phân tử, nhiều cytokins là trung gian truyền tín hiệu điều chỉnh kích hoạt HSC và quá trình xơ hóa gồm: yếu tố biến đổi tăng trưởng (TGF- β : Transforming growth factor β), yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu (PDGF: platelet derived growth factor), yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGF: hepatocyte growth factor), yếu tố tăng trưởng mô liên kết (CTGF: connective tissue growth factor), yếu tố hoại tử mô (bTGF: tumor necrosis factor- α), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (bFGF: basic fibroblast growth factor) và yếu tố tăng trưởng nội mạch (VEGF: vascular endothelial growth factor) [235]. Gần đây, miRNA là chất điều hòa sau phiên mã cho thấy có vai trò chủ lực trong xơ hóa và xơ gan [220].

Chất xơ được sản xuất bởi các nguyên bào sợi cơ, xuất phát từ nhiều nguồn gốc khác nhau. Nguyên bào sợi cơ trong gan không chỉ xuất phát từ tế bào sao của gan mà còn từ nguyên bào sợi khoảng cửa, tế bào sợi, tủy xương, quá trình chuyển đổi từ biểu mô sang trung mô, tế bào lympho CD8+, tế bào nội mạc xoang gan, tế bào gan và tế bào đường mật (hình 1.4) [116].



Hình 1.4. Các tế bào tham gia quá trình XHG [99]

Nguồn: Higashi T, *Adv Drug Deliv Rev*, 2017 (121)

Kích hoạt HSC là yếu tố quan trọng trong sự khởi đầu và tiến triển của xơ gan và là yếu tố chính đóng góp vào sự lắng đọng collagen [126]. Sau tiếp xúc với các cytokine gây viêm như yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF), yếu tố tăng trưởng biến đổi (TGF) - β , yếu tố hoại tử khối u (TNF) -A và interleukin (IL) -1, HSC chuyển từ trạng thái không hoạt động sang trạng thái hoạt động. Kích hoạt HSC đặc trưng bởi sự tăng sinh và di chuyển tế bào, sự co lại sau khi chuyển thành nguyên bào sợi cơ, tạo ra một lượng lớn collagen và chất ngoại bào khác (ECM), cuối cùng dẫn đến XHG [96].

Tế bào nội mạc xoang nang cũng là tế bào quan trọng trong quá trình hồi phục và ngăn tiến triển xơ hóa thông qua yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu VEGF [240].

Tế bào Kupffer có tác dụng kích hoạt HSC, hình thành cũng như thoái triển xơ hóa thông qua nhiều cơ chế như tiết các chất trung gian TGF- β 1, TNF- α , Fas, gelatinase làm suy giảm collagen loại IV, ảnh hưởng quá trình chết tế bào theo chương trình, kích thích phóng thích thromboxane A2 [204].

Các tế bào gan bị tổn thương giải phóng các loại oxy phản ứng và các chất trung gian gây u xơ, kích hoạt HSC và kích thích các hoạt động xơ hóa của nguyên bào sợi cơ. Chết tế bào theo chương trình của tế bào gan là một sự kiện phổ biến trong tổn thương gan và góp phần gây viêm, xơ hóa và phát triển xơ gan [141].

1.2.2. Mức độ xơ hóa gan

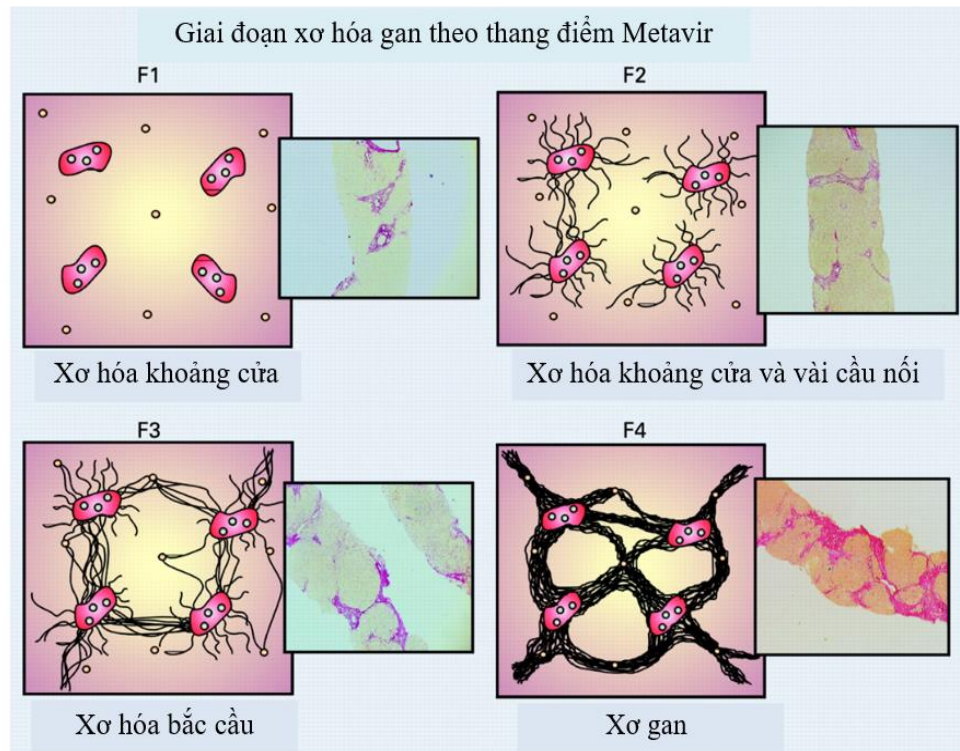
Có nhiều hệ thống điểm mô bệnh học để phân chia giai đoạn XHG như Metavir, Knodell IV (kết hợp cả điểm hoại tử, viêm và xơ hóa), Ishak (Knodell cải tiến), Scheuer, Batts-Ludwing (Scheuer cải tiến). Trong đó, hệ thống thang điểm Metavir khá đơn giản và được sử dụng nhiều nhất với sự đồng thuận cao, nhằm phân độ và giai đoạn tổn thương gan. Metavir bao gồm 2 thang điểm riêng biệt, một thang điểm để đánh giá mức độ viêm hoại tử (ký hiệu A: độ hoạt động) và một thang điểm để đánh giá độ xơ hóa (ký hiệu F) [51],[132].

+ Mức độ viêm (A): từ 0 - 4 điểm, trong đó A0: không có hoạt động viêm và A3 - A4 viêm hoạt động nặng.

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

Bảng 1.2. Mức độ XHG theo các thang điểm [132]

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



Hình 1.5. Các giai đoạn XHG theo thang điểm Metavir [41]

Nguồn: Asselah T và cs, 2009

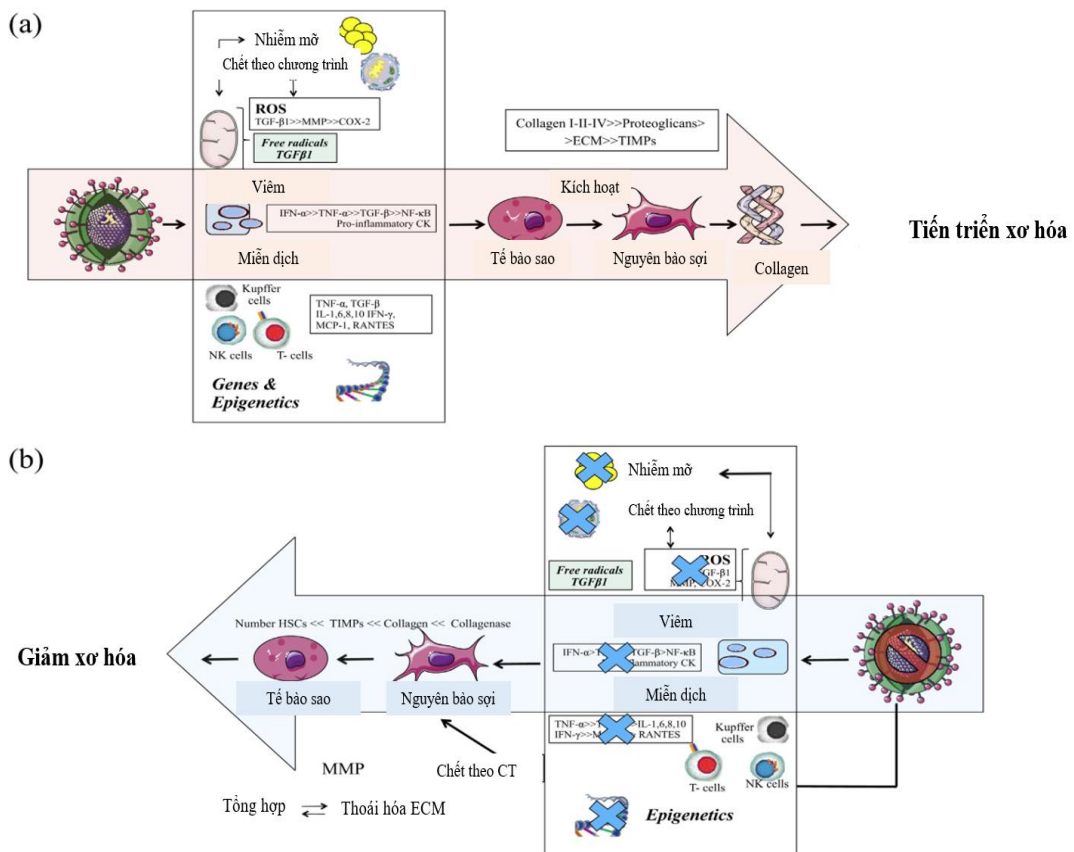
1.2.3. Cải thiện xơ hóa gan

1.2.3.1. Cơ chế cải thiện xơ hóa gan

Xơ gan trước đây được xem như một quá trình không thể đảo ngược nhưng các bằng chứng hiện nay cho thấy tình trạng XHG có khả năng hồi phục khi loại bỏ nguyên nhân và điều trị hợp lý. Nhiều nghiên cứu lâm sàng cũng cho thấy sự cải thiện của xơ hóa và sự đảo ngược của xơ gan trên các mẫu sinh thiết ghép cặp. Các loại tế bào điều chỉnh sự tiến triển và phân giải xơ hóa bao gồm tế bào nội mạc xoang gan, tế bào Kupffer, tế bào gan, tế bào giết tự nhiên, tế bào T, bạch cầu đơn nhân, tế bào đường mật, tế bào ống, nguyên bào sợi khoảng cửa và các tế bào viêm khác [195].

Ở cấp độ phân tử, ba cơ chế tác động chính vào HSC góp phần vào sự thoái triển của xơ hóa gồm: chết tế bào theo chương trình, lão hóa hoặc trở lại trạng thái bất hoạt của HSC. Quá trình chết tế bào theo chương trình của HSC dẫn đến giảm số lượng HSC bị hoạt hóa và điều này được ghi nhận trong quá trình thoái hóa xơ gan [109]. Hơn nữa, quá trình chết tế bào theo chương trình có thể được bắt đầu bởi

tế bào gan (thông qua NGF) [173], tế bào giết tự nhiên (thông qua quá trình chết tế bào theo chương trình liên quan đến TNF tạo ra phối tử và NKG2D) [185] và tế bào Kupffer (thông qua capsase-9) [81]. Nằm trong mô sợi của gan, các đại thực bào làm trung gian phân hủy ECM và là nguồn giàu MMP phân giải sợi, bao gồm MMP12/13 [80]. Các đại thực bào liên quan đến TNF thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình của nguyên bào sợi. Ngoài các đại thực bào, các tế bào giết tự nhiên cải thiện xơ hóa bằng cách làm trung gian quá trình chết của HSC thông qua sản xuất interferon gamma ($\text{IFN}\gamma$) [92],[151]. Hơn nữa, việc kích hoạt tế bào giết tự nhiên và hoạt động phân giải tế bào của chúng là rất quan trọng để kiểm soát sự phát triển tế bào tiền ác tính trong môi trường xơ sợi [219]. Các nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng một tỷ lệ lớn (khoảng 50%) HSC đã được kích hoạt có thể trở lại kiểu hình yên lặng [117],[222].



Hình 1.6. Cơ chế cải thiện XHG [54]

Nguồn: Carmona I, *Cli Mic and Inf*, 2016, 22(10)

Bình thường nhu mô gan có lượng mô sợi không đáng kể và được tổ chức dưới dạng các tiểu thùy gan. Trong xơ gan, có sự thay đổi về hình thái của gan, đó là sự chuyển từ tổ chức dạng tiểu thùy sang tổ chức dạng nốt. Sự tăng sinh mạch, tái cấu trúc mạch máu, mao mạch hóa xoang gan, xơ hóa quanh xoang và mất vùng chuyển hóa. Do đó, xơ gan chỉ có thể được cải thiện nếu có 3 cơ chế chính xảy ra [45]:

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

Do đó, không phải tất cả các trường hợp XHG đều có thể hồi phục [67]. Sự cải thiện vách xơ hóa chủ yếu liên quan đến sự tiêu hủy tổ chức xơ bởi một họ enzyme chuyên biệt là metalloprotease. Các metalloprotease có thể tiêu hủy hầu hết các thành phần của ECM. Tuy nhiên, sự hiện diện một lượng đáng kể các collagen liên kết ngang hoặc sự tích tụ của các sợi đàn hồi là những dấu hiệu của xơ hóa đã lâu nên có thể gây khó khăn cho quá trình tiêu hủy xơ bởi các enzyme [45].

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

Phục hồi cấu trúc bình thường của tiểu thùy gan là khả năng hạn chế nhất, là sự chuyển từ tổ chức dạng nốt sang dạng tiểu thùy gan cùng với sự hồi phục các dòng máu từ khoảng cửa đến tĩnh mạch trung tâm và các chức năng chuyên biệt của nhu mô gan. Nghiên cứu cho thấy XHG quanh xoang trong tiểu thùy gan có khả năng cải thiện cao hơn so với xơ hóa ở vách, điều này có thể do sự khác nhau của các loại tế bào trung mô [230]. Thực tế cho đến nay vẫn chưa xác định được ở mức độ nào của xơ gan là không còn khả năng hồi phục [142]. Phần lớn xơ gan không thể đảo ngược hoàn toàn ngay cả khi điều trị kháng virus hiệu quả [45],[67].

1.2.2.2. Vai trò cải thiện xơ hóa gan và hiệu quả lâm sàng

Những bệnh nhân đạt SVR, tỷ lệ tử vong và HCC do HCV giảm, mức độ xơ hóa cải thiện rõ rệt [159]. Dang H và cs (2020) ghi nhận đạt SVR sau khi điều trị

bằng phác đồ DAA làm giảm 60-70% tỷ lệ tử vong do gan ở bệnh nhân VGCM [65]. Simmons B (2015) thực hiện một phân tích tổng hợp trên 33.000 bệnh nhân nhiễm HCV được theo dõi trong 5 năm sau kết thúc điều trị cho thấy độ XHG càng cao sau điều trị thì nguy cơ HCC càng cao, cụ thể là 5,3% ở những người bị xơ gan so với 2,9% ở nhóm chung. Tỷ lệ tử vong trong 5 năm là 4,9% ở bệnh nhân xơ gan so với 1,98% trong nhóm chung [199].

Một số nghiên cứu cũng ghi nhận tỷ lệ mắc mới HCC hằng năm sau SVR ở những người bị xơ gan cao hơn những người không bị xơ gan khi kết thúc điều trị (1,82 so với 0,34/100 người-năm) [112].

Đa số các nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt về nguy cơ HCC ở hai nhóm VGCM điều trị bằng phác đồ DAA và IFN [232]. Tuy nhiên, Singer AW và cs (2018) lại ghi nhận nguy cơ mắc HCC ở bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ DAA thấp hơn các phác đồ khác (HR= 0,69; KTC 95%: 0,59-0,81) [200].

Các biểu hiện ngoài gan như viêm mạch máu cryoglobulin huyết, non-Hodgkin lymphoma, các rối loạn tăng sinh khác cũng được cải thiện [202].

1.2.4. Đánh giá xơ hóa gan

1.2.4.1. Sinh thiết gan

Sinh thiết gan được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán XHG. Tuy nhiên, sinh thiết gan là một kỹ thuật xâm lấn: 6% trường hợp xuất hiện các biến chứng, trong đó 0,04 - 0,11% có thể đe dọa đến tính mạng [51]. Kose (2015) ghi nhận tỷ lệ biến chứng nặng của sinh thiết gan là 1,15% (tràn khí màng phổi 0,17%, chảy máu đường mật 0,08%, tụ máu 0,9%) [123].

Một hạn chế nữa của sinh thiết gan là sai lệch mẫu do mẫu gan sinh thiết chỉ đại diện một phần rất nhỏ của toàn bộ gan, sai sót trong nhận định giai đoạn xơ hóa lên đến 25% trường hợp [197]. Mẫu mô sinh thiết trung bình chỉ chiếm 1/50.000 tổng khối lượng gan, có thể không phản ánh đúng tình trạng bệnh lý khi sự phân bố sang thương hoặc xơ hóa không đều trong gan. Mẫu sinh thiết tiêu chuẩn phải có kích thước tối thiểu dài 1,5 cm và rộng 1 mm, chứa ít nhất 6 – 8 khoảng cửa [206].

Các sai lệch trong cố định mô, phương pháp nhuộm và trình độ người đọc cũng là các yếu tố có ảnh hưởng đến kết quả sinh thiết gan.

1.2.4.2. Các phương pháp không xâm lấn

Các phương pháp đánh giá XHG không xâm lấn dựa trên hai cách tiếp cận khác nhau: cách tiếp cận “sinh học” dựa trên việc định lượng các dấu ấn sinh học trong mẫu huyết thanh hoặc cách tiếp cận “vật lý” dựa trên việc đo độ cứng của gan.

Bảng 1.3. Các phương pháp đánh giá XHG không xâm lấn

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

Nhiều chỉ điểm sinh học đã được đề xuất trong đánh giá XHG ở bệnh nhân VGCM. Một số chỉ điểm được bảo vệ bởi bằng sáng chế và có sẵn trên thị trường: FibroTest, FibroMeter, FibroSpectII, ELF và HepaScore,... Một số chỉ điểm sử dụng các thông số sẵn có ở phòng xét nghiệm như FIB-4, AFRI, Fibroindex, HALT-C model,... Tuy có ưu điểm về tính sẵn có, dễ ứng dụng rộng rãi với độ chính xác so với sinh thiết gan ở mức chấp nhận được nhưng kết quả của chúng có thể bị ảnh hưởng bởi những thay đổi về độ thanh thải và bài tiết của từng thông số

riêng biệt. Việc giải thích mỗi chỉ số đòi hỏi phải phân tích cẩn thận để tránh kết quả dương tính giả hoặc âm tính giả.

Bảng 1.4. Độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong ROC của các phương pháp đánh giá XHG không xâm lấn [56]

Phương pháp	F $\geq$ 2 (%)	F4 (%)	Ngưỡng cắt	Diện tích dưới đường cong ROC	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
Fibrotest	80	//	>0,48	0,87	75	85
Foms Index	26	//	<4,2 - >6,9	0,81	30-94	51-95
APRI	50	//	$\leq 0,5$ - $>1,5$	0,80	41-91	47-95
	//	17	$<1,0$ - $\geq 2,0$	0,89	57-89	75-93
ELF	40	//	0,102	0,78	87	51
Hepascore	57	//	$\geq 0,5$	0,82	63	89
Fibrometer	56	//	-	0,89	80	84
Fibroindex	50		$\leq 1,25$ - $\geq 2,25$	0,83	30-40	97-97
FIB-4	//	17	$<1,45$ $>3,25$	0,85	38-74	81-98

Nguồn: Castera, L., *Gastroenterology* 2012;142: 1293-1302

Chẩn đoán hình ảnh: Một số kỹ thuật hình ảnh dựa trên độ đàn hồi của gan thông dụng như Fibroscan, ARFI, 2D-SWE, MRE.

Kỹ thuật ghi hình bức xạ âm (ARFI)

ARFI hoạt động theo nguyên lý ghi hình bằng xung lực xạ âm, gây kích thích cơ học mô bởi các xung âm thanh ngắn (khoảng 262 msec) truyền sóng biến dạng được đo trong một vùng mô sâu 10 mm và rộng 6 mm. Khi xung truyền qua mô gây ra sự dịch chuyển mô. Sóng biến dạng được tạo ra do sự đàn hồi mô từ sự dịch chuyển này được đo bằng chùm sóng siêu âm quy ước qua đầu dò siêu âm. Sóng

biến dạng (SWV) tỷ lệ thuận với độ đàn hồi mô, SWV càng cao thì mô khảo sát càng cứng. Kết quả SWV thể hiện bằng đơn vị m/s trong khoảng $0,5 - 4,4 \text{ m/s} \pm 20\%$. Từ SWV sẽ suy ra giai đoạn XHG tương ứng với hệ thống điểm metavir. Ngưỡng cắt tốt nhất của vận tốc truyền là $1,31 \text{ m/s}$ cho các giai đoạn xơ hóa ≥ 2 và $1,8$ cho $F = 4$ [50];

Về hiệu suất chẩn đoán, trong chẩn đoán giai đoạn F2, ARFI cho thấy độ nhạy 74% và độ đặc hiệu 83%, cả hai đều đạt 87% trong chẩn đoán $F = 4$ [50]; diện tích dưới các giá trị đường cong ROC là 0,84 cho $F \geq 2$, 0,89 cho $F \geq 3$ và 0,91 cho $F = 4$ [171].

Kỹ thuật đo độ đàn hồi cộng hưởng từ

Nguyên lý đo độ đàn hồi của MRE tương tự Fibroscan nhưng đo độ đàn hồi liên tục chứ không thoáng qua và khảo sát trên toàn bộ lá gan.

Độ đàn hồi được định lượng bằng phương pháp MRE (tính bằng kPa) sử dụng công thức xác định modulus cắt, tương đương với một phần ba của Young's modulus được sử dụng với Fibroscan [211]. Trong chẩn đoán xơ gan, MRE đánh giá tốt hơn chụp cộng hưởng từ với độ nhạy 88,2% (so với 4,41,2-82,3%), độ đặc hiệu 91,1% (so với 64,4-95,6 %) và độ chính xác 93,5% (so với 60,6% - 80,5%) [226].

Tuy nhiên, MRE vẫn còn quá tốn kém và tốn thời gian để được sử dụng trong thực hành thường xuyên và không thể được thực hiện ở gan của bệnh nhân quá tải sắt, vì hạn chế tín hiệu.

1.3. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS C MẠN

1.3.1. Mục tiêu điều trị kháng virus

Viêm gan virus C mạn được xem là điều trị thành công khi đạt được đáp ứng virus bền vững (SVR). Theo khuyến cáo AASLD 2014, đạt SVR khi HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện tại thời điểm 12 tuần hoặc sau đó sau kết thúc điều trị, được xem tương đương SVR24 [31]. Có 99,2% đến 99,4% bệnh nhân đạt SVR không phát hiện virus sau 5 năm theo dõi [143].

Thử nghiệm ION-1 thực hiện trên 865 bệnh nhân điều trị lần đầu với SOF/LDV có hoặc không kèm ribavirin, cho thấy tỷ lệ SVR là 97% - 99%, không có khác biệt giữa thời gian điều trị 12 hay 24 tuần, có kết hợp ribavirin, subtype hay có kèm xơ gan hay không [36]. Nghiên cứu ION-3 tiến hành trên 647 bệnh nhân mới điều trị, không xơ gan nhằm so sánh SVR ở nhóm điều trị 8 tuần và 12 tuần với SOF/LDV. Tỷ lệ SVR đạt được 93%-95%, không khác biệt giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát ở nhóm điều trị 8 tuần cao hơn nhóm điều trị 12 tuần [124].

1.3.2. Chỉ định điều trị

Chỉ định điều trị kháng virus cho tất cả bệnh nhân viêm gan C cấp và mạn tính, ngoại trừ những bệnh nhân có bệnh gan giai đoạn cuối hoặc các bệnh lý khác nặng với thời gian sống còn ngắn.

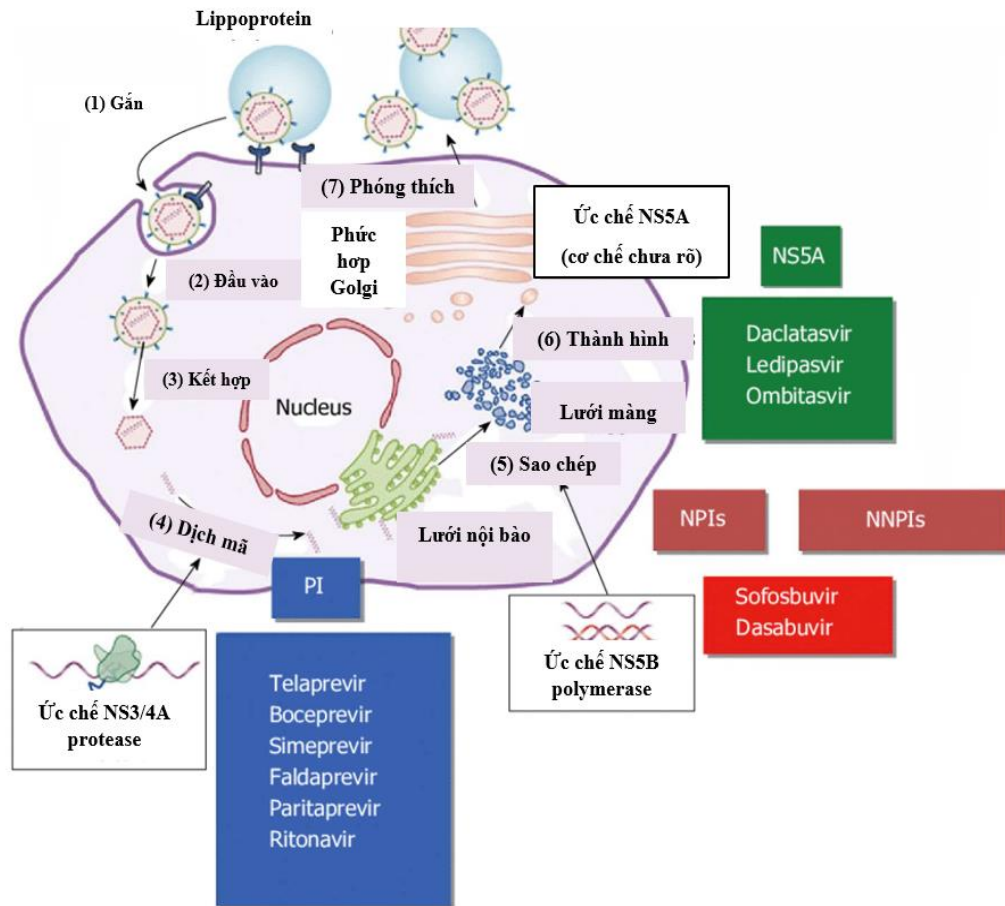
Bệnh nhân xơ gan còn bù do VGCM chuyển sang xơ gan mất bù với tần suất 4-5%. Các kết cục cộng dồn như tử vong, xơ gan mất bù, HCC hoặc tăng điểm CTP hơn 2 xảy ra với tần suất 7,5%/năm. Bệnh nhân với điểm CTP bằng hoặc hơn 7 tử vong 10%/năm. Đây là đối tượng cần được điều trị khẩn cấp [42].

Đồng nhiễm HIV, HBV làm tiến triển XHG nhanh hơn ở bệnh nhân VGCM dù đã kiểm soát sao chép virus. Cần ưu tiên điều trị HCV ở các đối tượng này. VGCM cũng có mối liên quan rõ rệt với tình trạng đề kháng insulin. Tần suất mắc bệnh đái tháo đường ở người nhiễm HCV trên 40 tuổi gấp 3 lần chứng. Điều trị thành công VGCM giúp giảm tần suất đái tháo đường mắc mới [72].

Điều trị VGCM cũng nên được ưu tiên ở nhóm bệnh nhân có hội chứng cryoglobulin huyết và biểu hiện triệu chứng tổn thương cơ quan đích.

1.3.3. Các nhóm thuốc kháng virus trực tiếp

Có 4 nhóm thuốc kháng virus: Ức chế protease NS3/4A, ức chế polymerase NS5B non-nucleoside, ức chế polymerase NS5B nucleotide, ức chế NS5A.



Hình 1.7. Vị trí tác động của các DAA lên virus viêm gan C [47]

Nguồn: Bertino G, *World J Hepatol*, 2016 8(2)

1.3.1.2. Nhóm thuốc ức chế NS5A

Giống như protein lõi, NS5A tương tác với nhiều con đường phát tín hiệu nội bào giữa ký chủ và tế bào, có vai trò trong sắp xếp tổ chức phức hợp sao chép và điều hòa sự sao chép, đồng thời tham gia vào việc lắp ráp hạt virus để giải phóng ra khỏi tế bào vật chủ. Thuốc ức chế NS5A liên kết với N-terminal bên trong miền 1 của NS5A gây ra méo mó của cấu trúc cản trở các chức năng của NS5A, do đó ức chế việc sao chép RNA của virus và lắp ráp thành hạt virus [104]

Các thuốc ức chế NS5A nhìn chung khá mạnh, có hiệu quả đối với tất cả các kiểu gen, nhưng có hàng rào kháng thuốc thấp. Với các phác đồ không IFN, thuốc đạt SVR cao khi dùng kết hợp với các DAA khác.

1.3.1.3. Nhóm thuốc ức chế polymerase phụ thuộc RNA NS5B

NS5B là một polymerase phụ thuộc RNA tham gia vào quá trình sao dịch mã. Enzyme này có một vị trí xúc tác để nucleoside gắn vào và có ít nhất bốn vị trí khác để hợp chất không nucleoside gắn vào và làm thay đổi hoạt tính gắn kết protein. Cấu trúc enzyme này có tính bảo tồn cao giữa các kiểu gen nên thuốc ức chế NS5B có hiệu lực trên tất cả các kiểu gen.

Có hai nhóm thuốc ức chế polymerase: Chất tương tự nucleoside/nucleotide (NPI) và chất không tương tự nucleoside (NNPI). NPI nhằm vào vị trí xúc tác của NS5B và gây kết thúc chuỗi, còn NNPI tác dụng như chất ức chế làm thay đổi hoạt tính gắn kết protein.

Nhóm thuốc ức chế polymerase NS5B tương tự nucleoside/nucleotide (NPI)

Sofosbuvir là thuốc NPI NS5B đầu tiên được công nhận tại Hoa Kỳ. Thuốc có tác dụng cạnh tranh với các nucleoside pyrimidin của NS5B, kết hợp chính nó vào chuỗi RNA đang phát triển và chấm dứt quá trình tổng hợp chuỗi HCV RNA sớm [82]. Thuốc NPI NS5B có hiệu lực từ trung bình đến cao đối với tất cả các kiểu gen, hiệu lực như nhau đối với dưới típ 1a và 1b, có hàng rào kháng thuốc cao và chỉ dùng 1 lần mỗi ngày. Thuốc dung nạp tốt, không có tác dụng phụ đáng kể, dùng được cho bệnh nhân xơ gan, kể cả xơ gan nặng. Quá trình chuyển hóa của sofosbuvir không liên quan cytochrome P450 3A/4 nên không lường được tương tác thuốc trong thực tế. Chất chuyển hóa triphosphate của sofosbuvir phần lớn bài tiết qua nước tiểu và không có tích lũy đáng kể các sản phẩm chuyển hóa.

Nhóm thuốc ức chế polymerase NS5B không nucleoside (NNPI)

Đích tác động của nhóm thuốc này là 4 vị trí gắn kết protein ở vùng 1 và 2 phía ngón cái và vùng 1 và 2 phía bàn tay. Các thuốc NNPI không mạnh bằng NPI, mang tính đặc hiệu về kiểu gen hơn, có hàng rào đề kháng thấp đến trung bình.

1.3.4. Phác đồ cụ thể cho kiểu gen 1 và 6

Bảng 1.5. Phác đồ điều trị lần đầu, kiểu gen 1 [30]

Mô học	Liệu trình	Thuốc
Không xơ gan Kiểu gen 1a	Khởi đầu	1. Elbasvir-Grazoprevir Viên phối hợp elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg), 1 viên/ngày x 12 tuần (Không NS5A RASs)
		2. Glecaprevir-pibrentasvir Viên phối hợp glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg), 1 viên/ngày x 8 tuần
		1.Velpatasvir-sofosbuvir Viên phối hợp velpatasvir (100mg) + sofosbuvir (400mg) x 12 tuần
		2. Ledipasvir-sofosbuvir Viên phối hợp ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg), 1 viên/ngày x 12 tuần. Riêng đối tượng không nhiễm HIV và có tải lượng HCV RNA < 6 triệu IU/ml x 8 tuần
Xơ gan còn bù	Khởi đầu	1. Glecaprevir-pibrentasvir Viên phối hợp glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg), 1 viên/ngày x 8 tuần
		2. Ledipasvir-sofosbuvir Viên phối hợp ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg), 1 viên/ngày x 12 tuần.
		3. Sofosbuvir-velpatasvir Viên phối hợp Sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg) x 12 tuần
Không xơ gan Kiểu gen 1b	Khởi đầu	1. Elbasvir-grazoprevir Viên phối hợp elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg), 1 viên/ngày x 12 tuần.
		2. Glecaprevir-pibrentasvir

Mô học	Liệu trình	Thuốc
		Viên phối hợp glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg), 1 viên/ngày x 8 tuần
		3. Ledipasvir-sofosbuvir Viên phối hợp ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg), 1 viên/ngày x 12 tuần. Riêng đối tượng không nhiễm HIV và có tải lượng HCV RNA <6 triệu IU/ml x 8 tuần
		4. Velpatasvir-sofosbuvir Viên phối hợp sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg) x 12 tuần
Xơ gan còn bù	Khởi đầu	1. Elbasvir-grazoprevir Viên phối hợp elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg), 1 viên/ngày x 12 tuần.
		2. Glecaprevir-pibrentasvir Viên phối hợp glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg), 1 viên/ngày x 8 tuần
		3. Ledipasvir-sofosbuvir Viên phối hợp ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg), 1 viên/ngày x 12 tuần.
		4. Velpatasvir-sofosbuvir Viên phối hợp sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg) x 12 tuần

Bảng 1.6. Phác đồ điều trị lần đầu, kiểu gen 6 [30]

kiểu gen 6	1. Glecaprevir-pibrentasvir Viên phối hợp glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg), 1 viên/ngày x 8 tuần
	2. Velpatasvir-sofosbuvir Viên phối hợp sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg) x 12 tuần
	3. Ledipasvir-Sofosbuvir Viên phối hợp ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg), 1 viên/ngày x 12 tuần.

1.3.5. Vai trò của biến thể đề kháng

Khoảng 10% đến 15% bệnh nhân kiểu gen 1 chưa điều trị với chất ức chế NS5A phát hiện được biến thể đề kháng NS5A (RAS: Resistance-associated substitutions) trước khi điều trị. NS5A và NS3 RAS cũng thường thấy ở những bệnh nhân thất bại trong chế độ điều trị có chứa chất ức chế NS5A hoặc NS3. Ngược lại, RAS nucleotide NS5B hiếm khi được phát hiện (1%). Mức độ ảnh hưởng của cả RAS cơ sở và RAS trước và sau tiếp xúc các DAA cụ thể thay đổi tùy theo phác đồ điều trị, mức độ xơ hóa và từng loại RAS cụ thể. Xét nghiệm RAS một mình sẽ không quyết định lựa chọn chế độ DAA tối ưu. Pawlotsky JM nhận thấy đề làm giảm SVR, các biến thể đề kháng sau tiếp xúc một thuốc cần hiện diện ở ít nhất 15% số virus [177].

Bảng 1.7. Các RASs quan trọng theo chế độ điều trị và kiểu gen

Phác đồ DAA	Kiểu gen		
	1a	1b	3
Ledipasvir/sofosbuvir	Q30H/R, L31M/V, Y93C/H/N	L31V, Y93H	NA
Elbasvir/grazoprevir	M28A/T, Q30H/R, L31M/V, Y93C/H/N	Y93H	NA
Sofosbuvir/velpatasvir	NA	NA	Y93H

Glecaprevir/pibrentasvir	NA	NA	A30K
--------------------------	----	----	------

NS5A RAS có thể được thực hiện đối với bệnh nhân nhiễm 1a, tái điều trị có và không có xơ gan được xem xét đối với SOF/LDV. Nếu có kháng thuốc, nên sử dụng một liệu pháp điều trị khác. Một nghiên cứu trên 41 bệnh nhân kiểu gen 1 thất bại với 8-12 tuần SOF/LDV được tái điều trị với 24 tuần SOF/LDV cho thấy SVR đạt được tùy thuộc vào sự có mặt của NS5A RAS. 11/11 (100%) bệnh nhân không phát hiện NS5A RAS đạt SVR, trong khi chỉ có 18/30 (60%) bệnh nhân có NS5A RAS đạt SVR [129].

1.3.6. Theo dõi điều trị

1.3.6.1. Đánh giá trước điều trị

Cần xác định tải lượng HCV RNA và mức độ XHG trước khi khởi đầu điều trị đặc hiệu. Tải lượng HCV RNA, kiểu gen, độ xơ hóa là những yếu tố chính cho việc chọn lựa và thời gian sử dụng phác đồ. Mức độ XHG góp phần quyết định mức độ khẩn cấp của điều trị, dự đoán tiến triển bệnh và kết cục lâm sàng. Ngày nay, với sự ra đời của các phác đồ cho cả 6 kiểu gen, việc xác định kiểu gen đôi khi không còn cần thiết trước khi khởi đầu điều trị [37].

1.3.6.2. Theo dõi trong điều trị

Trong suốt quá trình điều trị, cần theo dõi lâm sàng để đảm bảo kiểm soát tác dụng phụ của thuốc, tương tác thuốc và theo dõi các xét nghiệm máu gồm hoạt độ AST và ALT, bilirubin và công thức máu tại các thời điểm tuần 4 sau điều trị và tuần 12 sau EOT nhằm đánh giá tác dụng phụ và đáp ứng điều trị. Tải lượng HCV RNA được khuyến cáo 12 tuần sau khi kết thúc điều trị. Đối với bệnh nhân có HBsAg dương tính, nên theo dõi tải lượng HBV DNA trong và ngay sau điều trị các DAA [229].

1.3.6.3. Theo dõi sau khi kết thúc điều trị

Với bệnh nhân không xơ hóa tiến triển (Metavir F0-F2) sau khi đạt được SVR, được theo dõi như người không bị nhiễm HCV, không cần chế độ theo dõi chuyên biệt. Việc tái phát sau 12 tuần ngưng điều trị với các DAA rất hiếm khi xảy ra. Tiếp

tục theo dõi các nguy cơ ung thư tế bào gan, sàng lọc giãn tĩnh mạch thực quản qua nội soi mỗi 6 tháng ở các bệnh nhân bị xơ hóa tiến triển (Metavir F3 hoặc F4) [37].

Một số bệnh nhân không đạt SVR vẫn có thể đáp ứng với việc kéo dài lộ trình điều trị hoặc chuyển qua phác đồ thuốc DAA khác [130]. Những bệnh nhân này có thể chứa các biến thể kháng thuốc tại thời điểm bùng phát virus [194].

1.3.6.4. Tiêu chí ngưng điều trị

Việc ngừng điều trị rất ít gặp khi điều trị với phác đồ DAA. Tuy nhiên, có thể ngừng điều trị khi người bệnh có các tác dụng không mong muốn nặng, đe dọa tính mạng [8]:

- + ALT tăng > 10 lần ở tuần thứ 4 điều trị.
- + ALT tăng dưới 10 lần ở tuần thứ 4 điều trị nhưng kèm theo bất kỳ tình trạng: suy nhược, buồn nôn, nôn, hội chứng não gan, ứ mật có tăng Bilirubin (Bilirubin TP > 3 mg/dL hoặc Bilirubin TT: > 1,5 mg/dL) và/hoặc tăng phosphatase kiềm có ý nghĩa.
- + ALT tăng dưới 10 lần ở tuần thứ 4 điều trị và không giảm ở tuần thứ 6 và tuần thứ 8 điều trị: xem xét ngưng điều trị sau khi đã loại trừ tăng ALT do các nguyên nhân khác.

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN KHÔNG XÂM LẤN TRONG NGHIÊN CỨU

1.4.1. FIB-4

Chỉ số FIB-4 được tính toán dựa vào các biến số đơn giản để đánh giá độ XHG được Sterling và cs đề xuất dựa trên dữ liệu rút ra từ nghiên cứu Apricot [205].

$$\text{FIB-4} = [\text{tuổi (năm)} \times \text{AST (IU/L)}] / [\text{tiểu cầu (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT}^{1/2} \text{ (IU/L)}]$$

Nghiên cứu ở 832 bệnh nhân VGCM được tính độ xơ theo công thức FIB-4 và sinh thiết gan cho thấy chỉ số FIB-4 < 1,45 có giá trị tiên lượng âm loại trừ XHG nặng (Ishak 4-6) là 90% với độ nhạy 70%. Ở giá trị FIB-4 > 3,25, giá trị tiên đoán dương xơ hóa nặng là 65% với độ đặc hiệu cao đến 97% [205]. Năm 2007, Vallet-Pichard nghiên cứu trên 847 bệnh nhân VGCM được sinh thiết gan cũng cho thấy kết quả tương tự. Với ngưỡng cắt FIB-4 < 1,45, giá trị tiên đoán âm loại trừ xơ hóa nặng (F3-F4) là 94,7%, độ nhạy: 74,3%, độ đặc hiệu: 80,1%. Với FIB-4 > 3,25 thì giá trị tiên đoán dương với xơ hóa nặng là 82,1%, độ nhạy : 37,6%, độ đặc hiệu:

98,2% [225]. Ngoài ra, FIB-4 còn có giá trị dự đoán mức độ giãn tĩnh mạch thực quản. Với ngưỡng cắt 7,065, chỉ số FIB-4 dự đoán tĩnh mạch thực quản giãn có độ nhạy 98,5%, độ đặc hiệu 71,1%, giá trị tiên đoán dương là 83,6%, giá trị tiên đoán âm 96,9% [29]. Đối với FIB-4, WHO đề xuất ngưỡng cắt là 3,25 xác định chính xác tình trạng xơ hóa nặng là 83% [136].

Nghiên cứu của Li và cs (2017) cho thấy vùng diện tích dưới đường cong ROC của APRI thấp hơn của FIB-4 (0,62 so với 0,69; $p=0,019$) trong chẩn đoán xơ hóa. Trong nghiên cứu này, dựa trên phân tích vùng diện tích dưới đường cong ROC, giới hạn tối ưu là 1,05 và 1,29 cho FIB-4, tương ứng để chẩn đoán xơ hóa và xơ gan [136].

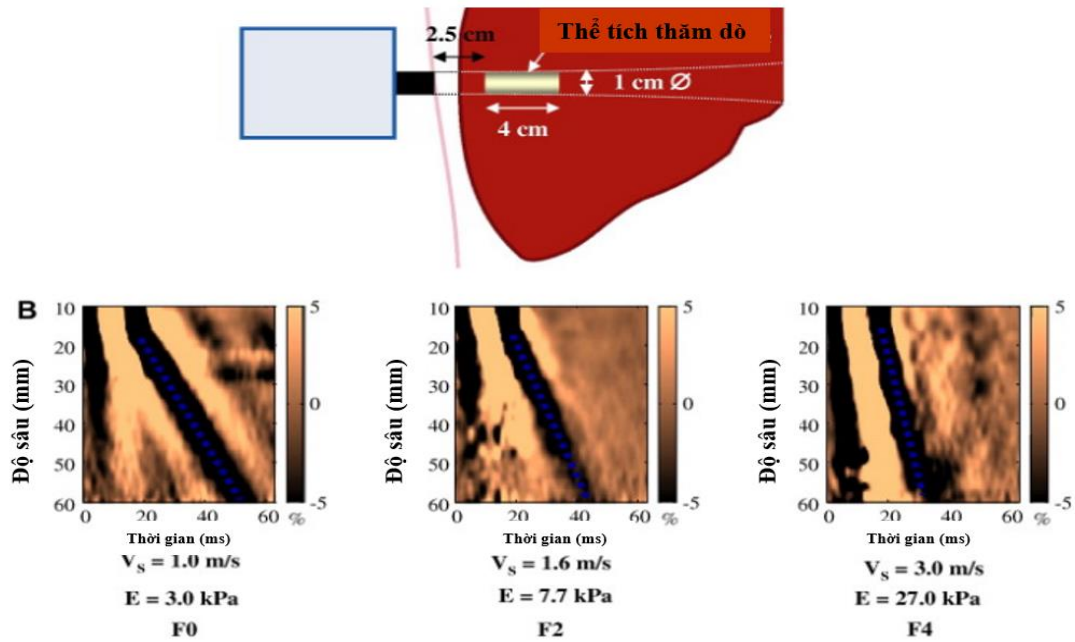
1.4.2. Đo độ đàn hồi thoáng qua gan

1.4.2.1. Nguyên lý

Đo độ cứng gan bằng kỹ thuật đo độ đàn hồi gan thoáng qua: Một đầu dò siêu âm được gắn trên trục máy rung phát sóng rung biên độ nhẹ và tần số thấp (50 Hz) được truyền bởi bộ chuyển đổi, tạo ra một sóng biến dạng đàn hồi truyền qua các mô bên dưới. Bộ phận thu nhận sóng siêu âm dạng xung được sử dụng để theo dõi sự lan truyền của sóng biến dạng và đo vận tốc của nó, từ đó đo độ cứng của mô ($E = 3 \rho V^2$, trong đó V là vận tốc sóng biến dạng và ρ là mật độ mô: mô càng cứng, sóng truyền càng nhanh).

Fibroscan đo độ cứng của gan với thể tích gần bằng một hình trụ rộng 1 cm và dài 4 cm, từ 25 mm đến 65 mm tính từ bề mặt da. Thể tích này lớn hơn 100 lần so với mẫu sinh thiết, và do đó mang tính đại diện cho nhu mô gan tốt hơn rất nhiều.

Kết quả Fibroscan thể hiện bằng kiloPascals (kPa). Giá trị độ cứng gan dao động từ 1,5 đến 75 kPa. Giá trị “bình thường” độ cứng của gan gợi ý là $5,5 \pm 1,6$ kPa, nam cao hơn nữ ($5,8 + 1,5$ so với $5,2 + 1,6$ kPa, $p = 0,0002$) [191].



Hình 1.8. Vị trí đặt đầu dò và các vận tốc sóng đàn hồi tương ứng mức độ XHG [193]

Nguồn: Sandrin L và cs, *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29(12)

1.4.2.2. Ứng dụng

Đo độ đàn hồi gan (Fibroscan) là một kỹ thuật đáng tin cậy để chẩn đoán xơ gan ở những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính với giá trị loại trừ xơ gan khá tốt (giá trị tiên đoán âm tính và dương tính 96% và 74%) [88]. Fibroscan chẩn đoán xơ gan chính xác hơn XHG đáng kể, với giá trị trung bình diện tích vùng dưới đường cong ROC để chẩn đoán xơ gan và xơ hóa đáng kể lần lượt là 0,92 và 0,85 [61]. Giá trị ngưỡng khác nhau đã được đề xuất trong chẩn đoán xơ gan ở các nguyên nhân khác nhau từ 9,7 kPa trong HBV đến 22,7 kPa trong bệnh gan do rượu [76]. Tác giả Trần Bảo Nghi ghi nhận tương quan chặt chẽ về độ xơ hóa đo bằng Fibroscan với sinh thiết gan ở bệnh nhân VGCM, $r = 0,79$ [17]. Tác giả Ngô Thị Thanh Quýt (2010) nghiên cứu trên 47 bệnh cho thấy Fibroscan có độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 88% và 73% trong đánh giá XHG đáng kể; 73% và 84% đối với xơ hóa nặng và 70% và 95% đối với xơ gan [21]. Tương tự, Ngô Anh Thế và cs (2014) cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của Fibroscan trong đánh giá mức độ XHG trên bệnh nhân VGCM giai

đoạn F0, F1, F2, F3, F4 lần lượt là 95,3/66,7; 80,4/70,8; 84,5/75,8; 81,8/73,3 và 76,9/87,9 và diện tích vùng dưới đường cong ROC là 0,8-0,9 [24].

Bảng 1.8. Giá trị chẩn đoán xơ hóa của Fibroscan ở bệnh nhân VGCM [76]

Tác giả	Năm	Bệnh nhân (n)	F4 (kPa)	F2 (kPa)	Diện tích dưới đường cong ROC	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	Độ chính xác (%)
Castera và cs	2005	183		7,1	0,83	67	89	73
			25	12,5	0,95	87	91	90
Ziol và cs	2005	251		8,6	0,79	56	91	68
			19	14,6	0,87	86	96	94
Arena và cs	2008	150		7,8	0,91	83	82	83
			19	14,8	0,98	94	92	92
Lupsor và cs	2008	324		7,4	0,86	76	84	79
			21	11,9	0,94	87	91	90
Wang và cs	2009	214		9,5	0,82	70	83	n.a
			19	12	0,93	79	85	n.a
Degos và cs	2010	913		5,2	0,75	90	32	57
			14	12,9	0,90	72	89	87
Zarski và cs	2012	382		5,2	0,82	97	35	64
			14	12,9	0,90	77	90	88

1.4.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả đo

Một nghiên cứu tiến hành đo Fibroscan trên 13.369 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ thất bại của Fibroscan là 3,1% và kết quả không đáng tin cậy khoảng 15,8%. Các trường hợp này hầu hết là bệnh nhân béo phì và do người đo thiếu kinh nghiệm [57]. Một nghiên cứu khác tại Châu Á cũng ghi nhận tỷ lệ thất bại và không đáng tin cậy của Fibroscan lần lượt là 2,7% và 11,6% [237]. Sự khác biệt lên đến 20% cũng được ghi nhận ở một nghiên cứu nhỏ giữa 2 thế hệ Fibroscan khác nhau (402 và 502) [176].

Các yếu tố được ghi nhận có ảnh hưởng đến kết quả Fibroscan là tăng men gan, ứ mật, suy tim sung huyết, uống nhiều rượu, sau ăn no [40],[44],[154]. Coco ghi nhận độ XHG tăng 1,3 – 3 lần tại thời điểm bùng phát ALT [62]. Đầu dò XL, 2,5 MHz, cho phép đo độ đàn hồi gan từ 35 đến 75 mm giảm tỷ lệ thất bại từ 16% xuống còn 1,1% ở bệnh nhân có BMI > 28 [66],[164].

1.4.2.4. Ưu điểm và nhược điểm

Ưu điểm của Fibroscan

- Kết quả nhanh chóng, không gây đau
- Khả năng tái tạo Fibroscan cao. Hệ số tương quan nội lớp (ICC: intra-class correlation coefficients) cao khoảng 0,98 [84].

- Được FDA công nhận

Nhược điểm của Fibroscan

- Không thực hiện được ở bệnh nhân béo phì hoặc khoảng gian sườn hẹp và bàng bụng [193].
- Tỷ lệ thất bại là 3,1% và kết quả không đáng tin cậy khoảng 15,8%.
- Nhiều loại đầu dò, dòng máy khác nhau có giá trị khác nhau.

1.4.3. Kết hợp các kỹ thuật không xâm lấn trong đánh giá xơ hóa gan

Kết hợp Fibrometer và Fibroscan (E-FibroMeter) được nghiên cứu trên 1584 bệnh nhân VGCM cho thấy độ chính xác trong phân độ xơ hóa đáng kể tốt hơn so với FibroMeter hoặc Fibroscan đơn thuần (91,7% so với 84,1% và 88,2%, $p < 0,001$). Độ nhạy đánh giá xơ gan được cải thiện đáng kể với E-FibroMeter là 92,7% so với Fibroscan là 83,3%, $p = 0,004$ [52].

Nghiên cứu tiến hành ở 446 bệnh nhân VGCM nhằm đánh giá giá trị chẩn đoán độ xơ hóa dựa vào kết hợp một hay nhiều các kỹ thuật sau: APRI, Forns, FIB-4, Hepascore, FibroTest và Fibrometer và Fibroscan so với tiêu chuẩn vàng là sinh thiết gan ghi nhận kết hợp APRI hoặc FIB-4 với Fibroscan làm tăng độ chính xác chẩn đoán (từ 69,07 đến 80,70%, $p = 0,001$ đối với APRI và từ 57,74 đến 81,33%, $p = 0,001$ đối với FIB-4) đối với xơ hóa đáng kể [63]. Nghiên cứu của tác giả Trần

Thị Khánh Tường năm 2015 cho thấy phối hợp 2 phương pháp ARFI và APRI làm tăng độ đặc hiệu lên 100% đối với xơ hóa đáng kể và 98,9% đối với xơ hóa nặng; tăng giá trị tiên đoán dương lên 100% đối với xơ hóa đáng kể và 92,3% đối với xơ hóa nặng so với kỹ thuật ARFI và APRI. Do đó, phối hợp 2 phương pháp giúp xác định và dự đoán xơ hóa đáng kể tốt hơn so với kỹ thuật ARFI hay APRI [26].

Nghiên cứu của Lannerstedt H và cs (2013) tiến hành đánh giá XHG trên 418 bệnh nhân cho thấy Fibroscan và FIB-4 cải thiện độ chính xác trong phát hiện xơ hóa giai đoạn tiến triển. Kết quả dưới đường cong ROC và độ nhạy đối với công thức kết hợp lần lượt là 0,94 và 0,92 trong khi chỉ là 0,90 và 0,87 đối với Fibroscan đơn thuần [127]. Nghiên cứu đa trung tâm của Alem (2019) trên 7256 bệnh nhân VGCM được điều trị bằng sofosbuvir cho thấy việc đánh giá XHG bằng Fibroscan kết hợp FIB-4 là phù hợp để theo dõi hiệu quả điều trị của các phác đồ DAA [32].

Bảng 1.9. Chẩn đoán XHG khi kết hợp các xét nghiệm xơ hóa không xâm lấn [34]

Tác giả	n	Bệnh gan	Kết quả	Phương pháp	Chẩn đoán chính xác	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	NPV	PPV
Castera 2010	302	HCV	Xơ gan	Fibrotest + Fibroscan	96%	89%	98%	96%	95%
Boursier 2012	1785	HCV	Xơ gan	APRI Fibrotest	89%	61%	93%	95%	56%
				Fibrotest + Fibroscan	94%	86%	95%	98%	76%
				Fibrometer / Fibroscan	87%	-	-	-	-
Crisan 2012	446	HCV	Xơ hóa tiến triển	APRI + FIB-4 + Fibroscan	86%	62%	100%	59%	100%
Petta 2014	321	NAFLD	Xơ hóa tiến triển	Fibroscan + FIB-4	-	42-85%	97-100%	91-98%	71-100%
Boursier 2017	1946	Mixed	Xơ hóa tiến triển	eLIFT Fibrometer/Fibroscan	-	78%	91%	79%	91%
NPV, giá trị tiên đoán âm; PPV, giá trị tiên đoán dương									

1.5. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ DỪNG TRONG NGHIÊN CỨU

Thuốc SOF/LDV là một dạng viên phối hợp liều cố định của ledipasvir và sofosbuvir thuộc nhóm DAA. Ledipasvir thuộc nhóm thuốc ức chế protein NS5A của HCV, cần thiết cho sự sao chép virus. Sofosbuvir thuộc nhóm thuốc ức chế

RNA polymerase phụ thuộc NS5B RNA của HCV. Sofosbuvir là một tiền chất nucleotid trải qua quá trình chuyển hóa trong tế bào để hình thành một chất triphosphat tương tự uridin (GS-461203) có hoạt tính được lý, có thể được tích hợp vào RNA của HCV nhờ NS5B polymerase và có tác dụng kết thúc chuỗi. Trong một thí nghiệm sinh hóa, GS-461203 ức chế hoạt động polymerase của tái tổ hợp NS5B từ HCV kiểu gen 1b và 4a với giá trị IC₅₀ tương ứng là 3,3 và 2,7 microM [64].

Sau khi uống viên phối hợp SOF/LDV, nồng độ đỉnh trung bình của ledipasvir đạt được sau 4-4,5 giờ. Sofosbuvir được hấp thu nhanh chóng và nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được khoảng 0,8-1 giờ sau liều [64].

Ledipasvir gắn kết với protein huyết tương người trên 99,8%. Sofosbuvir gắn kết với protein huyết tương người khoảng 61-65% và sự gắn kết không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong khoảng từ 1-20 microgram/ml.

In vitro, ledipasvir không được chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A4. Cuenca-Lopez và cs (2017) ghi nhận sau khi dùng liều 90 mg [14C]-ledipasvir, thuốc gốc chiếm phần lớn nồng độ thuốc toàn thân (trên 98%). Ledipasvir tồn tại trong phân chủ yếu dưới dạng không đổi. Sofosbuvir được chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành chất giống nucleosid triphosphat GS-461203 có hoạt tính kháng virus. Sau khi dùng liều đơn 400 mg [14C]-sofosbuvir, GS-331007 chiếm khoảng hơn 90% tổng nồng độ toàn thân [64].

Liều điều trị viên phối hợp Sofosbuvir 400 mg và ledipasvir 90 mg, uống 1 lần/ngày, được chấp thuận ở hầu hết các quốc gia để điều trị VGCM ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 đến dưới 18 tuổi. Hiện tại, khuyến cáo điều trị SOF/LDV 12 tuần cho các đối tượng VGCM kiểu gen 1, 4, 5 và 6, có hoặc không kèm xơ gan còn bù [187]. Phác đồ phối hợp SOF/LDV trong 12 tuần cho cả bệnh nhân điều trị mới hay tái điều trị đạt SVR cao khoảng 97-99% [167].

Năm 2019, FDA Hoa Kỳ đã chấp thuận các phác đồ có chứa sofosbuvir ở những bệnh nhân bị bệnh thận, bao gồm cả những người có eGFR $\leq$ 30 mL/phút và những người đang chạy thận nhân tạo. Một phân tích tổng hợp trên 717 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 4/5 (58,4% đang lọc máu) được điều trị bằng phác đồ

sofosbuvir cho thấy tỷ lệ đạt SVR là 97% và tỷ lệ tác dụng phụ nghiêm trọng thấp là 4,8%, tỷ lệ tổn thương thận cấp không đáng kể [31],[135].

1.6. ĐÁP ỨNG XƠ HÓA GAN SAU ĐIỀU TRỊ KHÁNG VIRUS

Ở bệnh nhân VGCM, giảm độ xơ và viêm sau điều trị kháng virus thành công được ghi nhận ở các bệnh nhân điều trị bằng IFN và các thuốc kháng virus trực tiếp. Điều này được thể hiện rõ rệt ở các nghiên cứu sinh thiết ghép cặp. Zhipeng Liu và cs tổng hợp nghiên cứu ở 3243 bệnh nhân VGCM điều trị kháng virus được sinh thiết gan dao động trong khoảng 1-10 năm ghi nhận: Điểm xơ hóa trung bình ban đầu (Metavir) là 2,3 điểm. Bệnh nhân đạt SVR có tỷ lệ cải thiện xơ hóa cao hơn (35,1% so với 17,0%; $P < 0,001$), không phụ thuộc vào mức độ xơ hóa ban đầu, phác đồ điều trị [138]. Tương tự, Poynard T đã tiến hành sinh thiết ghép cặp ở 3010 bệnh nhân VGCM được điều trị với IFN với thời gian trung bình 20 tháng giữa các lần sinh thiết ghi nhận cải thiện giai đoạn xơ hóa ở 55% bệnh nhân, không thay đổi ở 31% và tăng lên ở 14% [181]. Ở bệnh nhân đạt SVR, việc cải thiện xơ hóa tiếp tục nhiều năm sau khi ngưng kháng virus. Sinh thiết gan 5 năm sau SVR đã ghi nhận sự cải thiện XHG ở 81,5% bệnh nhân, trong đó có 49% bệnh nhân thoái triển xơ gan. Shiratori Y và cs (2000) nhận thấy bệnh nhân đạt SVR có mức cải thiện xơ hóa là 0,28 đơn vị xơ hóa/năm, trong khi không điều trị là 0,1 đơn vị xơ hóa/năm [198]. Một nghiên cứu khác cũng ghi nhận có 43,2% bệnh nhân xơ gan và 72–85% bệnh nhân ở các giai đoạn xơ hóa khác có sự cải thiện xơ hóa ít nhất 1 giai đoạn theo metavir vào thời điểm 1 năm sau SVR [148].

Nhiều nghiên cứu thực hiện đánh giá mô học trên bệnh nhân VGCM đạt SVR nhận thấy có sự cải thiện sớm và tốt hơn về điểm viêm so với cải thiện xơ hóa. George SL và cs (2009) tiến hành sinh thiết gan ghép cặp trước điều trị và trong vòng 4 năm sau EOT ở 49 bệnh nhân đạt SVR cho thấy 82% giảm độ xơ hóa, trong đó 33% giảm 2 độ trở lên và 92% giảm độ viêm kết hợp [89]. Nghiên cứu của Huang R và cs (2020) cho thấy cải thiện độ viêm và giảm độ xơ hóa lần lượt là 83% (33/40) và 38% (15/40) [103].

Hiện nay, các đánh giá xơ hóa và cải thiện XHG không xâm lấn được áp dụng ngày càng phổ biến. So với sinh thiết gan, các phương pháp không xâm lấn có ưu điểm là có thể dễ dàng thực hiện lặp lại theo thời gian để theo dõi hiệu quả điều trị kháng virus và đánh giá cải thiện XHG. Một số nghiên cứu cho thấy có sự giảm đáng kể giá trị XHG đo bằng Fibroscan so với ban đầu ở bệnh nhân HCV đạt SVR. Kết quả phù hợp với sự cải thiện mô học qua sinh thiết gan [203].

Mức độ xơ hóa ban đầu là một trong các yếu tố tiên đoán độc lập với mức độ cải thiện xơ hóa sau điều trị. Nghiên cứu ở 236 bệnh nhân VGCM đạt SVR sau điều trị bằng DAA, trong đó 57,2% bị xơ gan tiến triển với độ xơ gan trung bình là 11 kPa, FIB-4 là 2,4 và APRI là 0,95. Tại thời điểm tuần 12 sau EOT, mức cải thiện XHG trung bình đo bằng Fibroscan là 2,1 kPa ($p < 0,001$). Sự cải thiện giá trị XHG đáng kể đã được ghi nhận ở 40% bệnh nhân, tương tự đáp ứng mô học qua sinh thiết gan. Bệnh nhân bị xơ hóa nặng có mức giảm độ xơ nhiều hơn so với những người bị xơ hóa nhẹ (52,3 so với 22,5%; $p < 0,001$). Mặc dù vậy, có 41,2% bệnh nhân có độ xơ hóa F3-F4 lúc ban đầu không thay đổi độ xơ hóa sau điều trị [139].

Sự cải thiện xơ hóa vẫn tiếp tục và tăng dần theo thời gian sau khi đạt SVR. Nghiên cứu phân tích gộp của Singh và cs (2018) trên 24 nghiên cứu khác nhau nhận thấy ở những bệnh nhân đạt được SVR, độ XHG đo bằng Fibroscan giảm 2,4 kPa tại EOT, giảm 3,1 kPa trong thời gian từ 1–6 tháng sau khi điều trị, giảm 3,2 kPa trong thời gian từ 6–12 tháng và giảm 4,1 kPa sau 12 tháng điều trị. Nhìn chung, sự thay đổi độ XHG này theo thời gian là có ý nghĩa thống kê ($p = 0,014$) [201].

Sự cải thiện độ xơ hóa của gan ở những bệnh nhân được điều trị bằng DAA tốt hơn so với IFN (giảm 4,5 kPa so với giảm 2,6 kPa; $p=0,03$), ở bệnh nhân có xơ gan lúc ban đầu so với không xơ gan (giảm 5,1 kPa so với giảm 2,8 kPa; $p=0,02$). Điều này có thể liên quan đến việc loại bỏ virus nhanh hơn ở nhóm điều trị bằng DAA, từ đó dẫn đến thoái triển nhanh tình trạng viêm gan cũng như thoái triển xơ hóa [201].

Nghiên cứu ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV cho thấy giá trị trung bình độ đàn hồi gan đo bằng Fibroscan giảm đáng kể sau khi điều trị DAA đạt được SVR so với ban đầu (11 kPa so với 8,2 kPa ban đầu, $p < 0,01$). Không có sự khác biệt trong cải thiện XHG sau điều trị giữa nhóm VGCM và nhóm HCV/HIV [139].

1.7. NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐỀ TÀI

1.7.1. Nghiên cứu tại Việt Nam

Tác giả Ngô Anh Thế (2014) nghiên cứu ở 90 bệnh nhân VGCM điều trị với phác đồ Peg-IFN và ribavirin ghi nhận: tỷ lệ xơ hóa nặng là 43%, xơ gan là 10%, kiểu gen 1 (51,11%) và 6 (40%) chiếm ưu thế. Tác giả sinh thiết và đo Fibroscan ở 90 bệnh nhân trước và sau điều trị cho thấy độ tin cậy trong chẩn đoán XHG của Fibroscan khá cao, với diện tích vùng dưới đường cong ROC cho xơ hóa có ý nghĩa và xơ gan lần lượt là 0,84 và 0,81, độ nhạy là 96,49% và 76,19%, độ đặc hiệu là 69,7% và 88,4%, NVP 84,6% và 66,7%, PPV 92% và 92,42%. Cải thiện XHG đo bằng Fibroscan sau điều trị cao hơn so với sinh thiết gan với tỷ lệ lần lượt là 52% và 16% bệnh nhân. Cải thiện hoạt động viêm hoại tử trên sinh thiết gan là 34% [24].

Năm 2018, Phạm Thị Thu Thủy và cs nghiên cứu trên 356 bệnh nhân kiểu gen 1 và 175 bệnh nhân kiểu 6, điều trị bằng phác đồ SOF/LDV trong 12 tuần (n = 284); SOF/LDV + RBV trong 12 tuần (n = 109); SOF/LDV trong 24 tuần (n = 36); hoặc SOF/LDV + RBV trong 24 tuần (n = 102). Đối tượng nghiên cứu có tải lượng HCV RNA trung bình là 4.370.000 IU/ml, 72,7% có tải lượng virus cao > 800.000 IU/ml. Trong đó, 17,3% bệnh nhân thất bại với điều trị IFN trước đó và 52,5% bị xơ hóa tiến triển (F3-4) dựa trên kết quả Fibroscan. Tỷ lệ đạt SVR là 99,6% [217].

1.7.2. Nghiên cứu trên thế giới

Nghiên cứu ION-2 (2014) tiến hành tại 64 trung tâm ở Mỹ trên 440 bệnh nhân kiểu gen 1, tái điều trị với phác đồ Peg-IFN/RBV ± thuốc ức chế protease trong đó có 20% xơ gan. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên, mù đôi thành 4 nhóm điều trị với phác đồ SOF/LDV có hoặc không kèm ribavirin 12-24 tuần. Tỷ lệ SVR của 4 nhóm không khác biệt có ý nghĩa chiếm từ 94-99%, bất kể có hoặc không kèm RBV, thời gian điều trị là 12 hay 24 tuần. Có 11 bệnh nhân ở nhóm điều trị 12 tuần (2%) tái phát virus sau ngưng điều trị, không có bệnh nhân nào ở nhóm điều trị 24 tuần bị tái phát. Ở nhóm tái phát, 50-57% và 100% bệnh nhân có biến thể đề kháng với NS5A trước lúc điều trị và thời điểm bị đề kháng. Nhóm bệnh nhân xơ gan đạt SVR thấp hơn ở

nhóm điều trị 12 tuần 82-86%. Tác dụng phụ thường gặp là mệt mỏi, nhức đầu, nôn và mất ngủ, cao hơn có ý nghĩa ở nhóm điều trị 24 tuần (81% so với 67%) [35].

Năm 2015, Gane EJ và cs nghiên cứu trên 25 bệnh nhân kiểu gen 6 được điều trị với phác đồ SOF/LDV trong 12 tuần đã đạt SVR rất cao chiếm 96% [87]. Tại Mỹ, Wong RJ nghiên cứu phác đồ SOF/LDV ở 65 bệnh nhân gốc Á kiểu gen 6, trong đó có 41,5% xơ gan cho thấy 95,3% đạt SVR. HCV RNA dưới ngưỡng tại tuần 4 là 97,3%, tại EOT là 96,9% và SVR là 95,3%. 100% bệnh nhân nữ đạt SVR so với 91,2% ở nam, 92,3% ở bệnh nhân xơ gan so với 97,4% bệnh nhân không xơ gan ($p > 0,05$) [236].

Terrault NA (2016) tiến hành trên 2099 bệnh nhân, trong đó 25% là người da đen, 66% nhiễm HCV kiểu gen 1a, 41% bị xơ gan, 50% đã từng điều trị và 30% dùng thuốc ức chế bơm proton khi bắt đầu điều trị. Kết quả có 96% bệnh nhân dùng SOF/LDV đạt được SVR trong 8 tuần, 97% trong 12 tuần, và 95% trong 24 tuần. Trong số những bệnh nhân kết hợp thêm ribavirin, SVR đạt được ở 97% trong 12 tuần và 95% trong 24 tuần. Tỷ lệ SVR ở những người đủ điều kiện và được điều trị 8 tuần là tương tự ở những người đủ điều kiện trong 8 tuần nhưng được điều trị 12 tuần (96%; KTC 95%, 92% - 99% so với 98%; 95% CI, 95% -99%). Các yếu tố dự đoán SVR là albumin cao ($\geq 3,5$ g /dL), bilirubin toàn phần thấp ($\leq 1,2$ g / dL), không có xơ gan và không sử dụng thuốc ức chế bơm proton [215].

Dolmazashvili E và cs (2017) thực hiện theo dõi cải thiện xơ hóa ở 304 bệnh nhân VGCM, trong đó có 56,6% bị xơ gan ghi nhận độ XHG đo bằng Fibroscan giảm 29,5% so với ban đầu, từ 16,9 kPa xuống 11,9 kPa tại tuần 24 sau EOT. Sự cải thiện độ XHG tại thời điểm EOT so với ban đầu cũng như từ EOT đến tuần thứ 12 sau khi kết thúc điều trị là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), trong khi sự khác biệt giữa các giá trị sau điều trị tuần 12 và 24 không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,7$). Trong tổng số 304 bệnh nhân, 198 bệnh nhân (65,1%) đạt cải thiện XHG ít nhất 20%. Những bệnh nhân trước điều trị có độ xơ hóa cao hơn 14,5 kPa sẽ giảm rõ rệt hơn, từ 25,9 kPa xuống 19,1 so với nhóm xơ hóa thấp hơn. Tuy nhiên, vẫn còn 62,2% bệnh nhân có độ xơ hóa hơn 14,5 kPa ở tuần thứ 24 sau EOT [71].

Năm 2017, tác giả Qing-Lei Zeng nghiên cứu trên 3 nhóm bệnh nhân kiểu gen 1b, người Trung Quốc, trong đó 33,7% xơ gan điều trị 8-12 tuần SOF/LDV. Nhóm 1 (xơ gan) và nhóm 2 (không xơ gan) nhận 8-12 tuần SOF/LDV + ribavirin 1000-1200mg mỗi ngày. Nhóm 3 không xơ gan nhận 8 tuần SOF/LDV. Kết quả cho thấy tỷ lệ đạt SVR là tương đương nhau ở cả 3 nhóm 96,9% [243].

Laursen TL và cs (2020) đánh giá cải thiện xơ hóa, tình trạng viêm và chức năng chuyển hóa của bệnh nhân VGCM đạt SVR khi điều trị DAA. Viêm gan được đánh giá bằng hoạt độ ALT, nồng độ sCD163 và sMR trong huyết tương, xét nghiệm khả năng thải galactose (GEC) và hiệu suất nhận thức theo thời gian phản ứng liên tục (CRT), đánh giá XHG bằng Fibroscan. Hoạt độ ALT cải thiện sớm với mức giảm 50% trong tuần đầu điều trị DAA và bình thường hóa tại EOT, mức sCD163 và sMR giảm tại EOT tương ứng 44% và 19% so với ban đầu ($p < 0,0001$). Kết quả này cho thấy tình trạng viêm cải thiện nhanh trong vài tuần đầu điều trị. Độ XHG giảm 20% tại EOT (17,8 so với 14,3 kPa, $p < 0,0001$), giảm thêm 15% một năm sau ngưng điều trị. Trong toàn bộ thời gian nghiên cứu, độ XHG giảm đáng kể xảy ra trước EOT, song song với ALT, sCD163 và sMR. Từ EOT đến một năm sau điều trị, độ XHG giảm thêm 15% trong khi mức ALT và sCD163 không giảm thêm có ý nghĩa. Điều này gợi ý độ XHG tiếp tục giảm sau EOT mới thực sự do sự thoái lui của XHG [128].

Hedenstierna M. và cs (2018) nghiên cứu trên 269 bệnh nhân VGCM, trong đó 119 bệnh nhân xơ gan, đạt SVR sau điều trị peg- IFN trong thời gian 7-10 năm có 76% cải thiện có ý nghĩa độ xơ (8,5 kPa so với 6kPa), 17% bệnh nhân xơ gan và 13% bệnh nhân xơ hóa F3 không cải thiện xơ hóa và 5% tăng độ xơ. Ở những bệnh nhân xơ gan trước điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có giá trị xơ hóa $> 9,5$ kPa giảm dần theo thời gian: 48% tại thời điểm dưới 5 năm, 36% ở khoảng 5-10 năm và 21% khi theo dõi trên 10 năm ($p = 0,02$). 11 bệnh nhân được theo dõi 15 năm đạt độ xơ trung bình 5,2 kPa và chỉ còn 9% có độ xơ $> 9,5$ kPa. Các yếu tố độc lập dự báo XHG tiến triển bao gồm những bệnh nhân bị xơ gan trước điều trị, bệnh nhân đạt SVR sau 55 tuổi và người có BMI ≥ 25 kg/m² [97].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 108 bệnh nhân ngoại trú trên 18 tuổi được chẩn đoán viêm gan virus C mạn có hoặc chưa có xơ gan còn bù kiểu gen 1 hoặc 6 được điều trị với sofosbuvir 400mg phối hợp ledipasvir 90mg 12 tuần đến khám tại phòng khám Nội nhiễm, bệnh viện Thành phố Thủ Đức từ 01/11/2017 đến 31/12/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan virus C mạn theo Bộ Y tế (2021) [8]:

- Thời gian nhiễm HCV > 6 tháng.
- Có hoặc không có triệu chứng lâm sàng.
- Anti-HCV dương tính và HCV RNA dương tính
- Không có/hoặc có XHG, xơ gan còn bù.
- Chẩn đoán xơ gan còn bù: Xơ gan child-pugh A hoặc xơ gan chưa có các dấu hiệu mất bù như báng bụng, xuất huyết tiêu hóa, não gan, vàng da.

(1) Lâm sàng: Bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng hay gặp gợi ý hội chứng suy tế bào gan (mệt mỏi, chán ăn, vàng da, sao mạch, lòng bàn tay son); hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa (lách lớn, tuần hoàn bàng hệ).

(2) Cận lâm sàng:

+ Tiểu cầu giảm < $150 \times 10^9/L$, INR $\geq 1,3$, albumin < 35 g/l, bilirubin > 1,2 mg/dl.

+ Siêu âm gan: dấu hiệu của xơ gan như gan cấu trúc thô, tổn thương dạng nốt, bờ không đều, TMC giãn, lách lớn.

+ Nội soi dạ dày: giãn tĩnh mạch thực quản, phình vị.

(3) Đánh giá xơ gan: Fibroscan $\geq 12,5$ kPa (F4); FIB-4 > 3,25.

Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu nếu thỏa các tiêu chí sau:

- Được chẩn đoán VGCM kiểu gen 1 hoặc 6 điều trị bằng phác đồ SOF/LDV 12 tuần.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Hoàn thành toàn bộ liệu trình điều trị.
- Không dị ứng với các thành phần thuốc.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân sẽ bị loại ra khỏi nghiên cứu trong các trường hợp sau

- Xơ gan mất bù (child-pugh B hoặc C)
- Đã điều trị với chế độ có NS5B
- Men gan trên 5 lần giá trị bình thường
- Bệnh thận mạn giai đoạn 5 (Clcr < 30 ml/phút)
- Đang sử dụng amiodarone
- Ung thư gan hoặc phát hiện ung thư gan trong suốt trình điều trị
- Nghiện rượu (uống rượu > 40 g/ngày đối với nam và > 20 g/ngày đối với nữ).
- Phụ nữ đang có thai.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đoàn hệ tiền cứu có can thiệp điều trị, không nhóm chứng.

2.2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Phòng khám Nội Nhiễm, bệnh viện Thành phố Thủ Đức từ 11/2017 – 12/2020.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

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

Trong đó:

- n: là cỡ mẫu tối thiểu cần cho nghiên cứu, đơn vị tính là người
- Z: giá trị phân phối chuẩn, với độ tin cậy 95% thì $Z_{1-\alpha/2}^2 = 1,96$
- α : Xác suất sai lầm loại I, $\alpha = 0,05$
- d: sai số cho phép (chọn d = 0,08, theo quy tắc xác định sai số biên được tác giả

Đỗ Văn Dũng đề xuất) [12].

- p là tỷ lệ ước tính, p = 0,77 là tỷ lệ đáp ứng XHG (đánh giá bằng phương pháp đo độ đàn hồi gan thoáng qua) của Elsharkawy năm 2017 ở BN VGCM điều trị bằng phác đồ SOF/LDV tại 12 tuần sau EOT [75].

Tính được cỡ mẫu: ≥ 107 bệnh nhân.

2.2.4. Biến số nghiên cứu

2.2.4.1. Các biến số lâm sàng

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

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

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

- Các triệu chứng cơ năng: chia thành các nhóm không có triệu chứng hoặc có các triệu chứng thường gặp như: chán ăn, mệt mỏi, mất ngủ, đau hạ sườn phải.

- Các triệu chứng thực thể: chia thành các nhóm không có triệu chứng hoặc có triệu chứng như vàng da/mắt, lách lớn.

* **Bệnh lý phối hợp:** bao gồm tăng huyết áp, đái tháo đường, béo phì.

- **Tăng huyết áp:** chẩn đoán theo Quyết định số 3192/QĐ-BYT ban hành ngày 31/08/2010 về “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp” [2]. Bệnh nhân được chẩn đoán là tăng huyết áp khi huyết áp tâm thu đo ở phòng khám là ≥ 140 mmHg và/ hoặc huyết áp tâm trương là ≥ 90 mmHg sau khi kiểm tra lặp lại.

- **Đái tháo đường:** chẩn đoán theo Quyết định số 5481/QĐ-BYT ban hành ngày 30/12/2020 về “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2” [7]. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường dựa vào 1 trong 4 tiêu chí sau đây:

a) Glucose huyết tương lúc đói ≥ 126 mg/dL (hay 7 mmol/L) hoặc:

b) Glucose huyết tương ở thời điểm sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp với 75g glucose bằng đường uống ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L)

c) HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Xét nghiệm HbA1c phải được thực hiện bằng phương pháp đã chuẩn hóa theo tiêu chuẩn quốc tế.

d) BN có triệu chứng kinh điển của tăng glucose huyết hoặc của cơn tăng glucose huyết cấp kèm mức glucose huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L).

Chẩn đoán xác định nếu có 2 kết quả trên ngưỡng chẩn đoán trong cùng 1 mẫu máu xét nghiệm hoặc ở 2 thời điểm khác nhau đối với tiêu chí a, b, hoặc c; riêng tiêu chí d: chỉ cần một lần xét nghiệm duy nhất.

- **Béo phì:** chẩn đoán theo phân độ béo phì của WHO với dân số Châu Á, Thái Bình Dương [233]. Bệnh nhân được chẩn đoán là béo phì khi chỉ số khối cơ thể (BMI) ≥ 25 .

* **Các biến chứng của xơ gan:** nghiên cứu của chúng tôi chia thành 4 nhóm biến chứng: tử vong, ung thư tế bào gan, bùng phát virus, mất bù gan (xuất huyết do vỡ tĩnh mạch thực quản, báng, bệnh não gan, hội chứng gan thận). Một loại biến chứng lặp lại ≥ 1 lần trên cùng bệnh nhân chúng tôi cũng chỉ xác định là một biến chứng.

* Định nghĩa một số biến chứng:

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

- **Ung thư tế bào gan:** xác định ung thư tế bào gan khi có giải phẫu bệnh hoặc có hình ảnh điển hình trên chụp cắt lớp vi tính hoặc trên cộng hưởng từ gan.

- **Tử vong:** liên quan đến gan.

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

* **Đánh giá chất lượng cuộc sống sau điều trị:** đánh giá bằng thang đo SF-36 bảng chuẩn hóa tiếng Việt đã được công bố và sử dụng rộng rãi.

2.2.4.2. Các biến số cận lâm sàng

Ngưỡng bình thường của các chỉ số huyết học, sinh hóa được áp dụng tại Bệnh viện Thành phố Thủ Đức dựa trên hướng dẫn quy trình kỹ thuật xét nghiệm chuyên ngành sinh hóa của Bộ Y tế năm 2014 [4].

* **Xét nghiệm máu thường quy:**

- Công thức máu: Bạch cầu giảm khi $< 4.000/\text{mm}^3$, Hb giảm khi $< 13 \text{ g/l}$ đối với nam, $< 12 \text{ g/l}$ đối với nữ; Tiểu cầu giảm khi $< 150 \times 10^9/\text{L}$.

- Creatinine máu tăng khi $> 106 \mu\text{mol/l}$ ($> 1,2 \text{ mg/L}$).

* **Xét nghiệm sinh hóa**

- AST (SGOT) tăng khi $> 37 \text{ U/L}$ (GHTBT của AST là $\leq 37 \text{ U/L}$).

- ALT (SGPT) tăng khi $> 40 \text{ U/L}$ (GHTBT của ALT $\leq 40 \text{ U/L}$).

- Bilirubin toàn phần tăng khi $> 1 \text{ mg/dL}$ (GHTBT từ 0,1 – 1 mg/dL).
- Albumin máu giảm khi $< 35 \text{ g/L}$ (GHTBT từ 35 - 52 g/l).
- INR kéo dài khi $> 1,27$ (bình thường là $\leq 1,27$).

*** Xét nghiệm HCV**

- HCV RNA: Định lượng, ngưỡng phát hiện $\geq 15 \text{ IU/ml}$ [8].

*** Định kiểu gen HCV:** dựa vào xét nghiệm HCV genotype, chỉ chọn 2 nhóm là kiểu gen 1 và kiểu gen 6.

*** Chỉ số Fibroscan:**

Chỉ số đánh giá XHG thông qua đo độ đàn hồi gan thoáng qua (Fibroscan). Là kết quả trung bình của tối thiểu 10 phép đo tại cùng một vị trí được thực hiện bởi cùng 1 đầu dò. Đơn vị tính: kPa.

*** Chẩn đoán hình ảnh**

- Siêu âm gan: theo dõi một số biến chứng của xơ gan: báng, ung thư tế bào gan, huyết khối.

Bảng 2.1. Biến số nghiên cứu

Tên biến số	Định nghĩa/ Cách đo	Giá trị	Loại biến
Biến số lâm sàng			
Tuổi	Lấy năm điều trị trừ cho năm sinh	Năm	Định lượng
Giới		Nam, nữ	Định tính
BMI	Cân nặng/(chiều cao) ²	Kg/m ²	Định tính
Dấu hiệu bệnh lý gan mạn	Vàng da, sao mạch, phù, nữ hóa tuyến vú, lòng bàn tay son...	Có/ không	Định tính
TC tăng áp cửa	Lách to, báng, giãn tĩnh mạch thực quản, trĩ.	Có/ không	Định tính
Biến số cận lâm sàng			
Hemoglobin (Hb)	Đo bằng máy đếm tế bào máy tự động	g/dl	Định lượng
Tiểu cầu	Đo bằng máy đếm tế bào máy tự động	10 ⁹ /L	Định lượng
INR	Biểu thị thời gian đông máu, là		Định lượng

Tên biến số	Định nghĩa/ Cách đo	Giá trị	Loại biến
	tỷ số thời gian prothrombin bệnh/chứng x ISI. Trong đó ISI (international sensitive index) là chỉ số độ nhạy quốc tế của sinh phẩm thromboplastin sử dụng để làm xét nghiệm		
Prothrombin	Máy đông máu	(%)	Định lượng
Creatinin	Máy Cobas C6000	mg/dL	Định lượng
Bilirubin	Máy Cobas C6000	mg/dL	Định lượng
Albumin	Máy Cobas C6000	g/dL	Định lượng
AST, ALT	Máy Cobas C6000	U/L	Định lượng
Các biến số đáp ứng điều trị			
Độ đàn hồi của gan	Trung bình cộng của ít nhất 10 lần đo bằng máy siêu âm Fibroscan 502	kPa	Định lượng
Phân loại mức độ xơ hóa	Đo độ đàn hồi gan bằng máy siêu âm Fibroscan 502	F1, F2, F3, F4	Định tính
HCV RNA	Đo bằng máy PCR sử dụng Taqman probe	IU/ml	Định lượng
Kiểu gen HCV	Đo bằng máy PCR áp dụng phương pháp giải trình tự vùng NS5B	Kiểu gen 1, 6	Định tính
RVR	HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện vào thời điểm 4 tuần sau khởi đầu điều trị	Có/không	Định tính
SVR	HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện vào thời điểm 12 tuần sau EOT	Có/không	Định tính

2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.5.1. Chọn bệnh nhân

Lập hồ sơ ngoại trú theo dõi bệnh nhân VGCM thỏa tiêu chí chọn tại bệnh viện ghi nhận: tên, tuổi, giới, bệnh sử, tiền sử, xét nghiệm chức năng gan, siêu âm bụng, Fibroscan gan, xét nghiệm HCV RNA, HCV genotype, chỉ định phác đồ điều trị sofosbuvir 400mg phối hợp ledipasvir 90mg 12 tuần.

2.2.5.2. Khám lâm sàng

Tất cả bệnh nhân đều được đánh giá:

- Tiền căn: Đái tháo đường, dùng amiodarone, nhiễm HBV, nhiễm HIV, tiền căn điều trị HCV gồm phác đồ điều trị, kết quả điều trị.
- Đánh giá tổng trạng: cân nặng, chiều cao, BMI, huyết áp.
- Hội chứng suy tế bào gan: các dấu hiệu thường gặp như vàng da, vàng mắt, phù, lòng bàn tay son, sao mạch, nữ hóa tuyến vú.
- Hội chứng tăng áp tĩnh mạch cửa: phù chân, báng, giãn tĩnh mạch thực quản, lách to, giảm tiểu cầu.
- Khám thực thể: gồm các dấu hiệu hoặc triệu chứng hay gặp như lòng bàn tay son, lách lớn, phù, thiếu máu.

2.2.5.3. Cận lâm sàng

A. Các loại cận lâm sàng

Xét nghiệm sinh hóa, huyết học và vi sinh được thực hiện cùng một thời điểm khi bệnh nhân đến khám hoặc sáng hôm sau đối với bệnh nhân nhập viện tại các thời điểm: trước khi điều trị, thời điểm EOT và sau đó 12, 24 tuần.

Các xét nghiệm được thực hiện tại khoa Huyết Học, Sinh Hóa và khoa Vi Sinh, bệnh viện Thành phố Thủ Đức bao gồm:

- Xét nghiệm chức năng gan: công thức máu, AST, ALT, thời gian Prothrombin, Albumin, Bilirubin.
- Xét nghiệm khác: Glucose máu, Creatinin, HBsAg, antiHIV.
- Định lượng HCV RNA, chia ngưỡng theo Đồng thuận của Hiệp hội gan Châu Á – Thái Bình Dương [175].
- Định kiểu gen HCV
- Siêu âm gan: thực hiện tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Thành phố Thủ Đức bao gồm:
 - Siêu âm bụng: Đánh giá bờ gan, chiều cao gan, mật độ gan, báng, kích thước lách.
 - Đo độ hồi gan bằng máy Fibroscan 502.

B. Nguyên lý và cách tiến hành xét nghiệm

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

- Nguyên lý: dựa trên nguyên lý đếm số lượng tế bào máu tự động.

- Thực hiện trên hệ thống máy đếm tế bào tự động Celtec ES của Nihon Kochen (Nhật Bản). Các bước tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

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

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

*** Xét nghiệm HBsAg:**

Nguyên lý: kit thử chẩn đoán nhiễm HBV (HBsAg) là dụng cụ xét nghiệm sắc ký miễn dịch định tính bằng phương pháp dòng chảy 1 chiều để phát hiện sự có mặt của kháng nguyên virus viêm gan B trong huyết thanh hoặc huyết tương.

*** Xét nghiệm HIV**

Test nhanh HIV.

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

Nguyên lý và cách tiến hành xét nghiệm theo “Hướng dẫn quy trình kỹ thuật bệnh viện chuyên ngành Sinh hóa” của Bộ Y tế [4].

- Các xét nghiệm sinh hóa: Hoạt độ AST, ALT, albumin, bilirubin toàn phần thực hiện trên hệ thống máy Cobas 6000 của hãng Roche.

- AFP: Thực hiện trên hệ thống máy Cobas 6000 của hãng Roche.

Bảng 2.2. Tóm tắt phương pháp/nguyên lý xét nghiệm và giới hạn bình thường

Xét nghiệm	Phương pháp/Nguyên lý	Giới hạn bình thường
AST (U/L)	Phương pháp động học enzyme	≤ 37
ALT (U/L)		≤ 40
Albumin (g/L)	Phương pháp so màu	35 - 52
Bilirubin TP (mg/dL)	Phương pháp so màu	≤ 1
Creatinin (mg/dL)	Phương pháp Jaffe (đo điểm đầu điểm cuối)	Nam: 0,6 – 1,2
		Nữ: 0,5 – 1,1
Hemoglobin	Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng hệ thống tự động	120 - 160 g/L
Số lượng tiểu cầu	Đếm tiểu cầu bằng phương pháp trở kháng	$150 - 450 \times 10^9/L.$
Định lượng HCV RNA	Đo bằng máy PCR	Không phát hiện

*** Định lượng HCV RNA**

Định lượng HCV RNA bằng phương pháp định lượng HCV RNA real-time PCR sử dụng Taqman probe.

Nguyên lý: Phương pháp dựa sự phiên mã ngược bộ gen RNA của HCV thành cDNA bằng môi ngẫu nhiên rồi sau đó sử dụng PCR để khuếch đại một đoạn đặc hiệu dài khoảng 240bp trên vùng 5'NC của HCV-cDNA. Trong khi chạy PCR, một khi có sản phẩm khuếch đại đặc hiệu xuất hiện trong ống PCR thì taqman probe đặc hiệu với trình tự đích sẽ bắt cặp vào sản phẩm khuếch đại và sẽ bị thủy giải bởi enzyme taq polymerase (nhờ hoạt tính 5'- 3' exonuclease) khi tổng hợp sợi bổ sung ở giai đoạn kéo dài. Sự thủy giải taqman probe sẽ làm tách rời chất phát huỳnh

quang (fluorophore) FAM ở đầu 5' khỏi chất hấp phụ huỳnh quang (quencher) ở đầu 3' của probe, nhờ vậy ống phản ứng sẽ phát huỳnh quang khi bị chiếu tia cực tím hay laser và sự phát huỳnh quang này sẽ được ghi nhận bởi đầu đọc real-time của máy. Mẫu thử chứa nhiều bản đích ban đầu sẽ có chu kỳ ngưỡng (Ct = chu kỳ mà đầu đọc realtime của máy bắt đầu ghi nhận được có tín hiệu huỳnh quang trong ống phản ứng) phát hiện sớm hơn là mẫu thử có ít bản đích. Dựa vào các số lượng bản sao DNA của HCV chuẩn và chu kỳ ngưỡng của các mẫu chuẩn, chúng ta sẽ biết được số lượng bản sao HCV-cDNA ban đầu của mẫu thử dựa vào chu kỳ ngưỡng của các mẫu thử. RNA chứng nội tại sử dụng cùng môi trường cho sản phẩm PCR có trình tự khác biệt trình tự đích được cung cấp kèm theo để người sử dụng có thể chứng minh hệ thống tách chiết là hiệu quả đồng thời chứng minh mẫu không bị ức chế bằng cách cho vào mẫu thử để cùng được tách chiết RNA với mẫu thử. Nhờ trong real-time PCR mix có thêm dò taqman đặc hiệu với sản phẩm PCR của chứng nội tại và sử dụng chất phát huỳnh quang HEX hoàn toàn khác biệt kênh với dò taqman của sản phẩm PCR đích nên người dùng hoàn toàn có thể phát hiện sự xuất hiện sản phẩm khuếch đại của chứng nội tại.

*** Xét nghiệm kiểu gen HCV RNA genotype:**

Xét nghiệm HCV RNA genotype theo khuyến nghị của Bộ Y tế [3].

Nguyên lý: Dựa trên nguyên lý của kỹ thuật giải trình tự nucleotide trên gen NS5B của virus viêm gan C.

*** Chỉ số FIB-4 (Fibrosis -4)** được tính dựa trên công thức [5]:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Tuổi (năm)} \times \text{ALT (U/L)}}{\text{Tiểu cầu (G/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

2.2.5.4. Thực hiện đo độ đàn hồi gan bằng máy Fibroscan



Hình 2.1. Máy đo độ đàn hồi gan Fibroscan 502

Bệnh nhân được đo độ đàn hồi gan tại Bệnh viện Thành phố Thủ Đức bằng máy Fibroscan 502. Sử dụng đầu dò M.

Quy trình thực hiện đo độ đàn hồi gan bằng máy Fibroscan theo quy trình như sau

Bước 1: Đánh giá bệnh nhân trước khi đo

Bệnh nhân sẽ được phỏng vấn và thỏa các tiêu chí sau

- Không ăn trước khi thực hiện đo 3 giờ
- Không có máy khử rung và máy tạo nhịp
- Không đang mang thai
- Không có các vết thương ngay vị trí đo

Những bệnh nhân không thỏa các tiêu chí sẽ ngưng đo và hẹn lại. Nếu thỏa các tiêu chí sẽ được hẹn đo.

Bước 2: Khởi động máy

Khi máy được kết nối với nguồn điện, bấm và giữ nút Standby ở góc trái phía trên của màn hình đến khi nghe tiếng Beep thì thả tay, máy sẽ tự động tải chương trình. Khi máy khởi động xong sẽ xuất hiện màn hình làm việc.

Bước 3: Kiểm tra vị trí bệnh nhân

- Phép đo được thực hiện tại thùy gan phải giữa các xương sườn
- Bệnh nhân nằm ngửa, tay phải đặt sau đầu
- Kiểm tra khảo sát gồm 10 lần đo liên tục tại cùng một vị trí.

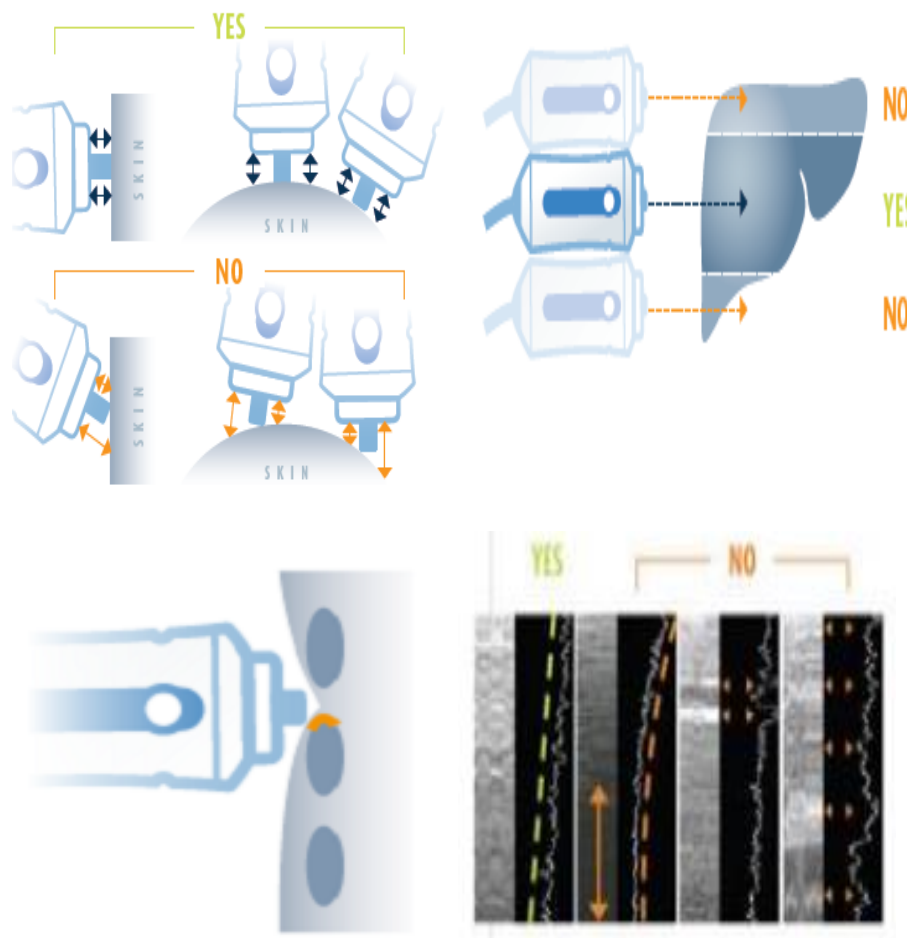
Bước 4: Kiểm tra vị trí của người thực hiện

Người thực hiện ngồi trên ghế hướng mặt về bệnh nhân và màn hình thiết bị

- Cánh tay phải cầm đầu dò và cùi chỏ chống lên giường để cố định tay
- Tất cả trọng lượng của đầu dò nên để bên tay phải
- Tay trái cầm ở đuôi đầu dò hướng vào bệnh nhân sao cho hướng đi vào đúng vị trí và thẳng góc.

Bước 5: Đặt đầu dò

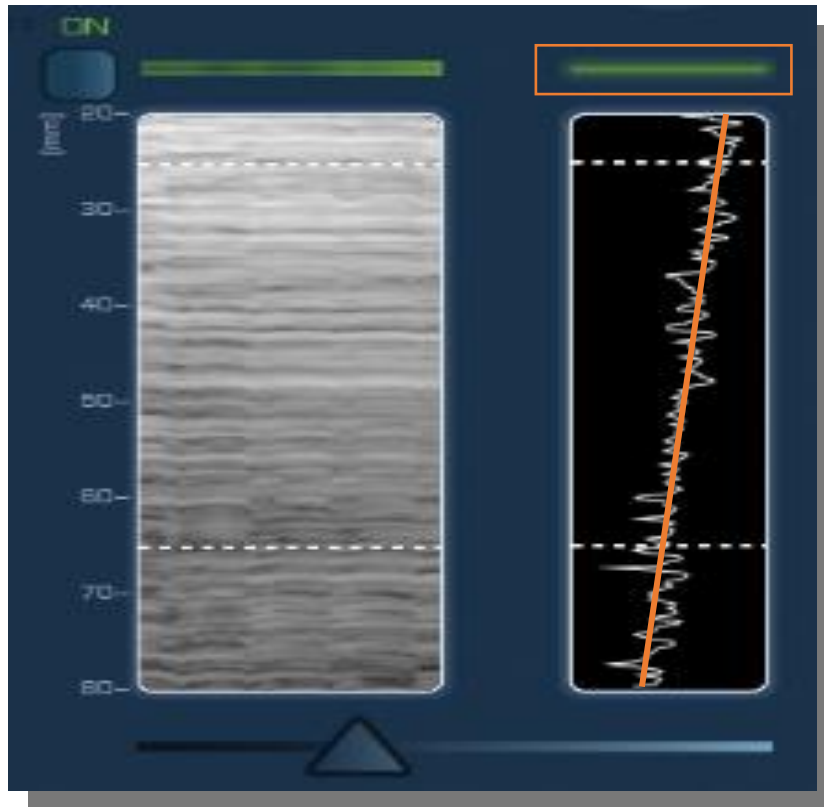
Vị trí đặt đầu dò phải thẳng góc với da



Hình 2.2. Vị trí đặt đầu dò trong đo đàn hồi gan

Vị trí đầu dò thích hợp để thực hiện phép đo

- Liver target tool trên A mode và TM mode sáng, có màu xanh.
- TM mode đồng nhất từ trên xuống dưới.
- A mode tuyến tính.



Hình 2.3. Hình ảnh kết quả độ đàn hồi gan thu được đạt tiêu chuẩn

Bước 6: Tắt máy

Ấn và giữ nút Standby đến khi nghe tiếng beep thì thả ra để tắt máy.

Bước 7: Diễn giải kết quả

Đánh giá độ đàn hồi gan bằng máy Fibroscan 502. Kết quả đo được tính theo đơn vị kilopascal (kPa). Phân mức độ xơ hóa dựa vào thang điểm: F0: 1-5kPa, F1: 5-7kPa, F2: 7,1-9,5kPa, F3: 9,6-12,5kPa, F4: >12,5kPa [5].

Kỹ thuật viên đo sẽ bấm nút thăm dò ở đầu dò để thu giá trị đo. Phần mềm xác định xem mỗi phép đo có thành công hay không. Nếu đầu dò chụp không thành công, máy sẽ không hiển thị số đo. Theo khuyến cáo của nhà sản xuất, giá trị đo sẽ là trung bình cộng ít nhất 10 lần đo thành công [84]. Độ tin cậy của kết quả độ đàn

hồi gan phụ thuộc vào 2 thông số quan trọng: (1) IQR (interquartile rate), phản ánh sự dao động giữa các giá trị đo, đạt khi không vượt quá 30% giá trị trung bình và (2) Tỷ lệ số lần đo thành công (số lần đo thành công/tổng số lần đo được) phải đạt ít nhất là 60% [114].

2.2.5.5. Phác đồ điều trị

Bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị bằng phác đồ sofosbuvir phối hợp ledipasvir trong vòng 12 tuần.

2.2.5.6. Đánh giá đáp ứng điều trị

Đánh giá định kỳ: Đánh giá đáp ứng điều trị qua các yếu tố bao gồm triệu chứng lâm sàng (mệt mỏi, chán ăn, tiêu chảy, mất ngủ, đau tức hạ sườn phải, vàng da/mắt, phù, báng, xuất huyết tiêu hóa, lách to), sinh hóa (AST, ALT, albumin, bilirubin toàn phần), HCV RNA tại tuần 4 sau khởi đầu điều trị, tuần 12 và 24 sau EOT. Siêu âm gan (ghi nhận các biến chứng như báng, u gan, huyết khối tĩnh mạch cửa) và đo độ đàn hồi gan bằng Fibroscan mỗi 12 tuần.

Đánh giá không định kỳ: bao gồm các tác dụng phụ của SOF/LDV và những bệnh nhân nhập viện không theo định kỳ đã hẹn vì các biến chứng cấp của xơ gan (chỉ ghi nhận loại biến cố và thời gian xảy ra biến cố).

Đáp ứng theo các triệu chứng lâm sàng

- Các triệu chứng cơ năng và thực thể
- Đánh giá sự thay đổi tỷ lệ một số triệu chứng trước và sau điều trị.

Đáp ứng sinh hóa

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

- Đánh giá sự thay đổi giá trị của các chỉ điểm theo thời gian điều trị
- Tỷ lệ bình thường hóa AST, ALT và sự thay đổi tỷ lệ bệnh nhân bị giảm albumin và tăng bilirubin toàn phần huyết thanh theo thời gian điều trị.

Đáp ứng về virus

Dựa theo hướng dẫn xét nghiệm virus viêm gan C của Bộ Y tế [6]. Đánh giá tải lượng virus trên hay dưới ngưỡng khuyến cáo tại tuần thứ 4 sau bắt đầu điều trị, tuần 12 sau khi EOT. Các tiêu chuẩn về đáp ứng điều trị:

- Đáp ứng virus nhanh (RVR): HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện vào tuần 4 sau khởi đầu điều trị.

- Đáp ứng virus bền vững (SVR): HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện vào 12 tuần sau ngưng điều trị.

Đáp ứng điều trị XHG

- Đáp ứng điều trị theo Fibroscan: được xem là đáp ứng khi giảm ≥ 1 bậc theo gợi ý của Huang R và cs (2020) [103].

- Đáp ứng điều trị theo chỉ số FIB-4: theo gợi ý của Ghoneim và cs (2020) thì đáp ứng điều trị tính theo chỉ số FIB-4 khi [90]:

+ Giảm điểm FIB-4 từ $> 3,25$ ban đầu xuống $\leq 3,25$

+ Nếu điểm FIB-4 ban đầu nằm trong khoảng 1,45 - 3,25 và sau điều trị giảm xuống $< 1,45$ thì xem là đáp ứng điều trị.

+ Nếu điểm FIB-4 ban đầu nằm trong khoảng 1,45 - 3,25 và sau điều trị không giảm xuống $< 1,45$ thì cần đánh giá bằng cách kết hợp thêm Fibroscan. Nếu bậc xơ hóa được đánh giá bằng Fibroscan giảm 1 bậc trở lên thì xem như là có đáp ứng [8].

2.2.6. Phương pháp nhập và phân tích số liệu

Các thông số nghiên cứu được thu thập, ghi chép vào tờ điều trị bệnh nhân đã lập sẵn và được lưu trữ trên máy tính. Số liệu được nhập và máy tính thông qua phần mềm Excel và xử lý bằng phần mềm STATA phiên bản 14.

Các phương pháp thống kê:

- Các biến liên tục có phân phối chuẩn được diễn tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn ($X \pm SD$), so sánh 2 giá trị trung bình bằng phép kiểm t-test. Đối với biến có phân phối không chuẩn biểu thị bằng trung vị và tứ phân vị, so sánh 2 trung vị bằng kiểm định phi tham số Wilcoxon (của 2 nhóm độc lập hoặc bắt cặp).

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

- Đáp ứng XHG là biến nhị giá được tính toán dựa trên 2 biến số là FIB-4 và điểm Fibroscan.

- Sử dụng mô hình hồi quy logistic để xác định các yếu tố có liên quan đến điều trị XHG.

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

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề tài đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện thành phố Thủ Đức cho phép thực hiện.

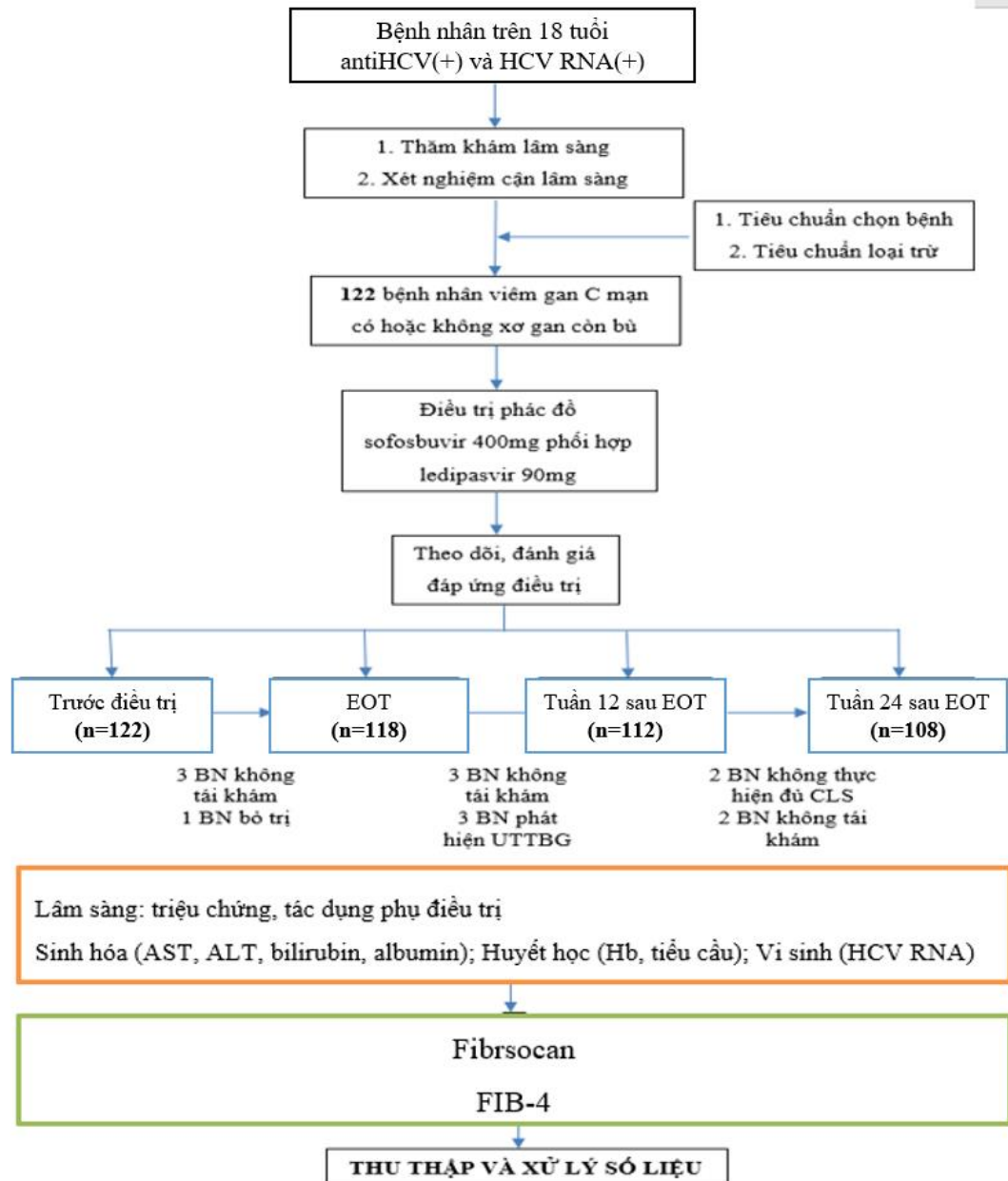
Đối tượng được chọn vào nghiên cứu sẽ được cung cấp đầy đủ thông tin nghiên cứu và tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu.

Các xét nghiệm liên quan đến đề tài là những xét nghiệm thường quy đang được sử dụng trên thế giới và tại Việt Nam để phát hiện, chẩn đoán và tiên lượng bệnh. Xét nghiệm đo Fibroscan tại Bệnh viện Thành phố Thủ Đức hoàn toàn miễn phí (do người nghiên cứu chi trả).

Phác đồ SOF/LDV nằm trong hướng dẫn chẩn đoán và điều trị VGCM của Bộ Y tế, tác dụng phụ rất ít và nhẹ, không gây nguy hại cho bệnh nhân.

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

2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Ngừng điều trị khi:

- ALT tăng > 10 lần ở tuần thứ 4 điều trị.
- ALT tăng dưới 10 lần ở tuần thứ 4 điều trị nhưng kèm theo bất kỳ tình trạng: suy nhược, buồn nôn, nôn, hội chứng não gan, ứ mật có tăng Bilirubin (Bilirubin TP > 3 mg/dL hoặc Bilirubin TT: > 1,5 mg/dL) và/hoặc tăng phosphatase kiềm có ý nghĩa.
- ALT tăng dưới 10 lần ở tuần thứ 4 điều trị và không giảm ở tuần thứ 6 và tuần thứ 8 điều trị: xem xét ngưng điều trị sau khi đã loại trừ tăng ALT do các nguyên nhân khác.

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ tiến hành nghiên cứu

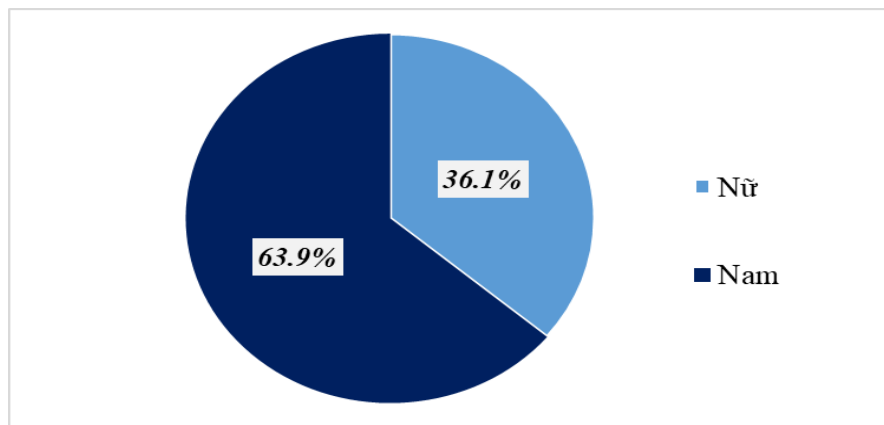
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, từ tháng 11 năm 2017 đến tháng 12 năm 2020, có 108 bệnh nhân VGCM hội đủ các tiêu chuẩn chọn bệnh được đưa vào nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

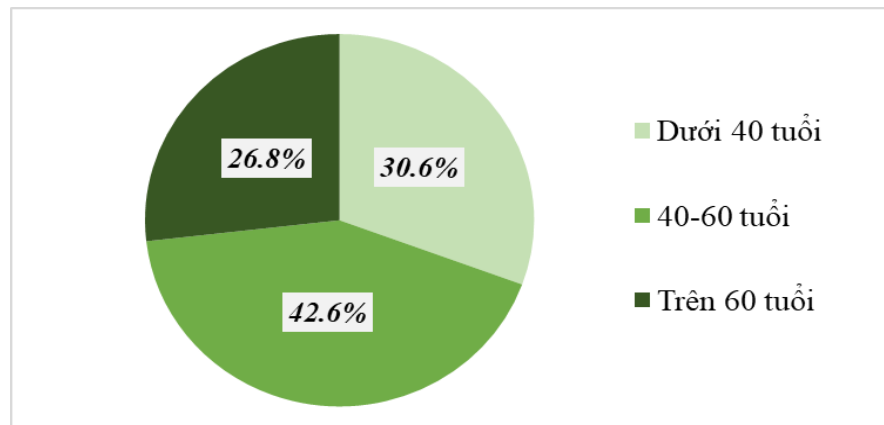
3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới tính của bệnh nhân nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính của bệnh nhân (n=108)

Số lượng bệnh nhân nam và nữ trong nghiên cứu lần lượt là 69 và 39. Tỷ lệ nam giới (63,9%) cao hơn gần 2 lần so với nữ giới (36,1%).



Biểu đồ 3.2. Phân bố nhóm tuổi của bệnh nhân (n=108)

Trên 65% bệnh nhân có độ tuổi từ 40 tuổi trở lên, trong đó nhóm từ 40-60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 42,6% (n=46). Tuổi trung bình của bệnh nhân là $50,2 \pm 13,7$ tuổi. Tuổi nhỏ nhất là 25 tuổi và lớn nhất là 82 tuổi.

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

3.1.2.1. Các triệu chứng lâm sàng trước điều trị

Bảng 3.1. Các triệu chứng lâm sàng trước điều trị (n=108)

Triệu chứng	Có	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Mệt mỏi	65	60,2
Chán ăn	49	45,4
Mất ngủ	36	33,3
Đau hạ sườn phải	6	5,6
Gan to	7	6,5
Lách to	6	5,6
Khác	4	3,7

Triệu chứng cơ năng thường gặp là mệt mỏi (60,2%), chán ăn (45,4%), mất ngủ (33,3%).

3.1.2.2. Các bệnh lý phối hợp

Bảng 3.2. Các bệnh lý phối hợp (n=108)

Bệnh lý kèm theo	Có	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tăng huyết áp	13	12,0
Đái tháo đường	13	12,0
Đồng nhiễm HIV	8	7,4
Béo phì	11	10,2
Đồng nhiễm HBV	5	4,6
Bệnh lý khác	6	5,6

Có 11 bệnh nhân béo phì (10,2%), 13 bệnh nhân có bệnh nền kèm tăng huyết áp (12%), 13 bệnh nhân kèm đái tháo đường type 2 (12%) và 6 kèm theo bệnh khác (5,6%). Tỷ lệ đồng nhiễm HIV chiếm 7,4% và có 4,6% bệnh nhân đồng nhiễm HBV.

3.1.3. Đặc điểm huyết học, sinh hóa và virus trước điều trị

3.1.3.1. Đặc điểm huyết học, sinh hóa trước điều trị

Bảng 3.3. Một số đặc điểm huyết học, sinh hóa trước điều trị

Chỉ điểm	Trung bình	Giá trị bất thường * n (%)
Hb (g/dL)	13,7 ± 1,6	22 (20,4)
Tiểu cầu ($10^9/L$)	193,1 ± 67,7	12 (11,1)
Albumin (g/dL)	4,33 ± 0,43	5 (4,6)
Bilirubin (g/dL)	0,69 ± 0,32	11 (10,2)

(*): Hb giảm, tiểu cầu giảm, albumin giảm, bilirubin tăng

Chưa có sự thay đổi bất thường về giá trị trung bình của Hb, tiểu cầu, albumin và bilirubin trên đối tượng nghiên cứu.

Tiểu cầu giảm dưới $150.000/mm^3$ chiếm 11,1%. Hemoglobin máu giảm chiếm tỷ lệ 14,8%. Albumin huyết thanh giảm ($<3,5$ g/dL) ở 6 bệnh nhân, tỷ lệ là 5,6%. Bilirubin toàn phần tăng ($>1,0$ g/dL) ở 11 bệnh nhân, tỷ lệ là 10,2%.

3.1.3.2. Hoạt độ AST và ALT trước điều trị

Bảng 3.4. Hoạt độ AST và ALT tại thời điểm trước điều trị

Biến số	Trung vị	Tứ phân vị	Giá trị bất thường * n (%)
AST trước điều trị	51	35,5 - 76,5	25 (23,2)
ALT trước điều trị	63	38 - 102,5	45 (41,7)

Hoạt độ AST có phân phối không chuẩn, giá trị trung vị của AST trước điều trị là 51 U/L (khoảng tứ phân vị: 35,5 – 76,5 U/L). Tương tự với AST, ALT cũng có phân phối không chuẩn, giá trị trung vị của ALT cao hơn, là 63 U/L (khoảng tứ phân vị: 38 – 102,5 U/L).

3.1.3.3. Đặc điểm virus trước điều trị

Bảng 3.5. Đặc điểm virus trước điều trị (n=108)

Đặc điểm HCV		Giá trị n (%)
Tải lượng	Trung vị	3,3
	Tứ phân vị $\times 10^5$ IU/ml	(0,99 – 12,9)
Phân nhóm HCV RNA	$\geq 4 \times 10^5$ IU/ml	10 (9,3)
	$< 4 \times 10^5$ IU/ml	98 (90,7)
Kiểu gen	1	47 (43,5)
	1A	24 (22,2)
	1B	20 (18,5)
	1D	1 (0,9)
	1E	1 (0,9)
	1I	1 (0,9)
	6	61 (56,5)
	6A	28 (25,9)
	6B	1 (0,9)
	6E	21 (19,4)
	6H	3 (2,8)
	6K	7 (6,5)
	6L	1 (0,9)

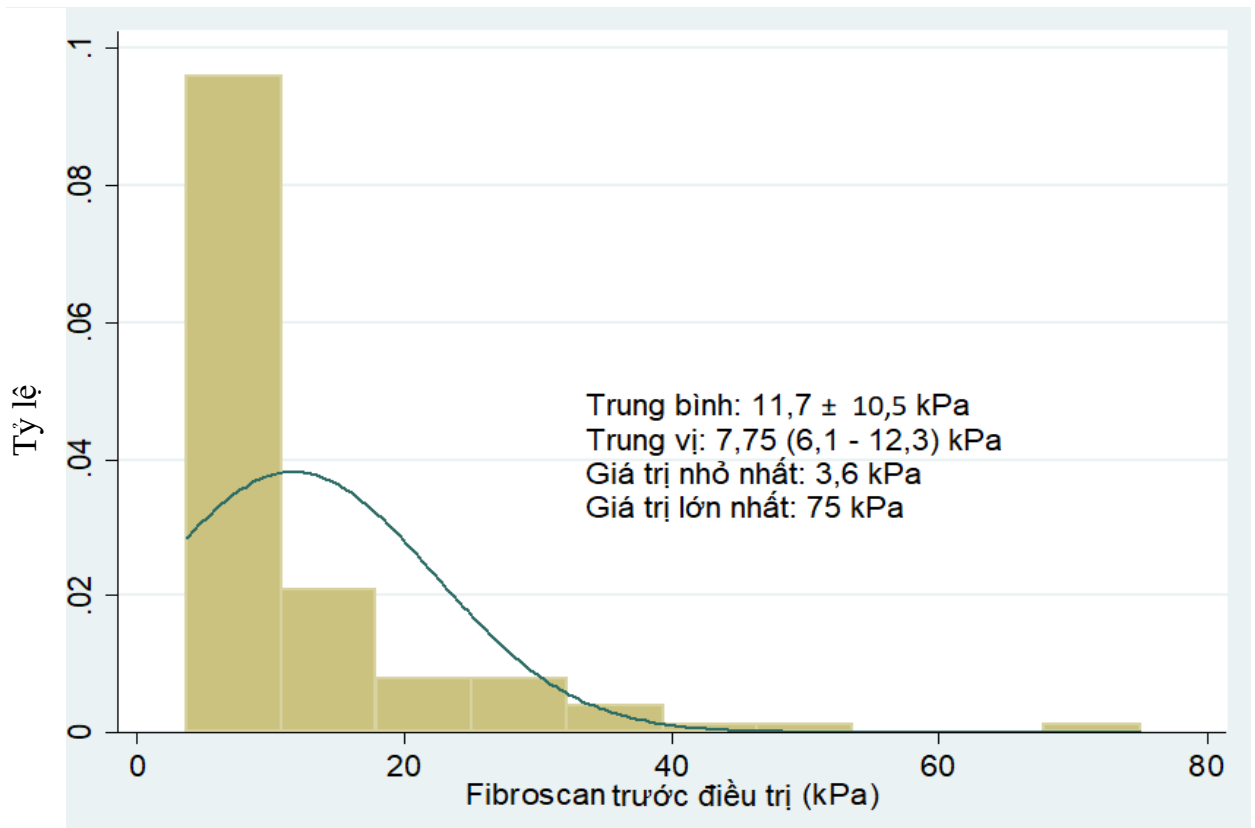
Tải lượng HCV RNA có phân phối không chuẩn, thường gặp là những bệnh nhân có tải lượng virus dưới 4×10^5 IU/ml. Giá trị trung vị của tải lượng virus là 3,3 x 10^5 IU/ml (khoảng tứ phân vị là 0,99 – 12,9 x 10^5 IU/ml).

Ghi nhận 10 bệnh nhân có tải lượng HCV RNA cao ($\geq 4 \times 10^5$ IU/ml), chiếm 9,3% và 98 bệnh nhân (90,7%) có mức tải lượng HCV RNA thấp.

Tỷ lệ bệnh nhân VGCM kiểu gen 6 (56,5%) cao hơn kiểu gen 1 (43,5%). Đối với kiểu gen 1, thì kiểu gen 1A và 1B chiếm ưu thế (với 22,2% và 18,5%). Đối với kiểu gen 6, thì kiểu gen 6A và 6E chiếm ưu thế (tỷ lệ là 25,9% và 19,4%).

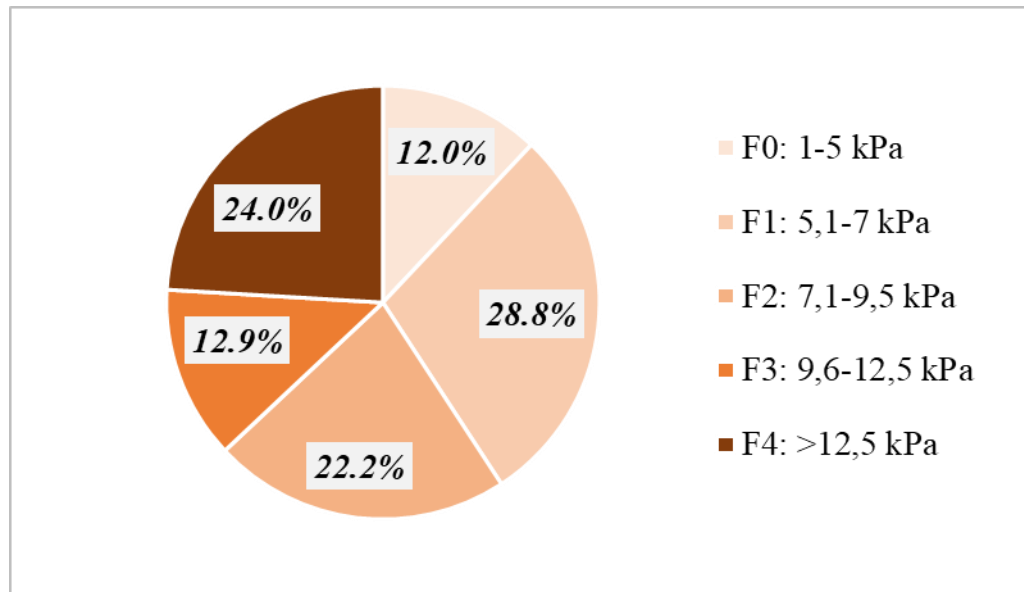
3.1.4. Đặc điểm xơ hóa gan trước điều trị

3.1.4.1. Đặc điểm xơ hóa gan đo bằng Fibroscan



Biểu đồ 3.3. Giá trị Fibroscan trước điều trị (n=108)

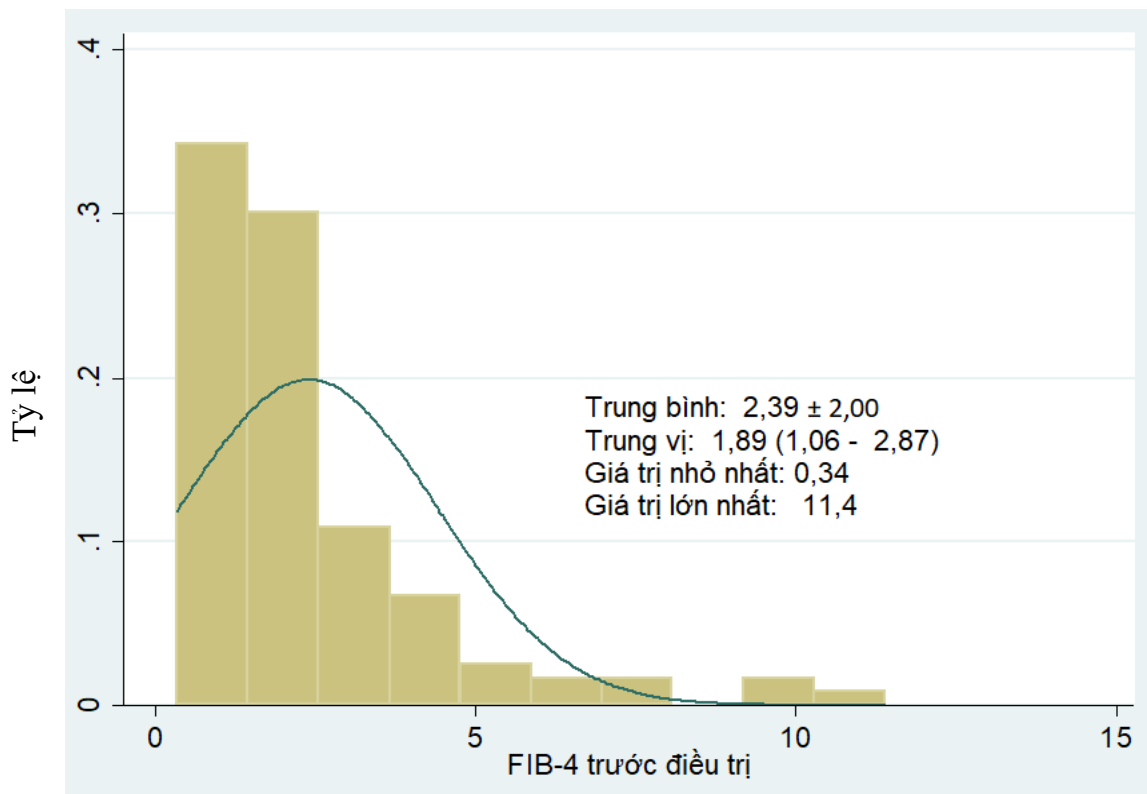
Giá trị Fibroscan ở bệnh nhân có phân phối không chuẩn, với trung vị là 7,7 kPa (khoảng tứ phân vị: 6,1-12,3 kPa) và giá trị trung bình là 11,7 ± 10,5 kPa.



Biểu đồ 3.4. Mức độ XHG đo bằng Fibroscan trước điều trị (n=108)

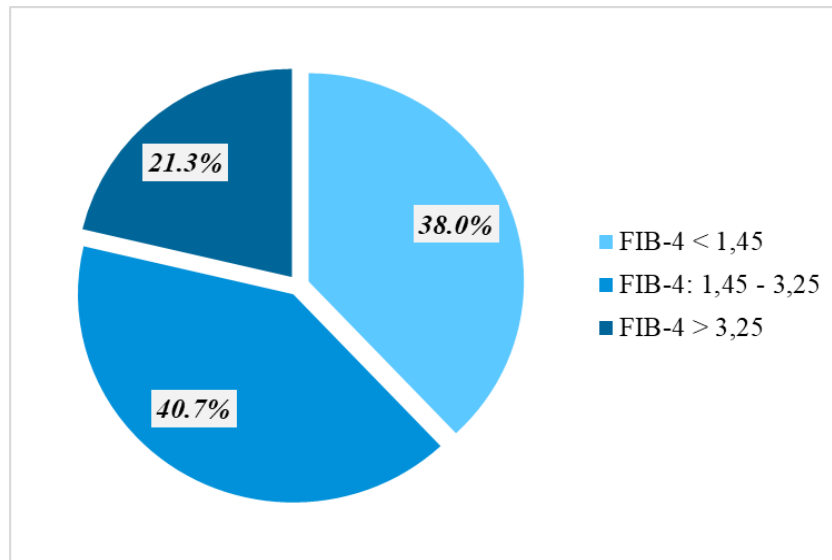
Tỷ lệ bệnh nhân có độ XHG ≥ 2 chiếm 59,1% (n=64).

3.1.4.2. Đặc điểm xơ hóa gan theo chỉ số FIB-4



Biểu đồ 3.5. Chỉ số FIB-4 trước điều trị (n=108)

Chỉ số FIB-4 ở bệnh nhân có phân phối không chuẩn với giá trị trung vị là 1,89 (khoảng tứ phân vị: 1,06 – 2,87).



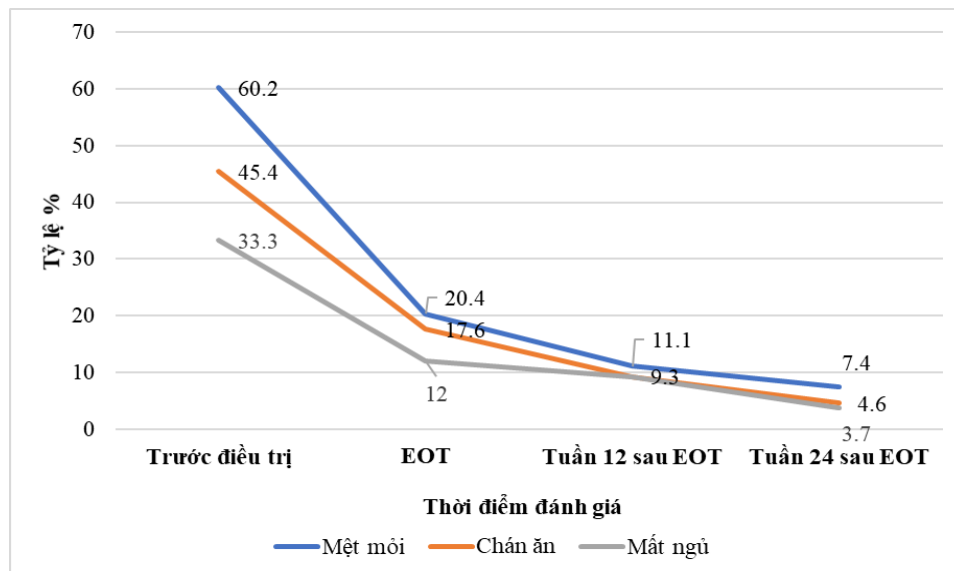
Biểu đồ 3.6. Phân nhóm XHG theo chỉ số FIB-4 trước điều trị (n=108)

- Có 85 bệnh nhân có giá trị FIB-4 $\geq 1,45$ (chiếm tỷ lệ 62%), trong đó FIB-4 > 3,25 có 23 bệnh nhân (tỷ lệ 21,3%).

3.2. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG LÂM SÀNG, HUYẾT HỌC, SINH HÓA VÀ VIRUS Ở BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU SAU ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Đáp ứng lâm sàng sau điều trị

3.2.1.1. Đáp ứng các triệu chứng lâm sàng



Biểu đồ 3.7. Đáp ứng các triệu chứng lâm sàng sau điều trị

Có sự cải thiện đáng kể các triệu chứng cơ năng theo thời gian so với ban đầu. tuần 24 sau EOT, mệt mỏi giảm còn 7,4% so với 60,2% ($p < 0,0001$), chán ăn giảm còn 4,6% so với 45,4% ($p < 0,0001$) và mất ngủ giảm còn 3,7% so với 33,3% ($p < 0,0001$).

Các triệu chứng giảm nhiều nhất vào thời điểm EOT.

3.2.1.2. Các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị

Bảng 3.6. Một số tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị (n=108)

Biến cố	Tần số	Tỷ lệ %
Chóng mặt	20	18,5
Buồn nôn	3	2,8
Chán ăn	3	2,8
Sốt	2	1,8
Đau đầu	15	13,9
Khác (tiêu chảy...)	1	0,9

Hai tác dụng phụ hay gặp nhất là chóng mặt (18,5%), đau đầu (13,9%). Các tác dụng phụ ít gặp hơn như: buồn nôn, chán ăn, sốt. Đa số đều các biến cố nhẹ và kiểm soát tốt. Không có biến cố nào dẫn đến ngưng điều trị.

3.2.1.3. Đánh giá chất lượng cuộc sống

Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân viêm gan virus. Sử dụng bộ câu hỏi SF-36 được phát triển bởi nhóm nghiên cứu y tế (Medical Outcomes Study-MOS) thuộc tập đoàn RAND.

Bảng 3.7. Điểm chất lượng cuộc sống khía cạnh sức khỏe thể chất

Khía cạnh	Trước điều trị	Tuần 24 sau EOT	p
Hoạt động thể chất	50,9 ± 18,9	79,3 ± 19,0	<0,001
Hạn chế do thể chất	46,6 ± 22,2	66,1 ± 19,7	<0,001
Đánh giá đau	62,17 ± 20,9	66,3 ± 19,0	0,008
Sức khỏe chung	48,0 ± 7,1	64,2 ± 14,3	<0,001
Sức khỏe thể chất chung	51,9 ± 8,8	66,5 ± 9,0	<0,001

Kiểm định T-test bất cặp

Sau điều trị tất cả các tiêu chí CLCS khía cạnh thể chất đều tăng lên có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (p<0,05).

Bảng 3.8. Điểm chất lượng cuộc sống khía cạnh sức khỏe tinh thần

Khía cạnh	Trước điều trị	Tuần 24 sau EOT	p
Hạn chế do tinh thần	47,3 ± 15,3	79,3 ± 19,0	<0,001
Sinh lực	55,0 ± 17,8	66,1 ± 19,7	0,006
Trạng thái tâm lý	54,3 ± 18,5	66,3 ± 19,0	0,001
Chức năng xã hội	50,6 ± 16,9	74,2 ± 14,3	<0,001
Sức khỏe tinh thần chung	51,8 ± 9,2	66,0 ± 9,0	<0,001

Kiểm định T-test bất cặp

Tại thời điểm tuần 24 sau EOT, CLCS các khía cạnh sức khỏe tinh thần đều tăng lên có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.9. Điểm chất lượng cuộc sống chung

Khía cạnh	Trước điều trị	Tuần 24 sau EOT	p
Sức khỏe thể chất	51,9 ± 8,8	66,5 ± 9,0	<0,001
Sức khỏe tinh thần	51,8 ± 9,2	66,0 ± 9,0	<0,001
Chất lượng cuộc sống chung	51,8 ± 6,5	66,2 ± 5,9	<0,001

Kiểm định T-test bất cặp

Sau điều trị, điểm CLCS theo thang đo SF-36 tăng lên có ý nghĩa thống kê với 66,2 ($p < 0,05$).

3.2.2. Đáp ứng theo hoạt độ AST và ALT

3.2.2.1. Đáp ứng theo hoạt độ AST

Bảng 3.10. Đáp ứng theo hoạt độ AST sau điều trị

Thời điểm	Trung bình	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	Giá trị p	Giá trị p	Giá trị p
Ban đầu	63,8 ± 40,7	51 (35,5 - 76,5)	Nhóm gốc	<0,001 ^b	<0,001 ^b
EOT	27,8 ± 11,2	25 (21 - 31)	<0,001 ^b	Nhóm gốc	0,361 ^b
Tuần 12 sau EOT	29,0 ± 17,1	25 (20,5 - 31)	<0,001 ^b	0,361 ^b	Nhóm gốc
Tuần 24 sau EOT	27,3 ± 11,8	24 (20 - 31)	<0,001 ^b	0,643 ^b	0,279 ^b

^bKiểm định T-test một mẫu

Hoạt độ AST giảm nhanh tại thời điểm EOT và duy trì ổn định ở mức giới hạn bình thường tại các thời điểm sau EOT. Có sự khác biệt về giá trị AST giữa các thời điểm sau điều trị so với ban đầu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.2.2. Đáp ứng theo hoạt độ ALT

Bảng 3.11. Đáp ứng theo hoạt độ ALT sau điều trị

Thời điểm	Trung bình	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	Giá trị p	Giá trị p	Giá trị p
Ban đầu	77,1 ± 48,4	63 (38 - 102,5)	Nhóm gốc	<0,001 ^b	<0,001 ^b
EOT	28,4 ± 17,2	24 (18 - 31,5)	<0,001 ^b	Nhóm gốc	0,354 ^b
Tuần 12 sau EOT	29,8 ± 26,0	22 (16,5 - 31)	<0,001 ^b	0,354 ^b	Nhóm gốc
Tuần 24 sau EOT	28,0 ± 19,1	21,5 (17 - 31)	<0,001 ^b	0,762 ^b	0,346 ^b

^bKiểm định T-test một mẫu

Hoạt độ ALT giảm nhanh tại thời điểm EOT, sau đó duy trì ổn định ở mức bình thường đến thời điểm tuần 24 sau EOT. Giá trị trung vị hoạt độ ALT tại các thời điểm theo dõi giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p < 0,001$).

3.2.3. Đáp ứng các chỉ số huyết học, sinh hóa sau điều trị

Bảng 3.12. Đáp ứng các chỉ số huyết học, sinh hóa (n=108)

Chỉ số	Trước điều trị	EOT	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
Tiểu cầu ($10^3 / \mu\text{L}$)	$193,1 \pm 67,7$	$197,9 \pm 57,3$	$199,3 \pm 59,1$	$196,5 \pm 56,6$
Giá trị p	Nhóm gốc	0,195 ^b	0,197 ^b	0,473 ^b
	0,195 ^b	Nhóm gốc	0,638 ^b	0,638 ^b
	0,197 ^b	0,638 ^b	Nhóm gốc	0,347 ^b
Albumin (g/dL)	$4,33 \pm 0,43$	$4,41 \pm 0,38$	$4,52 \pm 0,34$	$4,53 \pm 0,38$
Giá trị p	Nhóm gốc	<0,001 ^b	<0,001 ^b	<0,001 ^b
	<0,001 ^b	Nhóm gốc	<0,001 ^b	<0,001 ^b
	<0,001 ^b	<0,001 ^b	Nhóm gốc	0,759 ^b
Bilirubin (g/dL)	$0,69 \pm 0,32$	$0,67 \pm 0,33$	$0,66 \pm 0,28$	$0,66 \pm 0,26$
Giá trị p	Nhóm gốc	0,365 ^b	0,203 ^b	0,162 ^b
	0,365 ^b	Nhóm gốc	0,632 ^b	0,571 ^b
	0,203 ^b	0,632 ^b	Nhóm gốc	0,835 ^b

^b Kiểm định T-test một mẫu

Không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu tại các thời điểm theo dõi so với trước điều trị ($p > 0,05$).

Có sự tăng dần nồng độ albumin tại các thời điểm EOT, tuần 12 sau EOT, tuần 24 sau EOT so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Nồng độ Bilirubin toàn phần nằm trong giới hạn bình thường và không có sự thay đổi tại các thời điểm sau điều trị so với ban đầu ($p < 0,05$).

3.2.4. Đáp ứng virus sau điều trị

Bảng 3.13. Đáp ứng tải lượng HCV RNA sau điều trị (n=108)

Nội dung	Tuần thứ 4 điều trị	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
Tải lượng HCV RNA dưới ngưỡng	105 (97,2%)	107 (99,1%)	106 (98,1%)

Tải lượng HCV RNA giảm dưới ngưỡng phát hiện ở 97,2% bệnh nhân tại 4 tuần điều trị, 99,1% tại tuần 12 sau EOT và 98,1% tại tuần 24 sau EOT.

Bảng 3.14. Đáp ứng tải lượng HCV RNA sau điều trị theo các mức độ XHG ban đầu (n=108)

Tải lượng HCV RNA dưới ngưỡng	Tuần thứ 4 điều trị	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
	Tần số (%)	Tần số (%)	Tần số (%)
Nhóm F0	13 (100)	13 (100)	12 (92,3)
Nhóm F1	31 (100)	31 (100)	31 (100)
Nhóm F2	24 (100)	24 (100)	24 (100)
Nhóm F3	13 (92,9)	14 (100)	14 (100)
Nhóm F4	24 (92,3)	25 (96,2)	25 (96,2)

Tại tuần thứ 4 sau khi bắt đầu điều trị, tất cả bệnh nhân XHG $\geq$ F2 đều đạt tải lượng virus dưới ngưỡng. Ở nhóm bệnh nhân xơ gan (F4), tuần thứ 4 của điều trị có 92,3% có tải lượng HCV RNA dưới ngưỡng và tăng lên 96,2% tại tuần 12 sau EOT.

3.3. ĐÁNH GIÁ CẢI THIẾN XƠ HÓA GAN SAU ĐIỀU TRỊ VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN

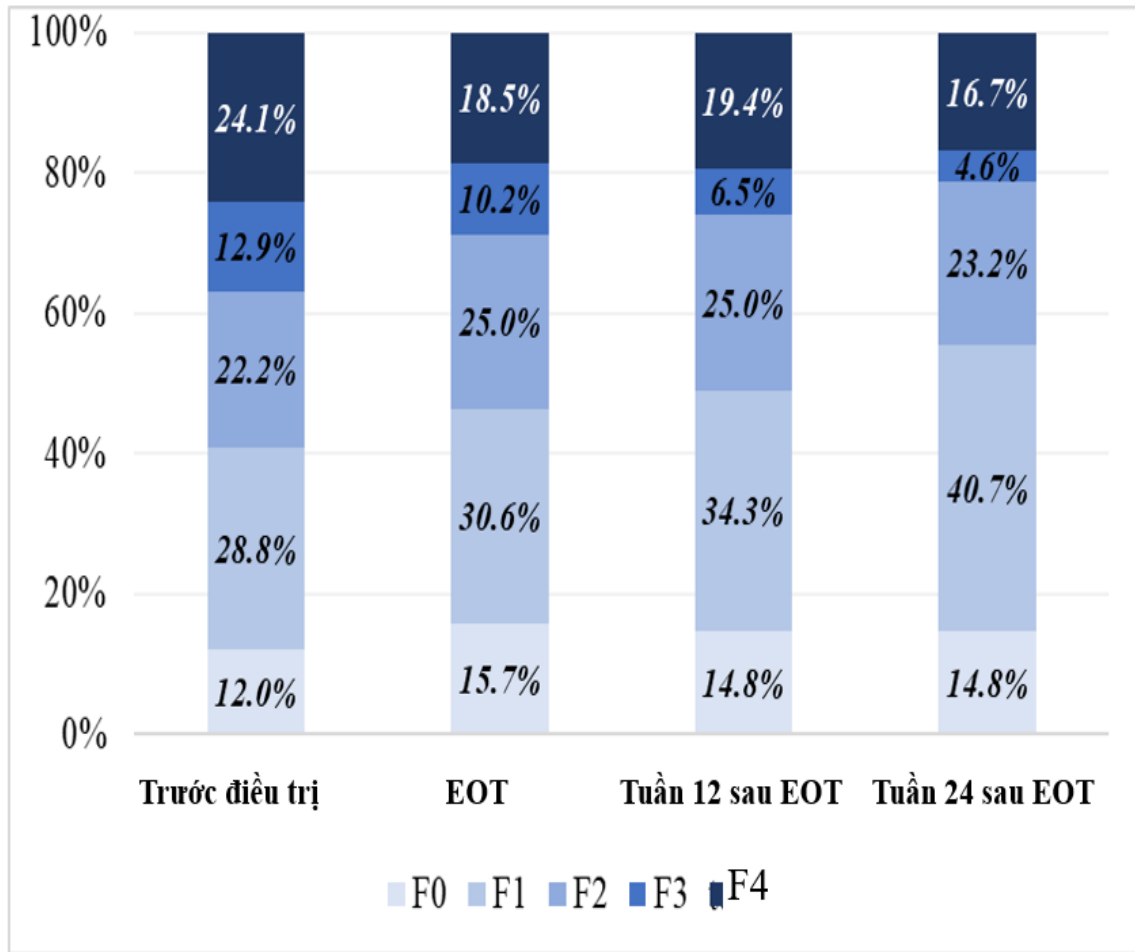
3.3.1. Cải thiện xơ hóa gan sau điều trị đo bằng Fibroscan

Bảng 3.15. So sánh giá trị Fibroscan tại các thời điểm

Nội dung	Chỉ số XHG đo bằng FibroScan			
	Trước điều trị	EOT	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
TB ± DLC	11,7 ± 10,5	10,2 ± 9,1	9,6 ± 7,9	8,9 ± 7,8
<i>T-test</i>	Ban đầu	EOT	SVR12	
EOT	<0,001^b			
Tuần 12 sau EOT	<0,001^b	0,045^b		
Tuần 24 sau EOT	<0,001^b	<0,001^b	<0,001^b	

^b Kiểm định T-test một mẫu

Giá trị trung bình độ XHG đo bằng Fibroscan giảm có ý nghĩa sau điều trị tại EOT, tuần 12 và 24 sau EOT so với trước điều trị ($p < 0,001$). Tương tự, sự giảm này cũng có ý nghĩa thống kê giữa các thời điểm sau điều trị, tuần 12 và 24 sau EOT so với EOT ($p < 0,05$) và tuần 24 sau EOT so với tuần 12 sau EOT ($p < 0,001$). Nhìn chung, giá trị Fibroscan của bệnh nhân trong nghiên cứu giảm 23,9% tại thời điểm tuần 24 sau EOT so với trước điều trị.



Biểu đồ 3.8. Sự cải thiện XHG theo phân nhóm Fibroscan trước và sau điều trị

Nhìn chung, tại các thời điểm sau điều trị có sự giảm đáng kể tỷ lệ nhóm bệnh nhân XHG F3 và F4 so với ban đầu. Nhóm F4 giảm từ 24,1% xuống còn 16,7% và nhóm F3 giảm từ 12,9% xuống còn 4,6% tại thời điểm tuần 24 sau EOT. Ngược lại, có sự tăng dần tỷ lệ bệnh nhân có độ XHG $\leq$ F2. Nhóm F2 tăng từ 22,2% lên 23,2%, F1 tăng từ 28,8% lên 40,7% và F0 tăng từ 12% lên 14,8% tại thời điểm tuần 24 sau EOT.

Bảng 3.16. Thay đổi phân độ XHG đo bằng Fibroscan theo từng phân nhóm
(n=108)

Nhóm Fibroscan	Ban đầu (n=108)	Thay đổi	Tuần 24 sau EOT (n=108)
F0	13 (12%)		16 (14,8%)
F1	31 (28,8%)		44 (40,7%)
F2	24 (22,2%)		25 (23,2%)
F3	14 (12,9%)		5 (4,6%)
F4	26 (24,1%)		18 (16,7%)

So với ban đầu, tại tuần 24 sau EOT đa số bệnh nhân ổn định hoặc giảm ít nhất 1 cấp XHG. Đặc biệt, có 11/26 bệnh nhân F4 và 10/14 bệnh nhân F3 giảm ít nhất 1 cấp độ XHG. Như vậy, có 11 bệnh nhân hết xơ gan tại tuần 24 sau EOT.

Bảng 3.17. Đáp ứng XHG sau điều trị đo bằng Fibroscan

Đáp ứng Fibroscan	EOT	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
	Tần số (Tỷ lệ %)	Tần số (Tỷ lệ %)	Tần số (Tỷ lệ %)
Giảm cấp	30 (27,8)	36 (33,3)	40 (37,0)
Không thay đổi cấp	70 (64,8)	57 (52,8)	56 (51,9)
Tăng cấp	8 (7,4)	15 (13,9)	12 (11,1)
Trong đó:			
<i>Giảm cấp 1 cấp</i>	25 (23,2)	25 (23,2)	25 (23,2)
<i>Giảm cấp ≥ 2 cấp</i>	5 (4,6)	11 (10,1)	15 (13,8)

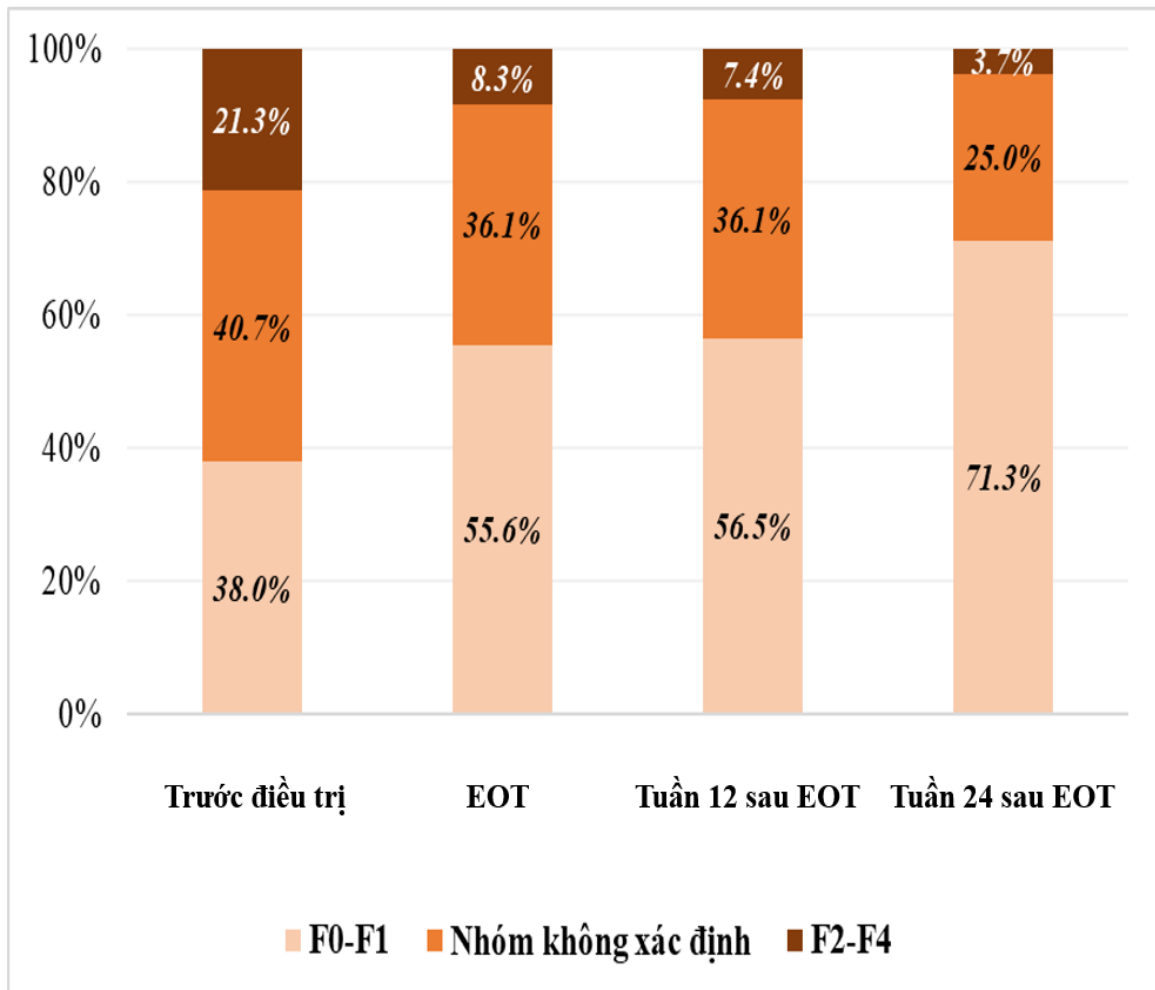
Đa số bệnh nhân không thay đổi hoặc giảm ít nhất 1 cấp độ XHG tại các thời điểm sau điều trị. Trong đó tỷ lệ bệnh nhân giảm ít nhất 1 cấp độ XHG tại EOT là 27,8% và tăng dần tại tuần 12 sau EOT (33,3%) và tuần 24 sau EOT (37%). Đáng chú ý, có 15/108 (13,8%) trường hợp giảm ≥ 2 cấp XHG tại thời điểm tuần 24 sau EOT. Tuy nhiên, cũng có 11,1% tăng cấp độ XHG sau điều trị.

3.3.2. Cải thiện xơ hóa gan sau điều trị theo chỉ số FIB-4

Bảng 3.18. So sánh chỉ số FIB-4 tại các thời điểm

Nội dung	Chỉ số XHG theo chỉ số FIB-4			
	Ban đầu	EOT	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn	2,39 $\pm$ 2	1,7 $\pm$ 1,23	1,72 $\pm$ 1,38	1,72 $\pm$ 1,21
<i>Giá trị p</i>	Ban đầu	EOT	SVR12	
EOT	<0,001^b			
Tuần 12 sau EOT	<0,001^b	0,688 ^b		
Tuần 24 sau EOT	<0,001^b	0,740 ^b	0,974 ^b	
^b Kiểm định T-test một mẫu				

Giá trị FIB-4 trung bình giảm có ý nghĩa thống kê tại thời điểm EOT, tuần 12 và 24 sau EOT so với trước điều trị ($p < 0,0001$). Không có sự thay đổi có ý nghĩa giữa các thời điểm sau điều trị ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.9. Phân nhóm FIB-4 trước và sau điều trị

Tại các thời điểm sau điều trị có sự giảm đáng kể tỷ lệ bệnh nhân F2 – F4 và nhóm không xác định theo chỉ số FIB-4 so với ban đầu. Trong đó nhóm F2 – F4 giảm từ 21,3% xuống còn 3,7% và nhóm không xác định giảm từ 40,7% xuống còn 25% tại tuần 24 sau EOT. Trong khi đó nhóm F0-F1 tăng đáng kể từ 38% lên 71,3% tại tuần 24 sau EOT.

Bảng 3.19. Đáp ứng XHG sau điều trị theo chỉ số FIB-4

Đáp ứng FIB-4	EOT	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
	Tần số (Tỷ lệ %)	Tần số (Tỷ lệ %)	Tần số (Tỷ lệ %)
Tăng cấp	1 (0,9%)	1 (0,9%)	3 (2,8%)
Không thay đổi cấp	75 (69,5%)	73 (67,6%)	78 (72,2%)
Giảm cấp	32 (29,6%)	34 (31,5%)	27 (25%)
Trong đó:			
<i>Giảm 1 cấp</i>	30 (27,8%)	32 (29,7%)	24 (22,2%)
<i>Giảm ≥ 2 cấp</i>	2 (1,8%)	2 (1,8%)	3 (2,8%)

Đa số bệnh nhân không thay đổi hoặc giảm ít nhất 1 cấp XHG theo chỉ số FIB-4. Trong nhóm giảm cấp XHG chủ yếu là giảm 1 cấp lần lượt tại EOT, tuần 12 và 24 sau EOT là 27,8%; 29,7% và 22,2%. Có 2,8% giảm ≥ 2 cấp XHG tại tuần 24 sau EOT. Tuy nhiên cũng có 2,8% bệnh nhân bị tăng cấp XHG tại thời điểm tuần 24 sau EOT.

3.3.3. Tỷ lệ đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị

Bảng 3.20. Tỷ lệ đáp ứng XHG sau điều trị

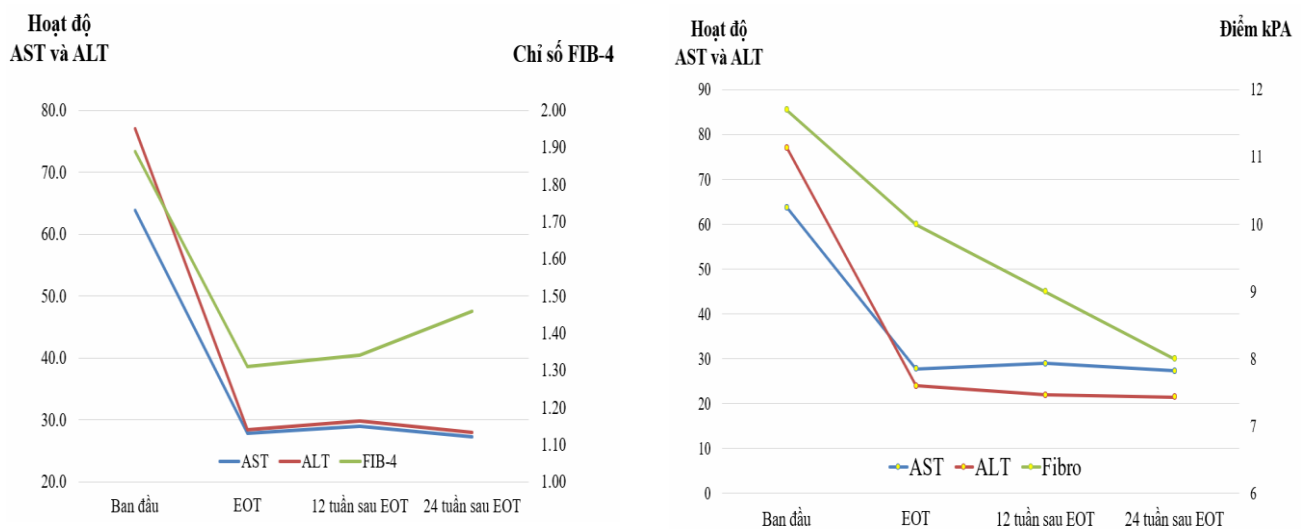
Đáp ứng XHG	EOT	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
	Tần số (%)		
Theo Fibroscan	30 (27,8)	36 (33,3)	40 (37,0)
Theo FIB-4	32 (29,6%)	34 (31,5%)	27 (25%)
Theo Fibroscan hoặc FIB-4	40 (37,0%)	48 (44,4%)	48 (44,4%)
Theo Fibroscan và FIB-4	17 (15,7%)	16 (16,8%)	15 (15,8%)

Đánh giá bằng Fibroscan cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng XHG tăng dần tại các thời điểm EOT, tuần 12 và 24 sau EOT (lần lượt là 27,8%; 33,3% và 37%). Đánh giá bằng chỉ số FIB-4 cho thấy bệnh nhân đáp ứng XHG nhiều nhất tại thời điểm kết thúc điều trị (29,6%) và giảm xuống còn 25% tại thời điểm tuần 24 sau EOT.

Bảng 3.21. Tỷ lệ đáp ứng XHG ở nhóm bệnh nhân xơ gan theo FIB-4 và Fibroscan
(n=64)

Đặc tính	Xơ gan (FIB-4 > 3,25 và Fibroscan = F4)		Giá trị p
	Có	Không	
	Tần số (%)	Tần số (%)	
Trước điều trị	13 (20,3)	51 (79,7)	0,042
Tuần thứ 24 sau khi EOT	6 (9,4)	58 (90,6)	

Nghiên cứu ghi nhận 13 bệnh nhân nằm trong nhóm F4 theo đánh giá Fibroscan và điểm FIB-4>3,25. Tại tuần thứ 24 sau EOT, chỉ còn 6 bệnh nhân nằm trong nhóm này. Sự thay đổi bệnh nhân ở nhóm xơ gan theo cả 2 tiêu chí là có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).



Biểu đồ 3.10. Sự thay đổi điểm kPa và chỉ số FIB-4 theo AST và ALT

Biểu đồ 3.10 cho thấy độ XHG đánh giá bằng Fibroscan (điểm kPa) giảm đều tại các thời điểm EOT, tuần 12 và 24 sau EOT. Chỉ số FIB-4 giảm tại thời điểm EOT sau đó ổn định qua các thời điểm tuần 12 và 24 sau EOT.

3.3.4. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị

3.3.4.1. Mối liên quan giữa đặc điểm giới tính và nhóm tuổi với đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa đặc điểm giới tính và nhóm tuổi với đáp ứng XHG sau điều trị đo bằng Fibroscan

Biến số	Đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan tại tuần 24 sau EOT		OR (KTC 95%)	Giá trị p
	Không	Có		
	Số lượng (%)	Số lượng (%)		
Giới tính				
Nữ	19 (57,58)	14 (42,42)	0,98 (0,38 - 2,53)	0,963
Nam	36 (58,06)	26 (41,94)	1	
Nhóm tuổi				
Dưới 40 tuổi	16 (55,17)	13 (44,83)	1	
40-60 tuổi	22 (55)	18 (45)	1,01 (0,39 - 2,63)	0,989
Trên 60 tuổi	17 (65,38)	9 (34,62)	0,65 (0,22 - 1,93)	0,441

Kiểm định chi bình phương

Không tìm thấy mối liên quan giữa đáp ứng xơ hóa tại tuần 24 sau EOT xác định bằng Fibroscan với các biến số giới tính, nhóm tuổi ($p > 0,05$).

Bảng 3.23. Mối liên quan giữa đặc điểm giới tính và nhóm tuổi với đáp ứng XHG sau điều trị theo chỉ số FIB-4

Biến số	Đáp ứng XHG theo chỉ số FIB-4 tài tuần 24 sau EOT		OR (KTC 95%)	Giá trị p
	Không	Có		
	Số lượng (%)	Số lượng (%)		
Giới tính				
Nữ	29 (74,36)	10 (25,64)	0,67 (0,24 - 1,95)	0,407
Nam	56 (81,16)	13 (18,84)	1	
Nhóm tuổi				
Dưới 40 tuổi	26 (78,79)	7 (21,21)	1	
40-60 tuổi	38 (82,61)	8 (17,39)	0,78 (0,25 - 2,4)	0,670
Trên 60 tuổi	21 (72,41)	8 (27,59)	1,41 (0,44 - 4,5)	0,560

Kiểm định Chi bình phương

Không tìm thấy mối liên quan giữa đáp ứng XHG theo chỉ số FIB-4 tại tuần 24 sau EOT với giới tính, nhóm tuổi ($p > 0,05$).

3.3.4.2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng với đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa một số bệnh lý phối hợp với đáp ứng XHG sau điều trị đo bằng Fibroscan

Biến số	Đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan tại tuần 24 sau EOT		OR (KTC 95%)	Giá trị p
	Không	Có		
	Số lượng (%)	Số lượng (%)		
Đồng nhiễm HBV				
Có	4 (80)	1 (20)	0,33 (0,01 - 3,51)	0,394*
Không	51 (56,67)	39 (43,33)	1	
Đồng nhiễm HIV				
Có	7 (87,5)	1 (12,5)	0,18 (0 - 1,48)	0,133*
Không	48 (55,17)	39 (44,83)	1	
Đái tháo đường				
Có	8 (66,67)	4 (33,33)	0,65 (0,13 - 2,68)	0,510
Không	47 (56,63)	36 (43,37)	1	
Tăng huyết áp				
Có	6 (54,55)	5 (45,45)	1,16 (0,26 - 4,99)	1,000*
Không	49 (58,33)	35 (41,67)	1	
Béo phì				
Có	11 (84,62)	2 (15,38)	0,21 (0,02 - 1,07)	0,036
Không	44 (53,66)	38 (46,34)	1	

Kiểm định Chi bình phương, * Kiểm định Fisher's

Trong số các bệnh lý phối hợp, chỉ có béo phì liên quan đến đáp ứng XHG tại tuần 24 sau EOT. Bệnh nhân không béo phì sẽ có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm có béo phì (46,34% so với 15,38%; $p < 0,05$).

Bảng 3.25. Mối liên quan giữa một số bệnh lý phối hợp với đáp ứng XHG sau điều trị theo chỉ số FIB-4

Biến số	Đáp ứng XHG theo chỉ số FIB-4 tại tuần 24 sau EOT		OR (KTC 95%)	Giá trị p
	Không	Có		
	Số lượng (%)	Số lượng (%)		
Đồng nhiễm HBV				
Có	5 (100)	0 (0)	0 (0 – 2,81)	0,582*
Không	80 (77,67)	23 (22,33)	1	
Đồng nhiễm HIV				
Có	6 (75)	2 (25)	1,25 (0,12 - 7,69)	0,678*
Không	79 (79)	21 (21)	1	
Đái tháo đường				
Có	12 (92,31)	1 (7,69)	0,28 (0,01 - 2,09)	0,292*
Không	73 (76,84)	22 (23,16)	1	
Tăng huyết áp				
Có	10 (76,92)	3 (23,08)	1 (0,18 - 4,94)	1,000*
Không	75 (78,95)	20 (21,05)	1	
Béo phì				
Có	11 (84,62)	2 (15,38)	0,64 (0,06 - 3,31)	0,731*
Không	74 (77,89)	21 (22,11)	1	

*Kiểm định Chi bình phương, * Kiểm định Fisher's*

Không tìm thấy mối liên quan giữa đáp ứng XHG tại tuần 24 sau EOT của người bệnh đánh giá bằng FIB-4 với các bệnh lý phối hợp ($p > 0,05$).

3.3.4.3. Mối liên quan giữa một số chỉ số huyết học, sinh hóa và virus với đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa một số chỉ số huyết học, sinh hóa và virus với đáp ứng XHG sau điều trị đo bằng Fibroscan

Biến số	Đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan tại tuần 24 sau EOT		OR (KTC 95%)	Giá trị p
	Không	Có		
	Số lượng (%)	Số lượng (%)		
Tiểu cầu				
$\geq 150\ 000/mm^3$ (BT)	42 (57,53)	31 (42,47)	1,06 (0,37 - 3,21)	0,897
$< 150\ 000/mm^3$	13 (59,09)	9 (40,91)	1	
Albumin				
Giảm	2 (40,00)	3 (60,00)	1	
Bình thường	53 (58,89)	37 (41,11)	0,47 (0,04 – 4,31)	0,647*
Bilirubin				
Bình thường	48 (55,81)	38 (44,19)	2,77 (0,48 - 28,56)	0,295*
Tăng	7 (77,78)	2 (22,22)	1	
Kiểu gen				
Kiểu gen 1	30 (56,6)	23 (43,4)	1,12 (0,46 - 2,79)	0,775
Kiểu gen 6	25 (59,52)	17 (40,48)	1	
Tải lượng virus				
Cao	8 (80)	2 (20)	0,32 (0,03 – 1,78)	0,325
Thấp	48 (56,47)	37 (43,53)	1	

Kiểm định Chi bình phương, * Kiểm định Fisher's

Không có mối liên quan giữa đáp ứng XHG theo Fibroscan tại tuần 24 sau điều trị với tiểu cầu, albumin, bilirubin, kiểu gen và tải lượng HCV RNA ($p > 0,05$).

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa một số chỉ số huyết học, sinh hóa và virus với đáp ứng XHG sau điều trị theo chỉ số FIB-4

Biến số	Đáp ứng XHG theo chỉ số FIB-4 tại tuần 24 sau EOT		OR (KTC 95%)	Giá trị p
	Không	Có		
	Số lượng (%)	Số lượng (%)		
Tiểu cầu				
$\geq 150\ 000/mm^3$ (BT)	66 (76,74)	20 (23,26)	1,91 (0,48 - 11,09)	0,396*
$< 150\ 000/mm^3$	19 (86,36)	3 (13,64)	1	
Albumin				
Giảm	4 (80)	1 (20)	1	
Bình thường	81 (78,64)	22 (21,36)	1,12 (0,11 - 10,6)	0,870
Bilirubin				
Bình thường	74 (76,29)	23 (23,71)	NA	0,116*
Tăng	11 (100)	0 (0)		
Kiểu gen				
Kiểu gen 1	52 (85,25)	9 (14,75)	0,4 (0,14 - 1,15)	0,059
Kiểu gen 6	33 (70,21)	14 (29,79)	1	
Tải lượng virus				
Cao	9 (90)	1 (10)	0,38 (0,01 – 3,07)	0,359
Thấp	76 (77,1)	22 (20,9)	1	

Kiểm định Chi bình phương, * Kiểm định Fisher's

Không có mối liên quan giữa đáp ứng XHG theo FIB-4 tại tuần 24 sau điều trị với tiểu cầu, albumin, bilirubin, kiểu gen và tải lượng HCV RNA ($p>0,05$).

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa hoạt độ AST, ALT với đáp ứng XHG sau điều trị do
bằng Fibroscan

Biến số	Đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan tại tuần 24 sau EOT		OR (KTC 95%)	Giá trị P
	Không	Có		
	Số lượng (%)	Số lượng (%)		
AST ban đầu				
≤ 37 U/L	23 (76,67)	7 (23,33)	0,3 (0,09 - 0,85)	0,012
>37 U/L	32 (49,23)	33 (50,77)	1	
AST tại tuần 24 sau EOT				
≤ 37 U/L	46 (56,79)	35 (43,21)	1,36 (0,37 - 5,66)	0,600
>37 U/L	9 (64,29)	5 (35,71)	1	
ALT ban đầu				
≤ 40 U/L	18 (78,26)	5 (21,74)	0,29 (0,08 - 0,95)	0,023
>40 U/L	37 (51,39)	35 (48,61)	1	
ALT tại tuần 24 sau EOT				
≤ 40 U/L	45 (57,69)	33 (42,31)	1,04 (0,32 - 3,61)	0,932
>40 U/L	10 (58,82)	7 (41,18)	1	

*Kiểm định Chi bình phương, *Kiểm định Fisher's*

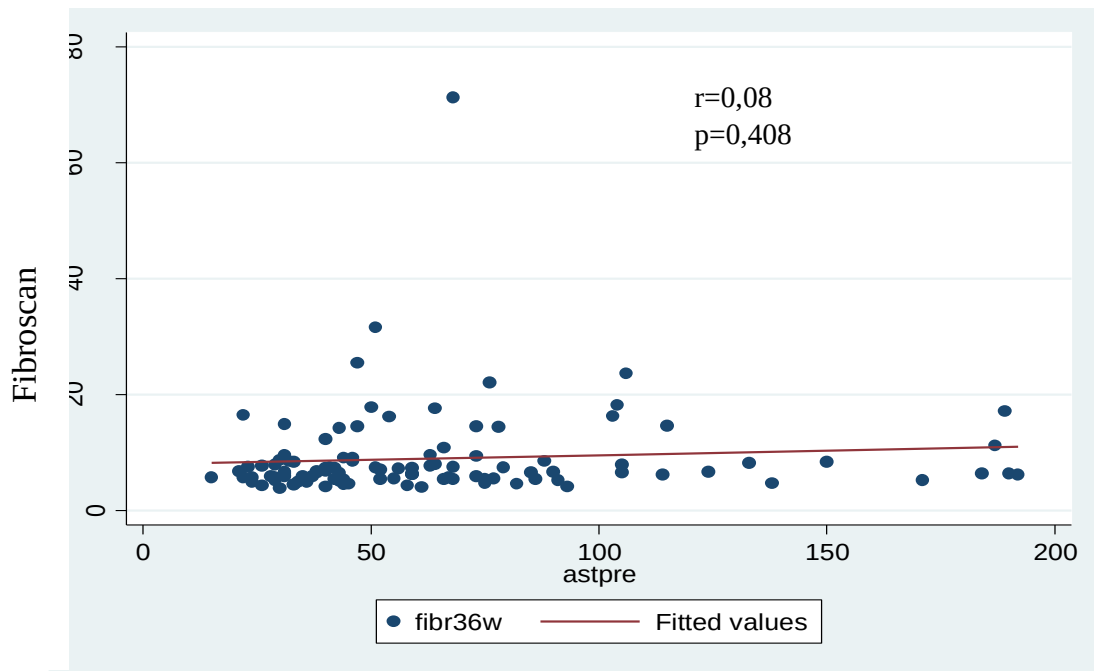
Chỉ có hoạt độ AST và ALT ban đầu tăng trên GHTBT có liên quan đến đáp ứng XHG tại thời điểm tuần 24 sau EOT ($p < 0,05$ cho cả AST và ALT).

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa hoạt độ AST, ALT với đáp ứng XHG sau điều trị theo chỉ số FIB-4

Biến số	Đáp ứng XHG theo chỉ số FIB-4 tại tuần 24 sau EOT		OR (KTC 95%)	Giá trị P
	Không	Có		
	Số lượng (%)	Số lượng (%)		
AST ban đầu				
≤ 37 U/L	36 (97,3)	1 (2,7)	0,06 (0 - 0,43)	<0,001
>37 U/L	49 (69,01)	22 (30,99)	1	
AST tại tuần 24 sau EOT				
≤ 37 U/L	73 (77,66)	21 (22,34)	1,72 (0,33 - 17)	0,730*
>37 U/L	12 (85,71)	2 (14,29)	1	
ALT ban đầu				
≤ 40 U/L	23 (82,14)	5 (17,86)	0,75 (0,2 - 2,43)	0,606
>40 U/L	62 (77,5)	18 (22,5)	1	
ALT tại tuần 24 sau EOT				
≤ 40 U/L	69 (76,67)	21 (23,33)	2,43 (0,5 - 23,38)	0,351*
>40 U/L	16 (88,89)	2 (11,11)	1	

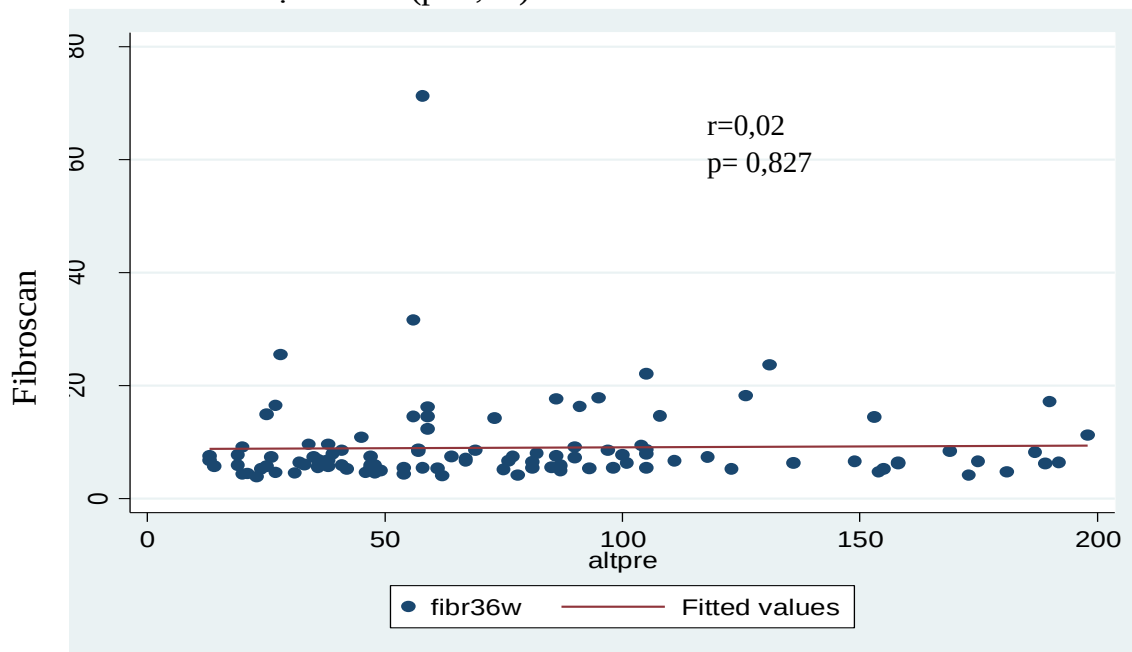
*Kiểm định Chi bình phương, *Kiểm định Fisher's*

Chỉ có tăng hoạt độ AST trên GHTBT có liên quan đến đáp ứng XHG đánh giá theo chỉ số FIB-4 tại thời điểm tuần 24 sau EOT ($p < 0,05$).



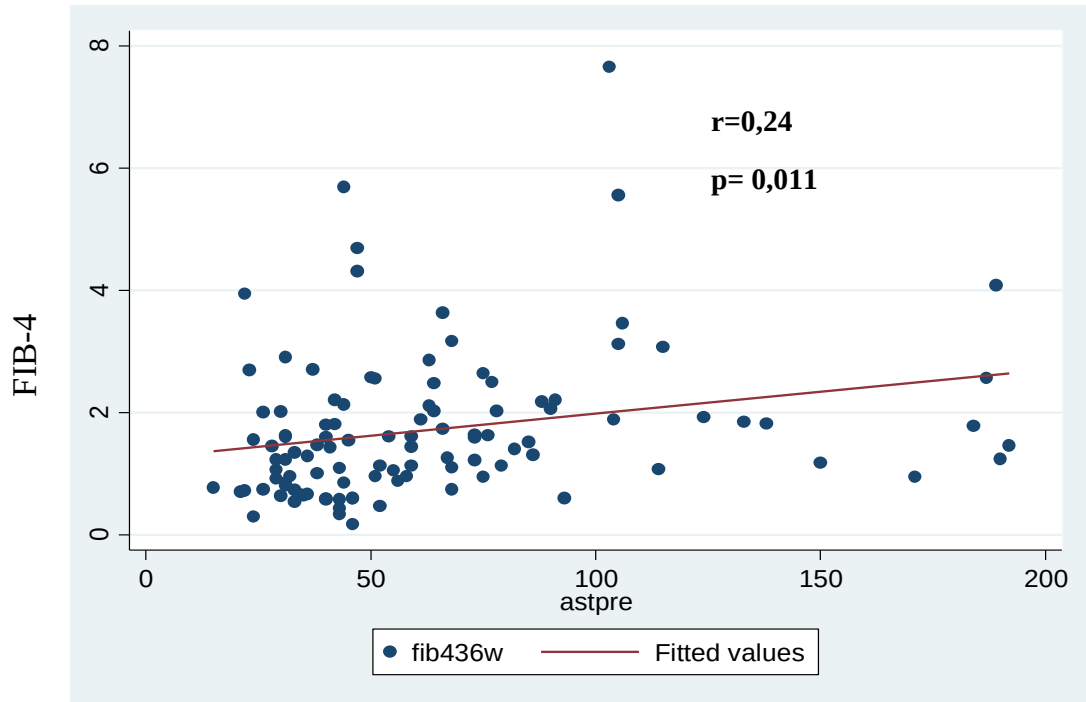
Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa Fibroscan và hoạt độ AST

Tại tuần 24 sau EOT, Fibroscan không tìm thấy mối tương quan với AST thời điểm ban đầu của bệnh nhân ($p>0,05$).



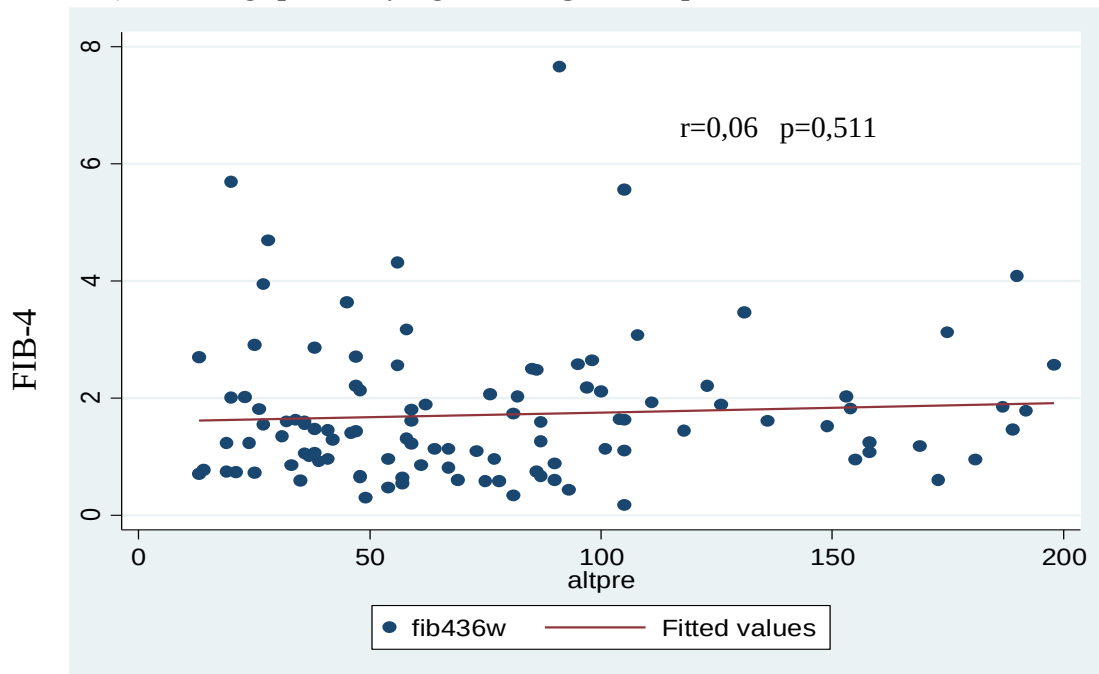
Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa Fibroscan với hoạt độ ALT

Kết quả không tìm thấy mối tương quan giữa Fibroscan với ALT ($p>0,05$) tại thời điểm tuần 24 sau EOT.



Biểu đồ 3.13. Tương quan giữa chỉ số FIB-4 và hoạt độ AST

Tại tuần 24 sau EOT, FIB-4 có tương quan thuận, mức độ nhẹ với AST ($r=0,24$) và tương quan có ý nghĩa thống kê với $p = 0,011$.



Biểu đồ 3.14. Tương quan giữa chỉ số FIB-4 với hoạt độ ALT

Kết quả không tìm thấy mối tương quan giữa FIB-4 với ALT ($p>0,05$) tại thời điểm tuần 24 sau EOT.

3.3.4.4. Mối liên quan giữa độ xơ hóa ban đầu với đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa độ xơ hóa ban đầu với đáp ứng XHG sau điều trị đo bằng Fibroscan

Biến số	Đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan tại tuần 24 sau EOT		OR (KTC 95%)	Giá trị P
	Không	Có		
	Tần số (%)	Tần số (%)		
Độ xơ hóa ban đầu				
Xơ hóa khoảng cửa (F1)	25 (80,65)	6 (19,35)	1	
Xơ hóa khoảng cửa với vài cầu nối (F2)	11 (45,83)	13 (54,17)	4,92 (1,48 - 16,33)	0,009
Xơ hóa bắt đầu (F3)	4 (28,57)	10 (71,43)	10,41 (2,41 - 44,9)	0,002
Xơ gan (F4)	15 (57,69)	11 (42,31)	3,06 (0,94 - 9,972)	0,064

Mô hình logistic, Kiểm định Chi bình phương

Kết quả phân tích bằng mô hình logistic ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan tại tuần 24 sau EOT ở các nhóm xơ hóa ban đầu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Cụ thể người bệnh ở nhóm xơ hóa khoảng cửa với vài cầu nối (F2) và xơ hóa bắt đầu (F3) tại thời điểm ban đầu có tỷ lệ đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan tại tuần 24 sau EOT cao hơn so với người bệnh thuộc nhóm xơ hóa khoảng cửa (F1).

3.3.5. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng xơ hóa gan qua phân tích đa biến

Qua kết quả phân tích đơn biến, nghiên cứu tiến hành chọn các biến số có giá trị $p < 0,25$ thực hiện phân tích hồi quy logistic đa biến để xem xét các biến số nào thực sự có mối liên quan đến đáp ứng XHG ở bệnh nhân.

Bảng 3.31. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố có liên quan với đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan

Đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan	OR	KTC 95%	Giá trị p
Nhóm tuổi	0,94	0,48 - 1,82	0,845
Tăng huyết áp	1,61	0,34 - 7,45	0,543
Béo phì	0,18	0,03 - 1,02	0,05
Đái tháo đường	0,33	0,08 - 1,33	0,119
AST > 37 U/L	0,49	0,16 - 1,56	0,230
ALT > 40 U/L	0,51	0,14 - 1,92	0,322
Độ xơ hóa ban đầu	1,27	1,02 - 1,99	0,022

Qua phân tích hồi quy logistic đa biến, kết quả cho thấy các yếu tố thực sự có liên quan đến đáp ứng XHG qua đánh giá bằng Fibroscan là béo phì và mức độ xơ hóa ban đầu của người bệnh ($p < 0,05$).

Bảng 3.32. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố có liên quan với đáp ứng XHG theo chỉ số FIB-4

Đáp ứng XHG theo FIB-4	OR	KTC 95%	Giá trị p
Nhóm tuổi	1,19	0,57 - 2,49	0,644
Tăng huyết áp	1,16	0,26 - 5,23	0,850
Béo phì	0,64	0,10 - 3,99	0,635
Đái tháo đường	0,21	0,02 - 1,86	0,161
AST > 37 U/L	0,03	0,003 - 0,33	0,004
ALT > 40 U/L	2,98	0,59 - 14,96	0,186

Qua phân tích hồi quy logistic đa biến, kết quả cho thấy yếu tố thực sự có liên quan đến đáp ứng XHG qua đánh giá bằng FIB-4 là AST ban đầu > 37 U/L ($p=0,003$).

Chương 4

BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 108 bệnh nhân ngoại trú có chẩn đoán VGCM có kèm hoặc không kèm xơ gan còn bù kiểu gen 1 hoặc 6 được điều trị 12 tuần với sofosbuvir 400mg phối hợp ledipasvir 90mg tại phòng khám Nội Nhiễm, Bệnh viện Thành phố Thủ Đức, chúng tôi xin đưa ra một số bàn luận sau:

4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới tính

Tuổi

Trong VGCM, quá trình tích tụ cơ chất gian bào gây XHG rất chậm, ước tính mất khoảng 20-30 năm để tiến triển đến xơ gan. Đa số nghiên cứu đều cho thấy tuổi trung bình trong khoảng 40-50 tuổi [26]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là $50,2 \pm 13,7$ tuổi. Kết quả này cũng phù hợp với tuổi trung bình của các nghiên cứu khác trong và ngoài nước với độ tuổi dao động từ 45,5 đến 58 tuổi [15],[73],[131],[172].

Giới

Ảnh hưởng của giới tính lên tỷ lệ nhiễm HCV hiện nay vẫn chưa được thực sự rõ ràng. Nam giới thường có nhiều hành vi nguy cơ dẫn đến nhiễm HCV cao hơn nữ giới như quan hệ tình dục đồng giới, tiêm chích ma túy... Ở các nhóm đối tượng nguy cơ cao như lọc máu, tiêm chích ma túy thì tỷ lệ nguy cơ nam giới nhiễm HCV có thể gấp 1,6 lần so với nữ giới [73]. Một nghiên cứu khác ghi nhận các yếu tố nguy cơ nhiễm HCV ở nữ giới là phẫu thuật, giải phẫu thẩm mỹ và truyền máu [174]. Nữ giới có tỷ lệ đào thải HCV cao hơn nam giới [108].

Trong nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.1) nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới (tỷ lệ nam chiếm 63,9%). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng có xu hướng tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Trần Tú Oanh (2018) tại Hà Nội cho thấy 82,9% bệnh nhân là nam giới [18]. Vũ Thị Thu Hương khi nghiên cứu trên 75 bệnh nhân VGCM cho thấy nam giới chiếm tỷ lệ cao

68% [15]. Nghiên cứu tại Thái Lan của Rujipat Wasithankasem và cs cũng cho thấy nam giới có tỷ lệ cao hơn nữ giới với tỷ lệ 72,6% [231].

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng

Hai phần ba trường hợp VGCM không có triệu chứng hay có triệu chứng không chuyên biệt thường là mệt mỏi, chán ăn, mất ngủ,... trừ khi diễn tiến đến xơ gan [111]. Do không có triệu chứng hay chỉ mệt mỏi không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống nên khá nhiều bệnh nhân bị VGCM khi đến khám bệnh đã bị suy gan mất bù hay ung thư gan.

Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.1) ghi nhận các triệu chứng phổ biến nhất của bệnh nhân là mệt mỏi (60,2%), chán ăn (45,4%) và mất ngủ (33,3%). Các triệu chứng như gan to và lách to chỉ chiếm từ 5 đến 7%. Kết quả này có xu hướng phù hợp với các nghiên cứu khác trong nước như Trần Tú Oanh (2018) [18], Vũ Thị Thu Hương (2016) [15] và Võ Minh Quang (2009) [20]. Tác giả Trần Thị Khánh Tường (2015) ghi nhận mệt là triệu chứng mơ hồ và không chuyên biệt cho bệnh gan chiếm gần 1/5 số bệnh nhân (21%). Trong khi đó, các triệu chứng chuyên biệt hơn, gợi ý bệnh gan, lại có tỷ lệ rất thấp như đau âm ỉ hạ sườn phải (12,6%) và vàng da (0,8%). Ngoài ra có 4,3% bệnh nhân đến khám vì lý do khác không liên quan bệnh gan (đau bụng do bệnh dạ dày, tá tràng, viêm tụy, dị ứng da, tiêu chảy...) nhưng được phát hiện hoạt độ ALT và/hoặc AST tăng [26].

Bệnh phối hợp

Tỷ lệ đồng nhiễm HBV và HCV lưu hành ước tính trên toàn thế giới là 1–15%. Hầu hết các nghiên cứu lâm sàng đều chỉ ra rằng tiến triển của XHG và xơ gan nhanh hơn ở những bệnh nhân đồng nhiễm HBV-HCV so với những bệnh nhân đơn nhiễm. Sự phát triển ung thư biểu mô tế bào gan có tỷ lệ cao hơn trong các trường hợp đồng nhiễm [149]. Tuy nhiên, Marot và cs (2017) lại cho kết quả ngược lại khi nhận thấy tỷ lệ xơ gan cao hơn ở những người đồng nhiễm (19%) so với đơn nhiễm HBV (14%), nhưng thấp hơn tỷ lệ so với bệnh nhân đơn nhiễm HCV (29%) [144].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ đồng nhiễm HIV và HBV lần lượt là 7,4% và 4,6%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Đỗ Duy Cường và cs (2015) [11].

Nguyen Truong Tam đã sử dụng Fibroscan để đánh giá mức độ XHG cho thấy trong số 104 bệnh nhân đồng nhiễm HIV-HCV, có 41,3% bệnh nhân xơ hóa từ F2 trở lên [169].

Chúng tôi ghi nhận các bệnh lý phối hợp khác (bảng 3.2) bao gồm béo phì (10,2%), tăng huyết áp (12%), đái tháo đường type 2 (12%). Mối liên quan giữa VGCM và tình trạng tăng đường huyết được đề cập ở nhiều nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện rối loạn chuyển hóa glucose và đái tháo đường ở nhóm bệnh nhân VGCM có thể cao gấp 3 lần nhóm không mắc viêm gan C. Tình trạng nhiễm HCV làm gia tăng khả năng bị đái tháo đường liên quan đến nhiều cơ chế như tình trạng gia tăng đề kháng insulin do giảm các enzyme chuyển hóa, tăng các gốc tự do và quá trình viêm tại gan. Ngược lại chính quá trình rối loạn chuyển hóa glucose và đái tháo đường làm gia tăng nguy cơ XHG, giảm tác dụng của điều trị đặc biệt với những phác đồ có chứa IFN [166].

4.1.3. Đặc điểm huyết học, sinh hóa

Số lượng tiểu cầu

Số lượng tiểu cầu được ghi nhận thường giảm ở bệnh nhân xơ gan do hậu quả của tăng áp lực tĩnh mạch cửa và giảm sản xuất thrombopoietin từ tế bào gan [27]. Mức độ xơ hóa càng cao càng làm tăng áp lực tĩnh mạch cửa dẫn đến tăng cô lập tiểu cầu và phá hủy tiểu cầu trong lách [183]. Cơ chế dẫn đến các bất thường về tế bào máu bao gồm tình trạng cường lách, phản ứng miễn dịch hoặc tình trạng ức chế tủy xương do giảm tổng hợp thrombopoietin ở gan gây ra bởi HCV. Tuy nhiên cơ chế rối loạn sinh tủy ở bệnh nhân VGCM hiện vẫn chưa rõ ràng và vẫn chưa ghi nhận được mối liên quan giữa các bất thường của tủy xương với giai đoạn nhiễm HCV [70],[118]. Gia tăng phá hủy tiểu cầu còn do cơ chế miễn dịch do tăng số lượng tiểu cầu gắn IgG trong viêm gan mạn [70].

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có các xét nghiệm cơ bản trong giới hạn bình thường với tiểu cầu trung bình là $193,1 \times 10^9/L$. Kết quả của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Trần Thị Khánh Tường với số lượng tiểu cầu trung bình là $249,03 \times 10^9/L$ [26] nhưng cao hơn các nghiên cứu khác cũng trên đối tượng VGCM như của Takahashi (2010) với trung bình là $135 \times 10^9/L$ [210] và Cassinotto (2014) ($185 \times 10^9/L$) [55]. Sự khác nhau này có lẽ do khác nhau về cách chọn mẫu và mức độ nặng của bệnh gan khác nhau.

Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy 11,1% bệnh nhân giảm tiểu cầu tương tự như kết quả của Trần Tú Oanh (2018) với 19,35% bệnh nhân bị giảm tiểu cầu, chủ yếu là trong nhóm bệnh nhân xơ gan [18].

Albumin

Gan là cơ quan duy nhất tổng hợp albumin huyết thanh. Vì vậy, nồng độ albumin huyết thanh là một trong những chỉ điểm quan trọng để đánh giá chức năng gan. Mức độ giảm albumin phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh gan. Các nghiên cứu cho thấy nồng độ albumin máu có liên quan nghịch với mức độ XHG trong đó mức độ XHG càng tăng khi nồng độ albumin càng giảm [22]. Albumin trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $4,33 \pm 0,43$ g/dL.

Bilirubin

Kết quả nghiên cứu (bảng 3.3) cho thấy Bilirubin toàn phần ở bệnh nhân nghiên cứu là $0,69 \pm 0,33$ (g/dL). Bilirubin là sản phẩm cuối cùng trong quá trình dị hóa nhân heme của hồng cầu và có những tính chất bảo vệ tế bào vì bản chất chống oxy hóa của sắc tố mật [228]. Nồng độ bilirubin, nhất là bilirubin trực tiếp, là yếu tố độc lập liên quan đến tăng chỉ số XHG [86].

Hoạt độ AST và ALT

Sự tăng các enzym transaminase bao gồm AST và ALT gợi ý tình trạng tổn thương hủy hoại tế bào gan. Tế bào gan bị tổn thương sẽ gây tăng hoạt độ AST và ALT huyết thanh. Đối với tổn thương tế bào gan cấp, hoạt độ AST thường tăng ngay lập tức. Ban đầu AST cao hơn ALT do hoạt độ của AST trong tế bào gan cao hơn và phóng thích ra ngoài khi tổn thương gan. Trong vòng 24-48 giờ, nếu tổn

thương gan tiếp tục thì hoạt độ ALT sẽ cao hơn AST vì thời gian bán hủy của ALT trong huyết tương dài hơn. Trong tổn thương gan mạn, hoạt độ ALT thường tăng cao hơn AST. Tuy nhiên, khi quá trình xơ hóa tiến triển gây tổn thương ty thể sẽ làm tăng AST đồng thời giảm đào thải AST. Mặt khác, hoạt động ALT bị suy giảm. Vì vậy, trong xơ gan hoạt độ AST thường cao hơn ALT nên tỷ số AST/ALT thường > 1 [27],[93].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.4) nhận thấy hoạt độ trung vị của AST và ALT tăng nhẹ, lần lượt là 51 U/L và 63 U/L. Điều này cũng tương tự như một số nghiên cứu khác trên đối tượng VGCM trong nước như Vũ Thị Thu Hương và cs (2016) [15], Trần Tú Oanh (2018) [18] và Võ Minh Quang và cs (2009) [20]. Theo y văn, trong bệnh lý gan mạn tính đa số bệnh nhân có mức độ tăng transaminase không quá cao, ít khi quá 5 lần GHTBT [91].

4.1.4. Đặc điểm virus

Tải lượng virus trước điều trị

Giá trị của tải lượng HCV RNA trước điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi là $3,3 \times 10^5$ IU/ml (khoảng tứ phân vị là 0,99 – $12,9 \times 10^5$ IU/ml) (bảng 3.5). Kết quả ghi nhận 10 bệnh nhân có tải lượng HCV RNA cao ($\geq 4 \times 10^5$ IU/ml) chiếm 9,3% và 98 bệnh nhân (90,7%) có mức tải lượng HCV RNA thấp.

Tải lượng HCV RNA của các bệnh nhân VGCM trong nghiên cứu Trần Tú Oanh (2018) ở mức cao với giá trị trung vị của nhóm bệnh nhân có kiểu gen thuộc kiểu gen 6 là $1,16 \times 10^5$ UI/ml; kiểu gen 1 là $1,11 \times 10^5$ UI/ml, không có sự khác biệt về tải lượng virus giữa 2 nhóm [18]. Tác giả Xia Rong và cs khi đánh giá trên 299 bệnh nhân VGCM nhận thấy nhóm kiểu gen 1 và kiểu gen 6 có tải lượng virus cao hơn nhóm kiểu gen 2 và 3, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Tải lượng HCV RNA trung bình trong nghiên cứu này ở 2 kiểu gen 1 và 6 lần lượt là 6,07 và $6,2 \times 10^5$ UI/ml [190].

Kiểu gen của virus

Nhiều phương pháp sinh học phân tử được áp dụng trong việc phân loại kiểu gen HCV như: giải trình tự gen (sequencing), RFLP (restriction Fragment length

Polymorphihism) – xác định tính đa dạng độ dài các đoạn cắt giới hạn, ít áp dụng trong chẩn đoán, chủ yếu sử dụng trong nghiên cứu, lai phân tử (lai ghép sản phẩm RT PCR với mỗi đặc hiệu type, Real time PCR sử dụng TaqMan probe), huyết thanh học (sử dụng kỹ thuật đặc hiệu type – phương pháp này độ nhạy không cao) [216]. Trong nghiên cứu này chúng tôi đã sử dụng phương pháp xác định kiểu gen HCV bằng kỹ thuật giải trình tự gen ở đoạn gen NS5B. Đây là phương pháp được chứng minh là có độ tin cậy và chính xác cao [209].

Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy kiểu gen 1 của HCV là phổ biến nhất trên toàn thế giới, bao gồm 83,4 triệu bệnh nhân (46,2% tổng số trường hợp HCV), khoảng một phần ba trong số đó là ở Đông Á. Kiểu gen 3 là kiểu gen phổ biến tiếp theo trên toàn cầu (54,3 triệu, 30,1%); các kiểu gen 2, 4 và 6 chiếm tổng số 22,8% các trường hợp; kiểu gen 5 chiếm tỷ lệ <1% [152].

Kết quả nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi kiểu gen 6 (56,5%) cao hơn kiểu gen 1 (43,5%). Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác trong nước cũng trên đối tượng VGCM như Trần Tú Oanh (2018) [18], Phạm Hùng Vân (2011) [179] và Lý Khánh Vân (2014) [28]. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu cho thấy ở các nước Đông Nam Á tỷ lệ kiểu gen 6 là phổ biến [170].

4.1.5. Đặc điểm xơ hóa gan trước điều trị

Việc xác định mức độ XHG như xơ hóa đáng kể hay xơ hóa nặng rất quan trọng trong chỉ định điều trị và tầm soát biến chứng [85]. Đối với xơ hóa nặng ($\geq$ F3), bệnh nhân cần theo dõi đặc biệt, bắt đầu tầm soát biến chứng như ung thư gan. Hầu hết các hướng dẫn thực hành lâm sàng của các hiệp hội bệnh gan trên thế giới đều nêu rõ vai trò quan trọng của đánh giá mức độ XHG trong điều trị và theo dõi viêm gan mạn do virus [37],[77].

Martinez SM và cs (2012) đánh giá XHG bằng sinh thiết gan ở 319 bệnh nhân VGCM ghi nhận tỷ lệ xơ hóa có ý nghĩa khá cao chiếm 50,9%, xơ hóa nặng chỉ chiếm 19,2% với phân bố các giai đoạn cụ thể như sau: F0 là 14,1%; F1 là 35,1%; F2 là 31,7%; F3 là 8,2% và F4 là 11% [145]. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng hai phương pháp đánh giá mức độ XHG của bệnh nhân là Fibroscan và chỉ số

FIB-4. Chỉ số Fibroscan và FIB-4 trung bình ở 108 bệnh nhân trước điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 11,7 kPa và 2,39. Kết quả nghiên cứu (biểu đồ 3.4) cũng nhận thấy 59,1% bệnh nhân có XHG xác định bằng Fibroscan. Tỷ lệ bệnh Fibroscan ở mức F1 cao nhất 28,8%, tiếp đến là mức F4: 24,0%, mức F2: 22,2%, và thấp nhất là mức F3 với 12,9%. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Trần Tú Oanh (2018) khi ghi nhận tỷ lệ nhóm mức độ xơ hóa F3 – F4 là 39% [28], thấp hơn so với nghiên cứu của Yohei Kozumi và cs (2011) cũng trên đối tượng VGCM có tỷ lệ XHG nhóm F0 – F1 chiếm 17,1%, F2 chiếm 22,9%, F3 – F4 chiếm 60% [121]. Nhóm xơ hóa nặng của chúng tôi thấp hơn đáng kể ở nghiên cứu của Yohei Koizumi có thể đối tượng trong nghiên cứu này độ tuổi trung bình cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi ($65,5 \pm 11,7$ tuổi so với $50,2 \pm 13,7$ tuổi) [121].

4.2. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG LÂM SÀNG, HUYẾT HỌC, SINH HÓA VÀ VIRUS

4.2.1. Đáp ứng lâm sàng

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

4.2.1.1. Sự thay đổi triệu chứng

Nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy các triệu chứng lâm sàng giảm sau khi bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ SOF/LDV (biểu đồ 3.7). Các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn rất thường gặp trước điều trị với tỷ lệ là 60,2% và 45,4% giảm lần lượt còn 7,4% và 4,6% tại thời điểm tuần 24 sau EOT .

Kết quả nghiên cứu ở 41 bệnh nhân VGCM điều trị phác đồ SOF/LDV 12 tuần, tác giả Trần Tú Oanh (2018) ghi nhận sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng trước, trong và sau điều trị. Tỷ lệ xuất hiện triệu chứng mệt mỏi trước và sau điều trị lần lượt là 43,9% (18/41) và 2,4% (1/41). Tỷ lệ xuất hiện triệu chứng vàng da là 12,2% và 2,4% [18].

Nghiên cứu của Ichikawa T và cs (2018) trên các bệnh nhân VGCM kiểu gen 1b điều trị SOF/LDV cũng ghi nhận sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng liên quan đến VGCM [107]. Tương tự Younossi ZM (2016) và cs cũng chỉ ra có sự cải thiện đáng kể về triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân Châu Á bị VGCM điều trị SOF/LDV [241]. Hai tác giả đều ghi nhận việc đạt được SVR dẫn tới sự cải thiện triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân.

4.2.1.2. Chất lượng cuộc sống trước và sau điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tất cả các điểm CLCS đều tăng lên và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,050$).

Các phác đồ điều trị VGCM không dùng IFN có hiệu quả cao và làm gia tăng chất lượng cuộc sống (CLCS) ở bệnh nhân Châu Âu/Bắc Mỹ. Theo Miyasaka A (2021) thì hầu hết các triệu chứng của VGCM khá khó nhận thấy và không quá ảnh hưởng đến cuộc sống, đặc biệt là những bệnh nhân F0 và F1. Ở những bệnh nhân giai đoạn XHG cao $\geq$ F3 thì các triệu chứng mới thật sự ảnh hưởng đến các khía cạnh như giao tiếp xã hội, sức khỏe thể chất khi bệnh nhân cảm thấy sức khỏe yếu hơn và thường xuyên cảm thấy mệt.

Younossi (2016) tại Nhật Bản nhận thấy trong tổng số 494 bệnh nhân VGCM được điều trị bằng phác đồ LDV/SOF, SOF + RBV hoặc LDV/SOF + RBV có điểm CLCS không khác biệt lúc ban đầu. Trong khi điều trị, những người được điều trị bằng phác đồ có RBV gặp phải nhiều tác dụng ngoại ý hơn (46% so với 22%, $p < 0,0001$). Điểm CLCS giảm cũng có ý nghĩa ở các nhóm RBV: lên đến -3,8 điểm (tuần điều trị 4), -5,2 (tuần điều trị 12), và -3,2 (sau điều trị tuần 12) ($p < 0,001$). Ngược lại, phác đồ không có RBV (LDV/SOF) có liên quan đến sự cải thiện HRQOL lên đến +4,1 điểm trong suốt quá trình điều trị ($p < 0,01$). Trong phân tích đa biến, việc sử dụng RBV có liên quan độc lập với CLCS thấp hơn trong và sau khi điều trị. Bệnh nhân VGCM tại Nhật Bản được điều trị bằng phác đồ có RBV suy giảm CLCS nhẹ. Ngược lại, những bệnh nhân được điều trị bằng SOF/LDV không chỉ cho thấy hiệu quả cao mà còn cải thiện CLCS [242].

4.2.1.3. Các tác dụng không mong muốn của quá trình điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng phụ của thuốc bao gồm (bảng 3.6): chóng mặt (18,5%), buồn nôn (2,8%), chán ăn (2,8%) và đau đầu chiếm 13,9%. Đa số các triệu chứng này gặp 1 đến 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị và thuyên giảm dần sau 3 đến 4 tuần. Không có bệnh nhân nào phải ngưng điều trị vì tác dụng phụ của thuốc hay gặp phải các tác dụng phụ nặng.

Đây cũng là nhóm các tác dụng phụ hay gặp của các DAA ghi nhận từ các nghiên cứu khác như nghiên cứu ION-1. Trong nghiên cứu ION-1, 10/865 bệnh nhân VGCM kiểu gen 1 chiếm 1% phải dừng nghiên cứu trước thời hạn dù tất cả bệnh nhân đều đạt SVR. Tỷ lệ biến cố bất lợi nghiêm trọng chiếm dưới 4% (33/385). Các tác dụng phụ hay gặp của tác giả là mệt mỏi (28,5%), đau đầu (23,7%), mất ngủ (14,4%) [36].

Một nghiên cứu của Charatcharoenwitthaya (2020) ghi nhận các biến cố điều trị thường gặp nhất trên 1021 bệnh nhân VGCM là mệt mỏi (11%), mất ngủ (2,7%), nhức đầu (2,5%), biến cố đường tiêu hóa (1,8%), phát ban (1%) và đau khớp (0,7%). Các bất thường liên quan đến xét nghiệm gan là không phổ biến chỉ có 3 bệnh nhân tăng ALT (0,1%) và tăng bilirubin toàn phần ở 41 bệnh nhân (4%) [58].

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong trong thời gian điều trị và theo dõi. Tuy nhiên, trong giai đoạn nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 3 trường hợp được phát hiện có HCC (đã bị loại ra khỏi nghiên cứu). Ba bệnh nhân này được phát hiện vào thời điểm kết thúc điều trị.

4.2.2. Đáp ứng các chỉ số sinh hóa

4.2.2.1. Hoạt độ AST và ALT

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.10 và 3.11) ghi nhận hoạt độ AST và ALT giảm nhanh tại thời điểm EOT và duy trì ổn định tại các thời điểm sau EOT. Giá trị trung bình AST tại thời điểm trước điều trị là 63,8 U/L, tại thời điểm EOT là 27,8 U/L. Giá trị trung bình ALT tại thời điểm trước điều trị là 77,1 U/L, tại thời điểm EOT là 28,4 U/L. Tuy nhiên tại thời điểm tuần 12 và 24 sau EOT, hoạt độ

AST và ALT ổn định và không có sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước.

Raschzok khi nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân VGCM sau ghép gan được điều trị bằng DAA cũng ghi nhận sự giảm sớm của AST và ALT huyết thanh trong vòng 4 tuần điều trị; hoạt độ GGT huyết thanh giảm trong khi điều trị và duy trì cho đến thời điểm SVR. Cụ thể tại các thời điểm tuần đầu tiên, tuần thứ 4, tuần thứ 12 và 24 thì hoạt độ AST huyết thanh trung bình tương ứng là 105 U/l; 31 U/l; 28 U/l và 26 U/l. Hoạt độ ALT trung bình tương ứng là 97 U/l; 26 U/l; 19 U/l và 18 U/l. Tương tự hoạt độ GGT trung bình huyết thanh là 154 U/l; 61 U/l; 30 U/l và 36 U/l [186].

Trong nghiên cứu của Chekuri cũng nhận thấy sự cải thiện hoạt độ AST, ALT và GGT huyết thanh tại thời điểm 24 tuần sau EOT so với trước điều trị. AST tại 2 thời điểm lần lượt là 58 U/l và 23 U/l và hoạt độ ALT trung vị trước và sau khi EOT 24 tuần lần lượt là 77 U/l và 20 U/l. Tương tự như vậy ở các thời điểm trước điều trị và sau EOT 24 tuần, hoạt độ GGT huyết thanh trung vị tương ứng là 62 U/l và 24 U/l [59].

Tại Việt Nam, kết quả nghiên cứu trên 41 bệnh nhân VGCM bằng phác đồ phối hợp SOF/LDV tại phòng khám tiêu hóa bệnh viện Bạch Mai của tác giả Trần Tú Oanh (2018) cho thấy sự cải thiện về chỉ số sinh hóa máu trước, trong và sau điều trị. Sự thay đổi về chỉ số transaminase và GGT, nghiên cứu cho thấy hoạt độ các enzyme phần lớn trở về bình thường sau 4 tuần điều trị và duy trì ổn định trong thời gian điều trị cũng như sau EOT 12 tuần. Cụ thể, hoạt độ AST huyết thanh trung vị tại các thời điểm tuần đầu tiên, tuần thứ 4, tuần thứ 12 và 24 lần lượt là 88 U/l; 34 U/l; 24 U/l và 23 U/l. Hoạt độ ALT huyết thanh trung vị tại các thời điểm tuần đầu tiên, tuần thứ 4, tuần thứ 12 và 24 lần lượt là 95 U/l; 29 U/l; 20 U/l và 22 U/l. Hoạt độ GGT huyết thanh trung vị tại các thời điểm tuần đầu tiên, tuần thứ 4, tuần thứ 12 và 24 lần lượt là 126 U/l; 48 U/l; 32 U/l và 30 U/l. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thời điểm tuần đầu tiên so với tuần thứ 4, tuần đầu tiên so với tuần thứ 12 và tuần đầu tiên so với tuần thứ 24. Điều trị VGCM mạn tính được

SVR sẽ cải thiện tình trạng tăng transaminase và GGT huyết thanh [18].

Bảng 4.1. Đáp ứng theo ALT và AST sau điều trị trong các nghiên cứu

Tác giả - năm	Cỡ mẫu	Đối tượng	Hoạt độ	Trước EOT	EOT	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
				U/L			
Raschzok (2016) [186]	21	BN xơ hóa gan giai đoạn F3 trở lên	ALT	105 ± 76	28 ± 6	26 ± 9	//
			AST	97 ± 80	19 ± 10	18 ± 8	//
Chekuri (2016) [59]	100	42% BN có xơ gan	ALT	72 (46–125)	//	//	20 (17–27)
			AST	58 (38–94)	//	//	23 (20–31)
Trần Tú Oanh (2018) [18]	41	F3: 19,5% F4: 19,5%	ALT	97	19	18	//
			AST	95	20	22	//
Chúng tôi (2020)	108	BN xơ gan tiến triển còn bù	AST	63,8	27,8	29	27,3
			ALT	77,1	28,4	29,8	28,0

Theo Tada TN và cs (2017), sự giảm có ý nghĩa các chỉ số enzyme của gan đặc biệt là ALT tại thời điểm trước và sau khi EOT được cho là có mối liên quan với sự giảm mức độ XHG sau khi đánh giá qua Fibroscan [208]. Giảm hoạt độ transaminase của gan phản ánh sự cải thiện tình trạng viêm và hoại tử tế bào gan do đó có thể là một yếu tố giúp tiên lượng cải thiện mức độ XHG sau điều trị bên cạnh

đáp ứng về tải lượng virus.

4.2.2.2. Một số chỉ số sinh hóa khác liên quan đến gan

Các chỉ số sinh hóa, virus thường được đánh giá vào các thời điểm trước điều trị, 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị, EOT và SVR [46].

Bilirubin: kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.12) ghi nhận tình trạng Bilirubin toàn phần, không có sự thay đổi nhiều sau điều trị ($p > 0,05$). Kết quả này của chúng tôi ngược với nghiên cứu của Trần Tú Oanh (2018) khi tác giả này ghi nhận nồng độ Bilirubin toàn phần giảm dần tại các thời điểm trước điều trị, tuần 4, tuần 12 và 24 sau EOT lần lượt là 17; 10,2; 9,4 và 9,1 mmol/l [18]. Kết quả của chúng tôi tương tự như Deterding K và cs (2015) ghi nhận trên 80 bệnh nhân VGCM có xơ gan điều trị bằng phác đồ DAA có hoặc không có RBV. Kết quả nghiên cứu trên nhận thấy nồng độ Bilirubin huyết thanh thường tăng nhẹ trong thời gian điều trị nhưng sau đó trở về bình thường và tiếp tục giảm sau tuần 12 sau EOT [68].

Một số nghiên cứu cho thấy, tình trạng tăng bilirubin máu có thể làm sai lệch kết quả Fibroscan [155],[221]. Trifan A đã đánh giá tác động của tình trạng tăng bilirubin đến kết quả Fibroscan trước và sau khi dẫn lưu đường mật ở các bệnh nhân tắc mật do sỏi. Sau dẫn lưu 29 ngày, độ XHG giảm trong khoảng từ 3.9-8.1 kPa ($p < 0,001$). Khả năng giảm độ XHG đo bằng Fibroscan cũng tỷ lệ thuận với mức độ giảm nồng độ bilirubin [221]. Từ kết quả trên, các tác giả khẳng định tình trạng tăng nồng độ bilirubin huyết thanh làm gia tăng XHG vì vậy chỉ nên áp dụng Fibroscan để đánh giá mức độ XHG khi đã loại trừ được tình trạng tắc mật [155],[221].

Albumin: gan là cơ quan duy nhất tổng hợp albumin huyết thanh. Vì vậy, nồng độ albumin huyết thanh là một trong những chỉ điểm quan trọng để đánh giá chức năng gan. Mức độ giảm albumin phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh gan.

Chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt chỉ số albumin (bảng 3.12). Albumin có xu hướng tăng dần sau điều trị, trước điều trị là $4,33 \pm 0,43$ g/dL, thời điểm EOT tăng lên $4,41 \pm 0,36$ g/dL, thời điểm 12 tuần sau EOT tăng nhẹ lên $4,52 \pm 0,33$ g/dL và tại thời điểm 24 tuần sau EOT lại tăng lên $4,53 \pm 0,32$ g/dL. Có ít nhất một sự khác

biệt về định lượng Albumin tại các thời điểm EOT và sau khi EOT với thời điểm trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,002$).

Trong nghiên cứu trên 210 bệnh nhân VGCM điều trị bằng DAA năm 2017, Tada và cs ghi nhận sự cải thiện cả hai chỉ số Albumin và Bilirubin toàn phần huyết thanh. Nồng độ Albumin máu tăng dần theo thời gian và duy trì đến tuần 12 sau EOT nhưng sau đó giảm có ý nghĩa tại thời điểm tuần 24 sau EOT. Nồng độ Albumin máu tại thời điểm tuần đầu tiên, tuần thứ 12 và 48 lần lượt là 42 g/l; 43 g/l và 44 g/l trong khi nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh tương ứng là 10,3; 11,97 mmol/l và 11 mmol/l [208].

Nghiên cứu của Deterding và cs (2015) nhận thấy nồng độ albumin có cải thiện đặc biệt ở nhóm có giảm albumin máu < 35 g/l có sự cải thiện nhanh hơn ngay trong thời gian điều trị và duy trì ở nồng độ cao từ tuần 12 tuần sau EOT [68].

Như vậy có thể thấy hiệu quả của việc điều trị bệnh nhân VGCM bằng phác đồ DAA giúp cải thiện chức năng gan.

4.2.3. Đáp ứng virus sau điều trị

Hiệp hội gan mật Hoa Kỳ khuyến cáo cần thực hiện xét nghiệm đo tải lượng HCV RNA trước điều trị và sau 12 tuần sau khi EOT cho tất cả bệnh nhân HCV mạn tính được điều trị kháng virus [31].

Kết quả của chúng tôi (bảng 3.13) ghi nhận đáp ứng virus tại 4 tuần từ lúc bắt đầu phác đồ điều trị là 97,2%, tại tuần 12 sau EOT là 99,1% và tại thời điểm tuần 24 sau EOT là 98,1%. Nhóm F4 có tỷ lệ đạt SVR là 96,2%. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới đều đạt SVR ở mức rất cao, trên 95%.

Nghiên cứu của Trần Tú Oanh (2018) trên 41 bệnh nhân VGCM tính điều trị bằng phác đồ SOF/LDV trong 12 tuần điều trị cho thấy tỷ lệ bệnh nhân không phát hiện được virus tại các thời điểm 4 tuần điều trị và 12 tuần sau EOT lần lượt là 97,6% và 100%.

Phạm Thị Thu Thủy và cs nghiên cứu trên 356 bệnh nhân kiểu gen 1 và 175 bệnh nhân kiểu gen 6, điều trị bằng SOF/LDV trong 12 tuần ($n = 284$); SOF/LDV + RBV trong 12 tuần ($n = 109$); SOF/LDV trong 24 tuần ($n = 36$); hoặc SOF/LDV +

RBV trong 24 tuần ($n = 102$). Tải lượng HCV RNA trung bình là 4.370.000 IU/ml và 72,7% có tải lượng virus cao > 800.000 IU/ml. 17,3% thất bại trước liệu pháp điều trị dựa trên IFN và 52,5% bị xơ hóa tiến triển (F3-4) ghi nhận bằng Fibroscan. Tỷ lệ SVR là 99,6% [217].

Kiểu gen 6 là một trong những kiểu gen phổ biến tại Việt Nam, tuy nhiên lại có tỷ lệ gặp không nhiều trên thế giới [152],[179]. Tỷ lệ SVR gen 6 cũng được ghi nhận cao tương tự các kiểu gen khác. Nghiên cứu của Emily Nguyen (2019) thực hiện trên 149 bệnh nhân kiểu gen 6, tỷ lệ SVR ở nhóm điều trị bằng phác đồ SOF/LDV là 96,4% và 100% đối với nhóm SOF + VEL ($p = 0,22$). SVR ở bệnh nhân xơ gan là 95,4% (41/43 bệnh nhân) đối với phác đồ SOF/LDV và 100,0% (5/5 bệnh nhân) đối với SOF + VEL ($p = 0,62$) [168].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra hiệu quả làm sạch virus cao của phác đồ SOF/LDV 12 tuần đặc biệt trên kiểu gen 1. Nghiên cứu ION – 1 trên 865 bệnh nhân VGCM kiểu gen 1 nhận thấy tỷ lệ làm sạch virus lên tới 99% ngay trong vòng 4 tuần điều trị đầu tiên và duy trì cho đến 12 tuần sau khi kết thúc điều trị [36]. Nghiên cứu LONESTAR của Lawitz và cs trên 21 bệnh nhân VGCM kiểu gen 1 điều trị SOF/LDV đơn thuần cũng ghi nhận tỷ lệ làm sạch virus ngay trong tuần đầu tiên điều trị là 100% [130].

Xơ gan là một trong các yếu tố liên quan ảnh hưởng tỷ lệ SVR trong khi sự tồn tại các biến thể đề kháng, tái điều trị với Peg-IFN có vẻ không ảnh hưởng kết cục điều trị. Trong nghiên cứu ION-2 trên 440 bệnh nhân kiểu gen 1, tái điều trị với phác đồ Peg-IFN/RBV $\pm$ thuốc ức chế protease, 20% xơ gan. Có 11 bệnh nhân ở nhóm điều trị 12 tuần (2%) tái phát virus sau ngưng điều trị, không có bệnh nhân nào ở nhóm điều trị 24 tuần bị tái phát. Ở nhóm tái phát, 50-57% và 100% bệnh nhân có biến thể đề kháng với NS5A trước lúc điều trị và thời điểm bị đề kháng. Nhóm bệnh nhân xơ gan có SVR thấp ở nhóm điều trị 12 tuần 82-86% [35]. Nghiên cứu Trio Health của Tapper và cs trên hơn 1400 bệnh nhân VGCM thuộc nhóm kiểu gen 1 cũng cho thấy tỷ lệ đạt SVR chung lên đến 94%. Tuy nhiên nhóm bệnh nhân xơ gan có tỷ lệ đạt SVR thấp hơn khoảng 93% so với nhóm không xơ gan với

tỷ lệ là 98% [214]. Sự khác biệt của chúng tôi với nghiên cứu này có thể do trong tiêu chuẩn chọn bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là các bệnh nhân mới mắc, bệnh nhân xơ gan ở giai đoạn còn bù và với số lượng bệnh nhân ít nên chưa đánh giá hết được hiệu quả điều trị. Tại Châu Á, một nghiên cứu đa trung tâm tại Nhật tiến hành ở 341 bệnh nhân kiểu gen 1 cho thấy tỷ lệ SVR là 100% ở nhóm nhận SOF/LDV 12 tuần. Ghi nhận 22% bệnh nhân mang NS5A RAVs trước điều trị, 99% bệnh nhân này đạt SVR [156].

Liu Z và cs (2017) nghiên cứu ở 3.243 bệnh nhân và ghi nhận bệnh nhân đạt SVR thì tỷ lệ cải thiện XHG cao hơn nhóm không đạt SVR. Nghiên cứu cũng nhận thấy tiến triển xơ hóa trong 3 năm ở bệnh nhân đạt SVR thấp hơn đáng kể so với bệnh nhân không đạt SVR: 4,8% so với 23,1%. Tỷ lệ giảm điểm XHG ở bệnh nhân đạt SVR từ -0,11 đến -0,67 điểm xơ hóa/năm; trong khi ở những bệnh nhân không đạt SVR dao động từ 0,23 đến -0,20 điểm xơ hóa/năm [138].

Nhiều nghiên cứu khác nhau cho thấy yếu tố kiểu gen HCV và tải lượng HCV RNA không ảnh hưởng đến tiến triển XHG [100]. Ngô Anh Thế (2017) phân tích mối tương quan giữa tải lượng HCV RNA và mức độ XHG cho thấy tiến triển XHG không phụ thuộc vào nồng độ virus trong máu ($p > 0,05$) [22]. Tương tự, Maylin (2012) đã phân tích tải lượng HCV RNA trong máu và trong nhu mô gan và ghi nhận không tác động tới tiến triển XHG [150].

Bảng 4.2. Tỷ lệ SVR trong các nghiên cứu

Tác giả	Cỡ mẫu	Kiểu gen	HCV RNA ban đầu ($\times 10^5$)	Xơ gan	Tỷ lệ SVR
Afdhal (2014) [36]	214	1	6,4	16%	99%
Gane (2015) [87]	25	6	6,7	8%	96%
Trần Tú Oanh (2018) [18]	41	1, 6	1,1 – 1,16	//	100%
P.T.T.Thủy (2018) [217]	531	1, 6	4,37	52,5% F3-4	99,6%
Emily Nguyen (2019)	149	6	6,2	46,7% F3-4	96,6% -

[168]					100%
Chúng tôi	108	1, 6	3,3	24% F4	99,1%

4.3. ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ CẢI THIẾN XƠ HÓA SAU ĐIỀU TRỊ ĐO BẰNG FIBROSCAN VÀ FIB-4 VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN

4.3.1. Đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị

Tình trạng xơ hóa tiến triển của gan làm tăng nguy cơ dẫn đến ung thư gan vì vậy mục tiêu trong điều trị VGCM cần chú ý đến sự cải thiện XHG. Nghiên cứu tại Đài Loan của Huang CF (2014) cho thấy nguy cơ HCC trong 5 năm ở bệnh nhân xơ gan là 22,6% so với 3,2% ở những người không bị xơ gan [102].

Knop V và cs (2016) nghiên cứu ở 54 bệnh nhân xơ gan điều trị bằng phác đồ DAA cho thấy có 88% và 57% bệnh nhân cải thiện độ XHG sau 24 tuần đạt SVR qua đánh giá Fibroscan và AFRI [119]. Martini S và cs (2017) theo dõi trên 125 bệnh nhân được điều trị bằng các phác đồ DAA và ghi nhận điểm Fibroscan giảm dần từ 20,4 xuống 17,5 và 14,0 kPa lần lượt ở 6 và 12 tháng sau EOT [146].

Suy giảm độ XHG trong thời gian đầu sau điều trị có thể là kết quả của việc giảm viêm hoại tử hơn là do sự cải thiện xơ hóa, vì cải thiện của xơ hóa là một quá trình tương đối chậm hơn so với sự thuyên giảm của tình trạng viêm. Tuy nhiên giả thuyết này vẫn là vấn đề còn tranh cãi. Nghiên cứu đa trung tâm ở bệnh nhân viêm gan B mạn ghi nhận từ lúc bắt đầu điều trị kháng virus đến tuần thứ 24 sau khi điều trị, độ XHG giảm nhanh (-2,2 kPa/24 tuần) song song với ALT. Tuy nhiên, từ tuần 24 đến tuần 104, độ XHG giảm chậm nhưng kéo dài (-0,3 kPa/24 tuần), trong khi mức ALT vẫn ổn định trong phạm vi bình thường. Điều này đặt ra giả thuyết có mối tương quan có ý nghĩa giữa tình trạng viêm gan và sự giảm độ XHG trong 24 tuần đầu khởi đầu điều trị nhưng sự ảnh hưởng này giảm dần trong thời gian sau [137]. Everson GT ghi nhận việc cải thiện xơ và viêm xảy ra khá sớm và tỷ lệ cải thiện viêm cao hơn so với cải thiện xơ hóa (tương ứng là 63% và 50%) ở những bệnh nhân được sinh thiết tại tuần 24 sau đạt SVR [78]. Kết quả mô học của Cheng CH (2021) cho thấy 71,4% và 61,9% bệnh nhân đạt SVR sau điều trị DAA cải thiện tình trạng viêm gan và xơ hóa giữa hai lần sinh thiết cách nhau 14,7 tháng. Trong

nhóm cải thiện độ viêm hoại tử, có 80,0% bệnh nhân có cải thiện điểm METAVIR, trong khi chỉ có 16,7% bệnh nhân cải thiện tình trạng xơ hóa ở nhóm không cải thiện độ viêm và hoại tử, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,007$) [60]. Việc ngăn chặn nhanh chóng sự nhân lên của HCV bằng các phác đồ DAA có thể giúp giảm tình trạng viêm [201] trong khi sự cải thiện XHG sẽ cần nhiều thời gian hơn [59]. Các phác đồ cũ như IFN cũng cho thấy kết quả tương tự [181].

4.3.1.1. Đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị đánh giá bằng Fibroscan

Các phương pháp đánh giá XHG tại Việt Nam gồm sinh thiết gan và các phương pháp đánh giá không xâm lấn, phổ biến là Fibroscan. Sinh thiết gan là một thủ thuật xâm lấn và có thể có biến chứng, khó được chấp nhận nhất là tái sinh thiết sau điều trị kháng virus thành công. Bên cạnh đó, độ chính xác của sinh thiết trong đánh giá mức độ XHG đòi hỏi khá nhiều yếu tố mà rất ít cơ sở y tế có thể thực hiện được. Vì vậy, Fibroscan thực sự trở thành một trong các phương pháp đánh giá XHG chính hiện nay không chỉ trên thế giới mà ngay cả ở nước ta. Điểm thuận lợi của phương pháp đánh giá XHG không xâm lấn so với sinh thiết gan là không xâm lấn, không có chống chỉ định, không đau, chi phí thấp, an toàn, cho kết quả nhanh, có thể lặp lại nhiều lần và bệnh nhân dễ dàng chấp nhận. Tỷ lệ thất bại khi thực hiện Fibroscan trong nghiên cứu của Cassinotto C ở dân số Châu Á là 2,6% [55]. Với tỷ lệ thành công cao, kỹ thuật Fibroscan cho thấy có khả năng ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Hơn nữa, kỹ thuật này có nhiều ưu điểm như không đòi hỏi nhiều kinh nghiệm của người thực hiện và hầu như không có các biến chứng nguy hiểm tới tính mạng người bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.15), XHG đánh giá bằng Fibroscan giảm theo thời gian, từ 11,7 kPa trước điều trị còn 10,2 kPa khi EOT và tuần 12 sau EOT là 9,6 kPa. Tại thời điểm tuần 24 sau EOT thì chỉ số XHG còn 8,9 kPa. Như vậy, mức độ cải thiện xơ giảm 1,5 kPa (12,8%) tại EOT và tiếp tục giảm thêm 1,3 kPa (giảm thêm 11,1%) tại tuần 24 sau EOT ($p<0,001$). Ở bệnh nhân đạt SVR, cải thiện xơ hóa đã được ghi nhận giảm sớm ngay giai đoạn kết thúc điều trị, trung bình

khoảng 1,7 – 4,1 kPa [75],[178]. Tại thời điểm 24 tuần sau EOT, giảm từ 2,8 – 7,5 kPa cũng được ghi nhận ở nhiều nghiên cứu [43],[59],[148].

Iacob S và cs (2018) nghiên cứu trên đối tượng là bệnh nhân ghép gan bằng các phương pháp XHG không xâm lấn nhận thấy khả năng cải thiện về độ XHG trong khoảng thời gian 12 tuần sau khi được điều trị bằng phác đồ DAA [106]. Một nghiên cứu tiến hành tại Italia cho thấy độ XHG đánh giá bằng Fibroscan giảm từ 12,3 kPa xuống 6,6 kPa sau 5 năm. Mức độ cải thiện XHG rõ rệt được ghi nhận ngay sau khi điều trị, cụ thể -2,5 kPa tại EOT và -3,7 kPa sau 24 tuần, trong khi từ 1 năm trở đi, mức độ giảm XHG dần dần chậm lại. Điểm XHG tại thời điểm ban đầu là 12,8 kPa và 10,7 kPa và 9,6 kPa tại EOT và tại tuần 24 sau EOT. Sự cải thiện XHG tiếp tục được ghi nhận từ 1 năm trở đi, cụ thể mức XHG là 8,7 kPa sau 1 năm, 8,23 kPa sau 2 năm, 7,9 kPa sau 3 năm, 7,7 kPa và 7,3 kPa sau 4 và 5 năm [79].

Kong và cs cho thấy sự cải thiện XHG theo hai giai đoạn: giai đoạn giảm nhanh (từ ban đầu đến 6 tháng) và giai đoạn giảm chậm (giai đoạn sau 6 tháng). Tốc độ cải thiện XHG đo bằng Fibroscan trong 6 tháng đầu cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân cải thiện xơ hóa đánh giá bằng sinh thiết gan ($\Delta\text{XHG}\% \text{Ishak} = -2,19\% / \text{tháng}$, $p = 0,0025$; $\Delta\text{XHG}\% \text{Ishak/PIR} = -2,56\%/\text{tháng}$, $p = 0,0004$). Mô hình dự đoán dựa trên điểm số FIB-4 và Ishak ban đầu cũng như độ XHG, tiểu cầu và albumin ban đầu cùng với những thay đổi của chúng trong 6 tháng đầu tiên có thể dự đoán sự cải thiện mô học (AUROC Ishak = 0,74, KTC 95%: 0,67-0,80; AUROC Ishak/PIR = 0,81, KTC 95%: 0,74-0,87) [122].

Tỷ lệ bệnh nhân có cải thiện xơ hóa sau điều trị đo bằng Fibroscan tăng dần qua các thời điểm (bảng 3.17), tỷ lệ cải thiện tại thời điểm EOT chiếm 27,8%, tỷ lệ này tăng lên là 33,3% tại thời điểm tuần 12 sau EOT và tăng lên là 37% tại tuần 24 sau EOT. Trong đó 25 người (23,2%) cải thiện 1 cấp độ xơ hóa và 15 người (13,8%) cải thiện 2 cấp độ trở lên.

Bảng 4.3. Sự thay đổi giá trị độ đàn hồi gan theo thời gian điều trị
trong các nghiên cứu

Tác giả	n	Tuổi	Giới nam	Kiểu gen	Thời điểm đánh giá	Sinh thiết gan	Phác đồ	Cải thiện độ XHG (% , kPa)	Cải thiện điểm FIB-4	Các yếu tố ảnh hưởng
Shiratori (2000) [198]	593	49	70%	//	3,7 năm	Có	IFN	29%	32%	//
Poynard (2002) [181]	3010	41	65%	59% kiểu gen 1	20 – 62 tháng sau EOT	Có	IFN + RBV	80% giảm ≥ 1 độ ishak; 49% xơ gan giảm ≥ 1 độ metavir		Độ xơ hóa ban đầu, SVR, tuổi <40, BMI <27
Phạm T.T. Thủy (2012) [218]	70	48,5	61%	Kiểu gen 6	48 tuần sau EOT	Không	IFN alfa-2a + RBV	Trước ĐT: 12,1; 12 tuần sau EOT: 8,5	//	//

Tác giả	n	Tuổi	Giới nam	Kiểu gen	Thời điểm đánh giá	Sinh thiết gan	Phác đồ	Cải thiện độ XHG (% , kPa)	Cải thiện điểm FIB-4	Các yếu tố ảnh hưởng
Phạm T.T. Thủy (2012) [218]	35	46,8	63%	Kiểu gen 6	24 tuần sau EOT	Không	IFN alfa-2b + RBV	Trước ĐT: 10,5; 12 tuần sau EOT: 8,25	//	//
Chekuri (2016) [59]	100	60	72%	85% Gen 1	24 tuần sau EOT	Không	IFN SOF/LDV	Trước ĐT: 10,4; SVR24: 7,6	Trước ĐT: 21,7 SVR24: 14,0	//
Elsharkawy và cs (2017) [75]	337	50,8	64%	//	12 tuần sau EOT	Không	SOF	Trước ĐT: 14,8; EOT: 11,8	//	//
Bachofner (2017) [43]	392	//	//	60% gen 1	18 tháng sau EOT	Không	DAA + RBV PEG-IFN +RBV +SOF	Giảm từ 12,65 kPa xuống 8,55 kPa (32,4%)	//	//

Tác giả	n	Tuổi	Giới nam	Kiểu gen	Thời điểm đánh giá	Sinh thiết gan	Phác đồ	Cải thiện độ XHG (% , kPa)	Cải thiện điểm FIB-4	Các yếu tố ảnh hưởng
Mauro 2018 [148]	112	61	69%	88% gen 1	12 tháng sau SVR	Có	DAA/IFN	67%	43%	//
Persico (2018) [178]	749	64,9	57,1%	66,9%	12 tuần sau EOT	Không	SOF + RBV	Trước ĐT: 19,3; EOT: 15,2; 24 tuần sau EOT: 14,2	//	ALT thấp, số lượng PLT thấp, bệnh đái tháo đường
Knop (2020) [120]	260	//	//	89,2% gen 1	24 tuần sau EOT	Không	DAA	Trước ĐT: 8,6; EOT: 8,4; 24 tuần sau EOT: 7,9	Trước ĐT: 25.1 24 tuần sau EOT: 21.5	Độ XHG ban đầu

Chú thích: IFN: interferon; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir; RBV: ribavirin; LDV: ledipasvir.

Các nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ cải thiện XHG tại thời điểm EOT là 5% đến 20% [120], ở tuần 12 sau EOT là 40% đến 77% [75],[139], ở tuần 24 sau EOT và sau đó là 57% đến 65,1% [43],[71],[119],[148]. Elsharkawy AM và cs (2017) theo dõi đáp ứng XHG bằng Fibroscan, FIB-4 và APRI ở 337 bệnh nhân VGCM được điều trị với chế độ điều trị có sofosbuvir ghi nhận có sự cải thiện đáng kể độ xơ sau điều trị tại thời điểm tuần 12 sau EOT là $11,8 \pm 8,8$ kPa so với trước điều trị là $14,8 \pm 10,7$ kPa. Có 81,1% bệnh nhân xơ gan cải thiện độ xơ tại thời điểm tuần 12 sau EOT. Các chỉ số FIB-4 và APRI cũng cải thiện ở tuần 12 sau EOT [75]. Dolmazashvili E và cs (2017) theo dõi bằng Fibroscan ở 304 bệnh nhân VGCM điều trị với DAA cũng cho thấy có 65,1% bệnh nhân cải thiện XHG với độ XHG trung bình tại thời điểm tuần 24 sau EOT là 11,9 kPa so với độ XHG ban đầu là 16,9 kPa ($p < 0,0001$) [71]. Tương tự, ở kiểu gen 1, nghiên cứu cũng ghi nhận có 69% bệnh nhân xơ hóa tiến triển và 55% xơ gan cải thiện độ xơ sau SVR trong khoảng 2,5 năm theo dõi. Tác giả cũng ghi nhận ở nhóm xơ hóa tiến triển có 17% diễn tiến đến xơ gan. Ở nhóm bệnh nhân có kèm đái tháo đường và giãn tĩnh mạch thực quản cải thiện độ xơ ít hơn [71].

Những nghiên cứu khác tại Việt Nam như nghiên cứu của Nguyễn Thế Hưng đánh giá đáp ứng của SOF/LDV trên bệnh nhân VGCM cũng thấy đáp ứng giảm độ xơ hóa của gan [14] và Ngô Anh Thế khi đánh giá trên 50 bệnh nhân VGC mạn điều trị phác đồ phối hợp Peg – INF và RBV tại khoa viêm gan, bệnh viện Nhiệt đới Trung ương ghi nhận có sự cải thiện rõ rệt mức độ XHG trước và sau điều trị với trung vị lần lượt là 15,7 kPa và 11,7 kPa [23]. Nghiên cứu của Phạm Thị Thu Thủy cũng cho thấy có sự cải thiện rõ rệt độ XHG của gan trước và sau điều trị. Trong nghiên cứu này, giá trị trung bình Fibroscan của nhóm bệnh nhân được điều trị bằng peg-IFN alfa-2a + RBV trước điều trị là $12,1 \pm 7,3$ kPa giảm còn $8,5 \pm 4,8$ kPa. Fibroscan ban đầu của nhóm bệnh nhân điều trị bằng peg-IFN alfa-2b + RBV là $10,5 \pm 7,4$ kPa, giảm còn $8,25 \pm 4,6$ kPa sau khi ngưng điều trị [218].

Phân tích ở riêng nhóm F4, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân F4 trước điều trị chiếm 24,1%, tại thời điểm EOT là 18,5%, sau đó giảm tiếp tại

thời điểm tuần 24 sau EOT còn 16,7%. Điểm xơ hóa trung bình giảm 20,2% tại EOT và 36,8% tại 24 tuần sau EOT so với trước điều trị. Các nghiên cứu mô học ghi nhận có 43,2% đến 49% bệnh nhân VGCM có xơ gan đảo ngược về ngưỡng không xơ gan, tuy nhiên với thời gian theo dõi lâu hơn sau SVR [147],[181]. Các nghiên cứu theo dõi cải thiện độ XHG bằng phương pháp không xâm lấn cho thấy việc cải thiện xơ hóa ở đối tượng xơ gan xảy ra sớm, từ 12 tuần sau khi kết thúc điều trị. Knop V và cs (2016) nghiên cứu ở 54 bệnh nhân xơ gan điều trị bằng phác đồ DAA cho thấy có 57% bệnh nhân cải thiện độ XHG sau 24 tuần đạt SVR qua đánh giá Fibroscan và AFRI [119]. Martini S và cs (2017) theo dõi trên 125 bệnh nhân xơ gan được điều trị bằng các phác đồ DAA và ghi nhận điểm Fibroscan giảm dần từ 20,4 xuống 17,5 xuống 14,0 kPa lần lượt ở 6 và 12 tháng. Có 50,6% bệnh nhân xơ hóa nặng cải thiện độ XHG tại tuần 48 sau EOT [146]. Một nghiên cứu tiến hành tại Italia ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân F4 giảm đáng kể từ 32,1% lúc ban đầu xuống 20,5% tại EOT và 15,1% tại tuần 24 sau SVR. Xu hướng cải thiện xơ gan tiếp tục diễn ra theo thời gian, với 9,8% bệnh nhân ở giai đoạn F4 sau 1 năm và 7,1% sau 2 năm và chỉ còn 6,2% bệnh nhân có độ XHG > 9,5 kPa sau 5 năm [79].

Cải thiện XHG khác nhau tùy mức độ xơ hóa ban đầu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị nhóm F1 là 28,8% và tại thời điểm 24 tuần sau EOT là 40,7%. Đối với nhóm F2, trước điều trị là 22,2% tăng lên 23,2% tại thời điểm 24 tuần sau EOT. Ở nhóm F3, trước điều trị tỷ lệ là 12,9%, tại thời điểm EOT là 10,2% và tại thời điểm 24 tuần sau EOT giảm mạnh xuống còn 4,6%. Nghiên cứu của Calvaruso V và cs (2013) trên 104 bệnh nhân VGCM đạt SVR khi điều trị bằng Peg – INF và RBV nhận thấy sự cải thiện mức độ XHG giảm dần theo độ xơ hóa ban đầu. Cụ thể, ở nhóm F1 chỉ có 7,1% bệnh nhân không cải thiện độ XHG trong khi đó ở nhóm F2, F3, F4 tỷ lệ cải thiện độ XHG lần lượt là 44,2%; 15,1% và 9,3% [53].

Phạm vi của các giai đoạn xơ hóa có thể thay đổi trong đó mức độ xơ hóa F4 có phạm vi rất rộng (12,5 - 75kPa) so với F0-F1 (2,5-6,9 kPa). Đây cũng là một yếu tố gây ảnh hưởng lớn đến đánh giá cải thiện xơ hóa theo phân nhóm, đặc biệt là ở

nhóm xơ gan (F4). Do đó, một số tác giả đề xuất cải thiện xơ hóa nên được định nghĩa là giá trị giảm hơn là tính theo xếp loại phân nhóm [33]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự giảm độ xơ hóa đo bằng Fibroscan tăng dần theo thời gian có ý nghĩa thống kê khi đạt SVR.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận có 51,9% bệnh nhân không thay đổi độ XHG tại tuần 24 sau EOT (bảng 3.16). Điều này có thể do tỷ lệ bệnh nhân không xơ hóa trong dân số nghiên cứu, lên đến 40,8% nên không có sự thay đổi XHG rõ rệt sau điều trị. Mặc dù có sự cải thiện thông qua điều trị, các nghiên cứu vẫn cho thấy 60% bệnh nhân xơ gan trước khi điều trị vẫn tiếp tục bị xơ gan ở giai đoạn 24 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

4.3.1.2. Đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị đánh giá bằng FIB-4

Về đánh giá mức độ cải thiện XHG, chỉ số tỷ lệ Aspartate aminotransferase-trên tiểu cầu (APRI) và chỉ số xơ hóa dựa trên chỉ số FIB-4 là hai dấu ấn sinh học huyết thanh thường được sử dụng cho HCV [225].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chỉ số FIB-4 giảm từ 2,39 xuống còn 1,7 tại thời điểm EOT và không thay đổi gì sau tuần 12 và 24 sau EOT ($p > 0,05$). Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới. Hsu WF (2019) ghi nhận giá trị FIB-4 trung bình giảm từ 2,88 lúc ban đầu xuống 2,1; 2,15; 2,11 và 2,22 lần lượt ở tuần thứ 2, tuần 4, kết thúc điều trị và tuần 12 sau EOT (tất cả $p < 0,001$) [101]. Tương tự, Cheng CH (2021) ghi nhận chỉ số FIB-4 trung bình giảm từ 4,78 lúc ban đầu xuống 3,30; 3,31; 3,65 và 3,66 ở tuần thứ 4, 8, tại EOT và 12 tuần sau EOT ở những bệnh nhân VGCM đạt SVR ($p < 0,01$) [60].

XHG là một quá trình mãn tính. Điểm số xơ hóa giảm nhanh sau khi điều trị DAA có thể phản ánh sự giảm viêm chứ không phải là sự thoái triển thực sự của xơ hóa, vì thời gian dường như quá ngắn để tái tạo tế bào gan đáng kể [60]. Sự cải thiện nhanh chóng của các giá trị APRI và FIB-4 có thể là do nồng độ AST và ALT giảm nhanh, và ở mức độ thấp hơn, số lượng tiểu cầu tăng lên kể từ 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng các phác đồ DAA. Sun YM (2020) kết luận APRI và FIB-4 không thích hợp để theo dõi sự cải thiện xơ hóa ở bệnh nhân đang điều trị bằng

thuốc chống virus [207]. Kim và cs đã phân tích APRI và FIB-4 ở 575 bệnh nhân nhận được các mẫu sinh thiết gan ghép đôi trước và sau 240 tuần điều trị. Họ phát hiện ra rằng giảm APRI và FIB-4 không liên quan đến sự cải thiện mô học của xơ hóa, và cho rằng sự giảm này, đi kèm với giảm aminotransferase, là kết quả của sự thuyên giảm viêm chứ không phải là sự cải thiện của xơ hóa [115]. Tuy nhiên, theo dõi một số chỉ số sinh học trực tiếp của quá trình xơ hóa có thể dự đoán cải thiện XHG. Tanwar S và cs (2017) đã chứng minh rằng sự thay đổi các chỉ số như axit hyaluronic, peptide tận cùng của procollagen III và chất ức chế mô của chất nền metaloproteinase-1 từ ban đầu đến 12 tháng sau khi bắt đầu điều trị dựa trên Peg-IFN, kết hợp với giai đoạn mô học cơ bản, có thể dự đoán sự thoái triển xơ hóa mô học vào thời điểm 24 tháng sau khi điều trị [213].

Hagström H và cs (2020) ghi nhận sự gia tăng 1 đơn vị FIB-4 có liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh gan nặng (HR là 1,81; KTC 95%) và đánh giá lại FIB-4 trong vòng 5 năm giúp cải thiện việc xác định các cá nhân có nguy cơ mắc bệnh gan nặng trong dân số nói chung [95].

Vai trò của FIB-4 trong sàng lọc HCC ở bệnh nhân VGCM sau khi đạt SVR cũng được đặt ra ở một vài nghiên cứu. Không có ung thư biểu mô tế bào gan nào phát hiện trong thời gian theo dõi 5 năm ở 547 trong số 1352 bệnh nhân có điểm FIB-4 <1,50 tại SVR hoặc được cải thiện từ $\geq 1,50$ đến <1,50 trong thời gian theo dõi [95].

Mô hình dự đoán dựa trên điểm số FIB-4 và Ishak ban đầu cũng như độ XHG, số lượng tiểu cầu và albumin ban đầu và những thay đổi của chúng trong 6 tháng đầu tiên có thể dự đoán sự cải thiện mô học (AUROC Ishak = 0,74, KTC 95%: 0,67-0,80; AUROC Ishak/PIR = 0,81, KTC 95%: 0,74-0,87)) [122].

4.3.2. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng xơ hóa gan

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các yếu tố liên quan đến XHG đánh giá bằng phương pháp Fibroscan bao gồm: béo phì, hoạt độ AST và ALT ban đầu, độ XHG ban đầu và các yếu tố liên quan đến chỉ số FIB-4 là hoạt độ AST ban đầu. Kết quả này tương tự với tác giả Ngô Anh Thế khi nhận thấy nhưng cũng có

thể nồng độ ALT trong máu trở về bình thường tương quan thuận cùng giảm độ XHG của gan trên Fibroscan [22].

Thông qua phân tích hồi quy, các nghiên cứu khác nhau cho thấy các yếu tố liên quan đến đáp ứng XHG khác nhau nhưng nhìn chung 2 yếu tố phổ biến nhất là: BMI (hay béo phì) và độ xơ ban đầu [59],[74],[196].

Yếu tố béo phì được ghi nhận trong khá nhiều nghiên cứu, tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Chekuri S nhận thấy BMI có mối tương quan với chỉ số xơ hóa gan, tình trạng cải thiện xơ hóa gan càng giảm khi BMI càng tăng đặc biệt là tại mốc 24 tuần sau điều trị [59]. Sebastiani G và cs (2014) ghi nhận các yếu tố có liên quan làm giảm mức độ cải thiện XHG khi điều trị bao gồm: nghiện rượu, béo phì, sử dụng cần sa hằng ngày, kháng insulin và có hội chứng chuyển hóa [196]. Trong khi đó Ehsan N (2021) ghi nhận các yếu tố như tuổi dưới 40, BMI dưới 27, độ xơ hóa ban đầu thấp là các yếu tố liên quan đến cải thiện XHG tốt hơn [74]. Các tài liệu y văn khác cũng cho thấy các bệnh kèm theo như béo phì, đái tháo đường hoặc tiền sử nghiện rượu có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự tiến triển của bệnh lý gan ở bệnh nhân đáp ứng virus bền vững [83],[192].

Mức độ xơ hóa ban đầu là yếu tố liên quan độc lập với việc cải thiện xơ hóa sau khi đạt SVR được ghi nhận ở nhiều nghiên cứu đánh giá bằng mô học [180] và phương pháp không xâm lấn [75],[94],[120]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, độ xơ hóa ban đầu ở mức độ nặng có ý nghĩa F2, F3 có mức cải thiện XHG cao hơn. Lledó GM (2018) nghiên cứu ở 260 bệnh nhân được điều trị bằng DAA ghi nhận có 57,2% bệnh nhân bị XHG tiến triển với mức trung bình là 11 kPa, FIB-4 là 2,4 và APRI là 0,95. Tại thời điểm tuần 12 sau EOT, mức giảm trung bình 2,1 kPa ($p < 0,001$). Có 40% đạt cải thiện xơ hóa, với mức nhóm bệnh nhân xơ hóa tiến triển (F3, F4) đạt mức cải thiện cao hơn so với nhóm xơ hóa nhẹ [139]. Ngược lại, Hablass FH và cs (2021) nhận thấy nhóm xơ gan (F4) cải thiện xơ hóa thấp hơn nhóm xơ hóa có ý nghĩa ($\geq F2$), lần lượt là 56,1% so với 69,6% [94].

Những bệnh nhân xơ gan mất bù, những thay đổi về mô đệm và mạch máu trong gan có thể không hồi phục và về cơ bản gan sẽ không thể cải thiện về đến giai đoạn không xơ gan [223]. Mauro E và cs nghiên cứu cải thiện xơ hóa ở 112 bệnh

nhân HCV tái phát sau cấy ghép có xơ hóa ít nhất ở giai đoạn F1 (theo hệ thống METAVIR) trước khi điều trị và sinh thiết 12 tháng sau khi loại trừ virus ghi nhận ở 37 bệnh nhân xơ gan, 92% vẫn ở mức F4 hoặc giảm xuống F3, tức là hầu hết vẫn bị xơ hóa tiến triển. Bệnh nhân có cải thiện xơ hóa có HVPG trước khi điều trị thấp hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân không cải thiện (trung bình 7 mmHg so với 14 mmHg), mức HVPG thấp nhất ở bệnh nhân không có cải thiện xơ hóa là 11,5 mmHg. Trong đó, XHG giảm nhiều hơn ở những bệnh nhân bị xơ hóa thoái triển và XHG thấp nhất ở những bệnh nhân không bị thoái triển là 25,3 kPa [148]. Hablass FH (2021) nhận thấy điểm XHG ban đầu là 17,6 kPa có thể xác định bệnh nhân có khả năng thoái triển xơ hóa cao hơn (độ nhạy = 94,4%, độ đặc hiệu = 82,6%, diện tích dưới đường cong = 0,88, $p < 0,001$) [94].

Dolmazashvili (2017) không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về mức giảm xơ gan giữa các bệnh nhân được điều trị bằng các thời gian điều trị khác nhau nhưng họ nhận thấy có sự khác biệt mức độ cải thiện độ xơ gan giữa nam giới và nữ giới [71]. Kết quả này khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Có 11,1% bệnh nhân đạt SVR vẫn tiếp tục tiến triển xơ hóa theo nghiên cứu của chúng tôi. Naoki và cs (2021) theo dõi cải thiện XHG bằng Fibroscan ở bệnh nhân VGCM điều trị bằng DAA, cho thấy 11% không thoái triển ở tuần 96 sau đạt SVR. Trong phân tích đa biến, nồng độ Angiotensin 2 ban đầu và độ XHG tăng bậc tại tuần 24 sau EOT có liên quan đến không cải thiện xơ hóa tại tuần 96 sau điều trị [113]. Nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi ngắn với chỉ 24 tuần sau EOT. Tuy nhiên, mức độ tiến triển xơ hóa tại thời điểm tuần 24 sau EOT có thể giúp dự đoán phần nào cải thiện xơ hóa sau đó.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá mức độ đáp ứng lâm sàng, sinh hóa, virus và chỉ số XHG ở 108 bệnh nhân VGCM điều trị bằng phác đồ sofosbuvir 400mg phối hợp ledipasvir 90mg 12 tuần, chúng tôi rút ra được những kết luận sau:

1. Đánh giá đáp ứng lâm sàng, sinh hóa và virus

Các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn rất thường gặp trước điều trị với tỷ lệ là 60,2% và 45,4%, các triệu chứng này giảm nhiều tại thời điểm EOT và duy trì sau đó, tỷ lệ lần lượt là 7,4% và 4,6% ($p < 0,001$).

Hoạt độ AST và ALT giảm từ 63,8 U/L và 77,1 U/L tại thời điểm trước điều trị xuống còn 27,8 U/L và 28,4 U/L tại thời điểm EOT và không thay đổi có ý nghĩa tại tuần 12 và tuần 24 sau EOT.

Albumin tăng từ trước điều trị là $4,33 \pm 0,43$ g/dL lên $4,41 \pm 0,36$ g/dL tại thời điểm EOT và $4,52 \pm 0,33$ g/dL tại thời điểm tuần 12 sau EOT ($p < 0,001$). Không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về Bilirubin, tiểu cầu tại các thời điểm ($p > 0,05$).

Tỷ lệ đáp ứng virus tại 4 tuần điều trị là 97,2% và SVR12 là 99,1%.

Các tác dụng phụ của thuốc bao gồm: chóng mặt (18,5%), buồn nôn (2,8%), chán ăn (2,8%) và đau đầu chiếm 13,9%.

2. Đánh giá mức độ cải thiện xơ hóa gan sau điều trị với các yếu tố liên quan

XHG đánh giá bằng Fibroscan giảm theo thời gian, từ 11,7 kPa trước điều trị còn 10,2 kPa khi EOT và tuần 12 sau EOT là 9,6 kPa. Tại thời điểm tuần 24 sau EOT thì chỉ số XHG còn 8,9 kPa. Ở nhóm xơ gan, trước điều trị là 24,1%, tại thời điểm EOT là 18,5% và tại thời điểm tuần 24 sau EOT giảm xuống còn 16,7%.

Mức độ cải thiện xơ hóa qua Fibroscan tăng dần qua các thời điểm, tỷ lệ giảm cấp phân độ XHG tại thời điểm EOT là 27,8%, tăng lên 33,3% tại thời điểm tuần 12 sau EOT và 37% tại tuần 24 sau EOT ($p < 0,05$).

Tỷ lệ không thay đổi cấp và có tiến triển xơ hóa lần lượt là 51,9% và 11,1%.

FIB-4 trước điều trị có giá trị trung bình là 2,39 và giảm xuống tại thời điểm EOT còn 1,70 và duy trì ở 1,72 tại tuần 12 và 24 sau EOT. Tỷ lệ nhóm F0-F1 (< 1,45) tại thời điểm trước điều trị là 38,0%, và tăng lên 55,6% tại thời điểm EOT và 71,3% tại thời điểm tuần 24 sau EOT.

Các yếu tố có liên quan đến đáp ứng XHG bao gồm: béo phì, nồng độ AST, độ xơ hóa ban đầu ($p < 0,05$).

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả của nghiên cứu này, chúng tôi có các kiến nghị như sau:

- Nên điều trị bằng sofosbuvir phối hợp ledipasvir ở bệnh nhân VGCM kiểu gen 1, 6, điều trị sớm, đặc biệt ưu tiên ở các giai đoạn xơ hóa nặng, xơ gan còn bù để đạt được cải thiện XHG bên cạnh đáp ứng về sinh hóa và virus.
- Khuyến cáo sử dụng thường quy đánh giá XHG bằng phương pháp siêu âm Fibroscan hoặc tối thiểu là chỉ số FIB-4 và tốt nhất là phối hợp 2 chỉ số này là cần thiết để theo dõi đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị kháng virus viêm gan C nhằm có chiến lược theo dõi biến chứng xơ gan, HCC phù hợp.
- Cần nhiều nghiên cứu có quy mô lớn hơn về cỡ mẫu cũng như là có nhóm chứng, theo dõi thời gian dài hơn, nhất là xác định các yếu tố dự báo đáp ứng XHG.
- Ngoài ra, cũng cần những nghiên cứu thêm về điều trị phối hợp các thuốc kháng virus với các thuốc khác (thuốc kháng xơ hóa,...) có thể làm tăng cơ hội cải thiện tình trạng XHG.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Trần Văn Huy, Trần Nguyễn Ái Thanh (2019), “Nghiên cứu đáp ứng xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn kiểu gen 1,6 điều trị với ledipasvir phối hợp sofosbuvir”, *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại Học Y Dược Huế*; 9 (6), tr. 121 - 125.
2. Trần Văn Huy, Trần Nguyễn Ái Thanh (2021), “Đáp ứng sinh hóa, vi-rút ở bệnh nhân viêm gan C mạn kiểu gen 1,6 điều trị với ledipasvir phối hợp sofosbuvir”, *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại Học Y Dược Huế*; 1 (11), tr. 66-71.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Trần Hữu Bích, Trần Vũ, Nguyễn Kim Ngân (2010) "Điều tra dịch tễ học tình hình Viêm gan B và Viêm gan C của người dân tại hai huyện Sóc Sơn và Lạng Giang ". *Tạp chí Y tế Công cộng*, 14, 18-28.
2. Bộ Y tế (2010) "Quyết định số 3192/QĐ-BYT về Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp".
3. Bộ Y tế (2013) "Quyết định số 26/QĐ-BYT Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Vi sinh Y học".
4. Bộ Y tế (2014) "Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành sinh hóa", Ban hành kèm theo Quyết định số: 320 /QĐ-BYT ngày 23 tháng 1 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế".
5. Bộ Y tế (2016), Quyết định số 5012/QĐ-BYT về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút C, ngày 20 tháng 9 năm 2016 của Bộ Y tế.
6. Bộ Y tế (2020) "Quyết định số 1868/QĐ-BYT Hướng dẫn xét nghiệm vi rút viêm gan B, C".
7. Bộ Y tế (2020) "Quyết định số 5481/QĐ-BYT Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2".
8. Bộ Y tế (2021), Quyết định số 2065/QĐ-BYT về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút C.
9. Phạm Bá Chung, Phạm Hùng Vân, Cao Minh Nga (2015) "Khảo sát đột biến axit amin vùng core HCV ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính". *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 19 (1), 377 - 380.
10. Phạm Bá Chung, Phạm Hùng Vân, Cao Minh Nga (2015) "Sự phân bố kiểu gen HCV và IL28B ở bệnh nhân viêm gan C". *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 19, 382.

11. Đỗ Duy Cường, Nông Minh Vương, Trần Xuân Bách (2015) "Tỷ lệ đồng nhiễm HBV, HCV trên các bệnh nhân HIV và một số yếu tố liên quan tại Khoa Truyền nhiễm, bệnh viện Bạch Mai". *Tạp chí y học dự phòng*, Tập XXV, số 6 (166) 2015 Số đặc biệt.
12. Đỗ Văn Dũng (2012) *Phương pháp nghiên cứu khoa học với phần mềm Stata*, Bộ môn Thống kê Y học và Tin học, khoa Y tế Công cộng, Đại học Y Dược TP HCM, tr. 41.
13. Châu Hữu Hầu (1995), Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học nhiễm viêm gan trong cộng đồng dân cư tại huyện Tân Châu, tỉnh An Giang. *Luận án phó tiến sĩ Y học, Học viện quân y Hà Nội*.
14. Nguyễn Thế Hưng (2017) "Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ ledipasvir/sofosbuvir trên bệnh nhân viêm gan C mạn tính tại bệnh viện nhiệt đới trung ương".
15. Vũ Thị Thu Hương, Phạm Hồng Quảng (2016) "Hiệu quả điều trị phác đồ Peg-interferon + ribavirin + sofosbuvir trên bệnh nhân viêm gan vi rút C mạn tính tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương". *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*, Số đặc biệt (1), 33-37.
16. Trần Văn Huy, Lê Văn Phụng, Bạch Khánh Hòa (2002) "Khảo sát các chỉ điểm huyết thanh của virus viêm gan C trong ung thư biểu mô tế bào gan". *Tạp chí Y học thực hành*, 6, 67-69.
17. Trần Bảo Nghi, Ngô Quốc Đạt, Bùi Hồng Linh, Hoàng Trọng Thắng (2013) "Nghiên cứu mức độ xơ hóa gan qua đo độ đàn hồi gan đối chiếu với sinh thiết gan ở bệnh nhân viêm gan siêu vi C mạn tính". *Tạp chí Y Dược học - trường đại học Y Dược Huế*, 3, (15), 75.
18. Trần Tú Oanh (2018), Đánh giá đáp ứng điều trị của thuốc Sofosbuvir kết hợp Ledipasvir trong điều trị viêm gan vi rút C mạn tính. *Luận văn thạc sĩ Y học. Trường đại học Y Hà Nội*.

19. Đỗ Thị Phụng, Vũ Toàn Thịnh (2018) "Thực trạng nhiễm viêm gan C và một số yếu tố liên quan ở nhóm tiêm chích ma túy tại Hà Nội năm 2016". *Tạp chí Y học dự phòng*, 28, (2), 45.
20. Võ Minh Quang, Nguyễn Duy Phong, Đặng Trần Khiêm (2009) "Các yếu tố dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan siêu vi C điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP.HCM". *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 13, (1), 273.
21. Ngô Thị Thanh Quýt, Nguyễn Phương, Lê Thành Lý, Bùi Hữu Hoàng (2010) "Chẩn đoán mức độ xơ hóa gan bằng phương pháp đo độ đàn hồi gan trên bệnh nhân bệnh gan mạn". *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 14, (Phụ bản số1, chuyên đề nội khoa), 161-166.
22. Ngô Anh Thế (2017), Đánh giá kết quả điều trị của peginterferon alpha-2b kết hợp ribavirin ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính và giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan. *Luận án tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y dược Huế*.
23. Ngô Anh Thế, Bùi Vũ Huy, Trịnh Thị Ngọc (2016) "Tiến triển xơ hóa gan theo kết quả Fibroscan ở bệnh nhân viêm gan vi rút C mạn tính điều trị bằng thuốc kháng vi rút". *Tạp chí Truyền Nhiễm Việt Nam*, số đặc biệt, 38 - 41.
24. Ngô Anh Thế, Nguyễn Ngọc Phúc, Bùi Vũ Huy (2014) "Giá trị của Fibroscan trong đánh giá mức độ xơ hóa gan trên bệnh nhân viêm gan vi-rút C mạn tính ". *Truyền nhiễm Việt Nam Số đặc biệt*, 12-13.
25. Nguyễn Anh Tuấn, Trần Hồng Trâm (2015) "Đồng nhiễm HIV, viêm gan B, viêm gan C trên nhóm phụ nữ bán dâm tại Hà Nội, 2013". *Tạp chí Y học dự phòng*, 25, (10), 194.
26. Trần Thị Khánh Tường (2015), Nghiên cứu giá trị chẩn đoán xơ hóa gan bằng phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI ở các bệnh nhân viêm gan mạn. *Luận án tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y dược Huế*.
27. Trần Thị Khánh Tường (2018) *Đánh giá xơ hóa gan từ lý thuyết đến thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 68-87, 115-137.

28. Lý Khánh Vân, Lý Văn Xuân (2014) "Tỉ lệ phân bố kiểu gene của siêu vi viêm gan C". *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 18, (1), 360-365.
29. Hà Vũ, Bùi Hữu Hoàng (2015) "Giá trị của các chỉ số APRI và FIB-4 trong tiên đoán mức độ giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan". *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 19, (1).

TIẾNG ANH

30. AASLD-IDSA (2018) "Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection". *Clin Infect Dis*, 67, (10), 1477-1492.
31. AASLD - IDSA (2018), *Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C*, <http://hcvguidelines.org/full-reportview>,
32. Abdel-Alem, S., Elsharkawy, A., El Akel, W., Abdelaziz, A. O., Salama, R. M., El-Sayed, M. H., El Kassas, M., Anees, M., Shedeed, M., Abdelsalam, F., Ziada, D. H., El Shazly, Y., El-Serafy, M., Waked, I., Esmat, G., Doss, W. (2019) "Liver stiffness measurements and FIB-4 are predictors of response to sofosbuvir-based treatment regimens in 7256 chronic HCV patients". *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 13, (10), 1009-1016.
33. Abdelsameea, E., Alsebaey, A., Abdel-Samiee, M., Abdel-Razek, W., Salama, M., Waked, I. (2021) "Direct acting antivirals are associated with more liver stiffness regression than pegylated interferon therapy in chronic hepatitis C patients". *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 19, (8), 1053-1059.
34. Adams, L. A., Sterling, R. K. (2017) "Developing a new algorithm to diagnose advanced liver fibrosis: A lift or a nudge in the right direction?". *J Hepatol*, 66, (6), 1111-1113.
35. Afdhal, N., Reddy, K. R., Nelson, D. R., Lawitz, E., Gordon, S. C., Schiff, E., Nahass, R., Ghalib, R., Gitlin, N., Herring, R., Lalezari, J., Sulkowski, M., Kwo, P. (2014) "Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection". *N Engl J Med*, 370, (16), 1483-93.

36. Afdhal, N., Zeuzem, S., Kwo, P., Chojkier, M., Gitlin, N., Puoti, M., Romero-Gomez, M., Zarski, J. P., Agarwal, K., Buggisch, P., Foster, G. R., Bräu, N., Buti, M., Jacobson, I. M., Subramanian, G. M., Ding, X., Mo, H., Yang, J. C., Pang, P. S., Symonds, W. T., McHutchison, J. G., Muir, A. J., Mangia, A., Marcellin, P. (2014) "Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection". *N Engl J Med*, 370, (20), 1889-98.
37. American Association for the Study of Liver Diseases (2018) "Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection". *Clin Infect Dis*, 67, (10), 1477-1492.
38. American Association for the Study of Liver Diseases (2019), HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C.
39. Appleby, T. C., Perry, J. K., Murakami, E., Barauskas, O., Feng, J., Cho, A., Wetmore, D. R., Edwards, T. E. (2015) "Viral replication. Structural basis for RNA replication by the hepatitis C virus polymerase". *Science*, 347, (6223), 771-5.
40. Arena, U., Vizzutti, F., Corti, G., Ambu, S., Stasi, C., Bresci, S., Moscarella, S., Boddi, V., Petrarca, A., Laffi, G., Marra, F., Pinzani, M. (2008) "Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography". *Hepatology*, 47, (2), 380-4.
41. Asselah, T., Bièche, I., Sabbagh, A., Bedossa, P., Moreau, R., Valla, D., Vidaud, M., Marcellin, P. (2009) "Gene expression and hepatitis C virus infection". *Gut*, 58, (6), 846-58.
42. Axley, P., Ahmed, Z., Ravi, S. (2018) "Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review". *Journal of clinical and translational hepatology*, 6, (1), 79-84.
43. Bachofner, J. A. (2017) "Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers

- fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index". *Liver Int*, 37, (3), 369-376.
44. Bardou-Jacquet, E., Legros, L., Soro, D., Latournerie, M., Guillygomarc'h, A., Le Lan, C., Brissot, P., Guyader, D., Moirand, R. (2013) "Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography". *World J Gastroenterol*, 19, (4), 516-22.
 45. Bedossa, P. (2015) "Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why?". *Liver International*, 35, (s1), 78-81.
 46. Bernuth, S., Yagmur, E., Schuppan, D., M. Sprinzl, F., Zimmermann, A., Schad, A., Zimmermann, T. (2016) "Early changes in dynamic biomarkers of liver fibrosis in hepatitis C virus-infected patients treated with sofosbuvir". *Dig Liver Dis*, 48, (3), 291-7.
 47. Bertino, G., Salomone, F., Frazzetto, E. (2016) "Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment". *World Journal of Hepatology*, 8, 92.
 48. Berto, A., Day, J., Van Vinh Chau, N., Thwaites, G. E., My, N. N., Baker, S., Darton, T. C. (2017) "Current challenges and possible solutions to improve access to care and treatment for hepatitis C infection in Vietnam: a systematic review". *BMC Infect Dis*, 17, (1), 260.
 49. Boehr, A. K., Arnold, J. J., Oh, H. S., Cameron, C. E., Boehr, D. D. (2019) "2'-C-methylated nucleotides terminate virus RNA synthesis by preventing active site closure of the viral RNA-dependent RNA polymerase". *J Biol Chem*, 294, (45), 16897-16907.
 50. Bota, S., Herkner, H., Sporea, I., Salzl, P., Sirli, R., Neghina, A. M., Peck-Radosavljevic, M. (2013) "Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis". *Liver Int*, 33, (8), 1138-47.
 51. Bravo, A. A., Sheth, S. G., Chopra, S. (2001) "Liver biopsy". *N Engl J Med*, 344, (7), 495-500.

52. Calès, P., Boursier, J., Ducancelle, A., Oberti, F., Fouchard-Hubert, I., Hunault, G., de ledinghen, V., Zarski, J. P., Salmon, D., Lunel Fabiani, F. (2013) "Improved fibrosis staging by elastometry and blood test in chronic hepatitis C". *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 34.
53. Calvaruso, V., Di Marco, V., Ferraro, D., Petta, S., Cali, A., Grazia Bavetta, M., Conte, E., Luigi Almasio, P. (2013) "Fibrosis evaluation by transient elastography in patients with long-term sustained HCV clearance". *Hepat Mon*, 13, (5), e7176.
54. Carmona, I., Cordero, P., Ampuero, J., Rojas, A., Romero-Gómez, M. (2016) "Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection". *Clinical Microbiology and Infection*, 22, (10), 839-845.
55. Cassinotto, C., Lapuyade, B., Mouries, A., Hiriart, J. B., Vergniol, J., Gaye, D., Castain, C., Le Bail, B., Chermak, F., Foucher, J., Laurent, F., Montaudon, M., De Ledinghen, V. (2014) "Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan(R)". *J Hepatol*, 61, (3), 550-7.
56. Castera, L. (2012) "Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C". *Gastroenterology*, 142, (6), 1293-1302.e4.
57. Castera, L., Foucher, J., Bernard, P. H., Carvalho, F., Allaix, D., Merrouche, W., Couzigou, P., de Ledinghen, V. (2010) "Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations". *Hepatology*, 51, (3), 828-35.
58. Charatcharoenwitthaya, P., Wongpaitoon, V., Komolmit, P., Sukeepaisarnjaroen, W., Tangkijvanich, P., Piratvisuth, T., Sanpajit, T., Sutthivana, C., Tanwandee, T. (2020) "Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir and nonstructural protein 5A inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1, 2, 3, 4, or 6: a multicentre cohort study". *BMC gastroenterology*, 20, (1), 47-47.

59. Chekuri, S., Nickerson, J., Bichoupan, K., Sefcik, R., Doobay, K., Chang, S., DelBello, D., Harty, A., Dieterich, D. T., Perumalswami, P. V., Branch, A. D. (2016) "Liver Stiffness Decreases Rapidly in Response to Successful Hepatitis C Treatment and Then Plateaus". *PLoS One*, 11, (7), e0159413.
60. Cheng, C. H., Chu, C. Y., Chen, H. L., Lin, I. T., Wu, C. H., Lee, Y. K., Hu, P. J., Bair, M. J. (2021) "Direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C improves liver fibrosis, assessed by histological examination and laboratory markers". *J Formos Med Assoc*, 120, (5), 1259-1268.
61. Chon, Y. E., Choi, E. H., Song, K. J., Park, J. Y., Kim, D. Y., Han, K. H., Chon, C. Y., Ahn, S. H., Kim, S. U. (2012) "Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis". *PLoS ONE*, 7, (9), e44930.
62. Coco, B., Oliveri, F., Maina, A. M., Ciccorossi, P., Sacco, R., Colombatto, P., Bonino, F., Brunetto, M. R. (2007) "Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases". *J Viral Hepat*, 14, (5), 360-9.
63. Crisan, D., Radu, C., Lupsor, M., Sparchez, Z., Grigorescu, M. D., Grigorescu, M. (2012) "Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assesement in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients". *Hepat Mon*, 12, (3), 177-84.
64. Cuenca-Lopez, F., Rivero, A., Rivero-Juárez, A. (2017) "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sofosbuvir and ledipasvir for the treatment of hepatitis C". *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 13, (1), 105-112.
65. Dang, H., Yeo, Y. H., Yasuda, S., Huang, C. F., Iio, E., Landis, C., Toyoda, H., Nguyen, M. H. (2020) "Cure With Interferon-Free Direct-Acting Antiviral Is Associated With Increased Survival in Patients With Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma From Both East and West". *Hepatology*, 71, (6), 1910-1922.

66. de Ledinghen, V., Wong, V. W., Vergniol, J., Wong, G. L., Foucher, J., Chu, S. H., Le Bail, B., Choi, P. C., Chermak, F., Yiu, K. K., Merrouche, W., Chan, H. L. (2012) "Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R)". *J Hepatol*, 56, (4), 833-9.
67. Desmet, V. J., Roskams, T. (2004) "Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth". *Journal of Hepatology*, 40, (5), 860-867.
68. Deterding, K., Honer Zu Siederdissen, C., Port, K., Solbach, P., Sollik, L., Kirschner, J., Mix, C., Cornberg, J., Worzala, D., Mix, H., Manns, M. P., Cornberg, M., Wedemeyer, H. (2015) "Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies". *Aliment Pharmacol Ther*, 42, (7), 889-901.
69. Do, S. H., Yamada, H., Fujimoto, M. (2014) "High prevalences of hepatitis B and C virus infections among adults living in Binh Thuan province, Vietnam". *Hepatology Research*, 259-68.
70. Dogan, U., Akin, M. (2014) "AST-platelet ratio index cannot be used in the exclusion of significant fibrosis in chronic hepatitis B patients". *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 25, 594-595.
71. Dolmazashvili, E., Abutidze, A., Chkhartishvili, N., Karchava, M., Sharvadze, L., Tsertsvadze, T. (2017) "Regression of liver fibrosis over a 24-week period after completing direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C receiving care within the national hepatitis C elimination program in Georgia: results of hepatology clinic HEPA experience". *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 29, (11), 1223-1230.
72. Drazilova, S., Gazda, J., Janicko, M., Jarcuska, P. (2018) "Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy". *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2018, 6150861-6150861.

73. Dunford, L., Carr, M. J., Dean, J., Waters, A., Nguyen, L. T., Ta Thi, T. H., Thi, L. A., Do, H. D., Thi, T. T., Nguyen, H. T., Diem Do, T. T., Luu, Q. P., Connell, J., Coughlan, S., Hall, W. W., Nguyen Thi, L. A. (2012) "Hepatitis C virus in Vietnam: high prevalence of infection in dialysis and multi-transfused patients involving diverse and novel virus variants". *PLoS ONE*, 7, (8), e41266.
74. Ehsan, N., Sweed, D., Elsabaawy, M. (2021) "Evaluation of HCV-related liver fibrosis post-successful DAA therapy". *Egyptian Liver Journal*, 11, (1), 56.
75. Elsharkawy, A., Alem, S. A., Fouad, R., El Raziky, M., El Akel, W., Abdo, M., Tantawi, O., AbdAllah, M., Bourliere, M., Esmat, G. (2017) "Changes in liver stiffness measurements and fibrosis scores following sofosbuvir based treatment regimens without interferon". *J Gastroenterol Hepatol*, 32, (9), 1624-1630.
76. European Association for the Study of the liver (2015) "EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis". *J Hepatol*, 63, (1), 237-64.
77. European Association for the Study of the Liver (2017) "EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. ". *J Hepatol* 67, 370-398.
78. Everson, G. T., Balart, L., Lee, S. S., Reindollar, R. W., Heathcote, E. J. (2008) "Histological benefits of virological response to peginterferon alfa-2a monotherapy in patients with hepatitis C and advanced fibrosis or compensated cirrhosis". *Aliment Pharmacol Ther*, 27, (7), 542-51.
79. Facciorusso, A., Del Prete, V., Turco, A., Buccino, R. V., Nacchiero, M. C., Muscatiello, N. (2018) "Long-term liver stiffness assessment in hepatitis C virus patients undergoing antiviral therapy: Results from a 5-year cohort study". *J Gastroenterol Hepatol*, 33, (4), 942-949.
80. Fallowfield, J. A., Mizuno, M., Kendall, T. J., Constandinou, C. M., Benyon, R. C., Duffield, J. S., Iredale, J. P. (2007) "Scar-associated macrophages are a

- major source of hepatic matrix metalloproteinase-13 and facilitate the resolution of murine hepatic fibrosis". *J Immunol*, 178, (8), 5288-95.
81. Fischer, R., Cariers, A., Reinehr, R., Häussinger, D. (2002) "Caspase 9-dependent killing of hepatic stellate cells by activated Kupffer cells". *Gastroenterology*, 123, (3), 845-61.
 82. Food and Drug of Administration (2013) "SOVALDI® (sofosbuvir) tablets, for oral use. Initial U.S. Approval: 2013 ". ©2017 Gilead Sciences, Inc.
 83. Forns, X., Bruix, J. (2010) "Treating hepatitis C in patients with cirrhosis: the effort is worth it". *J Hepatol*, 52, (5), 624-6.
 84. Fraquelli, M., Rigamonti, C., Casazza, G., Conte, D., Donato, M. F., Ronchi, G., Colombo, M. (2007) "Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease". *Gut*, 56, (7), 968-73.
 85. Frulio, N., Trillaud, H. (2013) "Ultrasound elastography in liver". *Diagnostic and Interventional Imaging*, 94, (5), 515-534.
 86. Fujita, K., Oura, K., Yoneyama, H., Shi, T., Takuma, K., Nakahara, M., Tadokoro, T., Nomura, T., Morishita, A., Tsutsui, K., Himoto, T., Masaki, T. (2019) "Albumin-bilirubin score indicates liver fibrosis staging and prognosis in patients with chronic hepatitis C". *Hepatol Res*, 49, (7), 731-742.
 87. Gane, E. J., Hyland, R. H., An, D., Svarovskaia, E., Pang, P. S., Brainard, D., Stedman, C. A. (2015) "Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection". *Gastroenterology*, 149, (6), 1454-1461 e1.
 88. Ganne-Carrie, N., Ziol, M., de Ledinghen, V., Douvin, C., Marcellin, P., Castera, L., Dhumeaux, D., Trinchet, J. C., Beaugrand, M. (2006) "Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases". *Hepatology*, 44, (6), 1511-7.

89. George, S. L., Bacon, B. R., Brunt, E. M., Mihindukulasuriya, K. L., Hoffmann, J., Di Bisceglie, M. (2009) "Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients". *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 49, (3), 729-738.
90. Ghoneim, S., Butt, M. U., Trujillo, S., Asaad, I. (2020) "FIB-4 Regression With Direct-Acting Antiviral Therapy in Patients With Hepatitis C Infection: A Safety-Net Hospital Experience". *Frontiers in medicine*, 7, 359-359.
91. Giannini, E. G., Testa, R., Savarino, V. (2005) "Liver enzyme alteration: a guide for clinicians". *CMAJ*, 172, (3), 367-79.
92. Glässner, A., Eisenhardt, M., Kokordelis, P., Krämer, B., Nattermann, J. (2013) "Impaired CD4⁺ T cell stimulation of NK cell anti-fibrotic activity may contribute to accelerated liver fibrosis progression in HIV/HCV patients". *J Hepatol*, 59, (3), 427-33.
93. Güzelbulut, F., Çetinkaya, Z. A., Sezıklı, M., Yaşar, B., Ozkara, S., Övünç, A. O. (2011) "AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C". *Turk J Gastroenterol*, 22, (3), 279-85.
94. Hablass, F. H., Lashen, S. A., Mohamed, E. A. (2021) "Liver Fibrosis Regression After Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Virus: A Prospective Study". *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*, 10, (1).
95. Hagström, H., Talbäck, M., Andreasson, A., Walldius, G., Hammar, N. (2020) "Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease". *J Hepatol*, 73, (5), 1023-1029.
96. He, Y., Huang, C., Zhang, S. P., Sun, X., Long, X. R., Li, J. (2012) "The potential of microRNAs in liver fibrosis". *Cell Signal*, 24, (12), 2268-72.
97. Hedenstierna, M., Nangarhari, A., El-Sabini, A., Weiland, O., Aleman, S. (2018) "Cirrhosis, high age and high body mass index are risk factors for

persisting advanced fibrosis after sustained virological response in chronic hepatitis C". *J Viral Hepat*, 25, (7), 802-810.

98. Hedskog, C., Parhy, B., Chang, S., Zeuzem, S., Moreno, C., Shafran, S. D., Borgia, S. M., Svarovskaia, E. S. (2019) "Identification of 19 Novel Hepatitis C Virus Subtypes-Further Expanding HCV Classification". *Open forum infectious diseases*, 6, (3), ofz076-ofz076.
99. Higashi, T., Friedman, S. L., Hoshida, Y. (2017) "Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 121, 27-42.
100. Hissar, S. S., Kumar, M., Tyagi, P., Goyal, A., Suneetha, P. V., Agarwal, S., Rastogi, A., Sakhuja, P., Sarin, S. K. (2009) "Natural history of hepatic fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection in India". *J Gastroenterol Hepatol*, 24, (4), 581-7.
101. Hsu, W. F., Lai, H. C., Su, W. P., Peng, C. Y. (2019) "Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents". *BMC gastroenterology*, 19, (1), 63-63.
102. Huang, C. F., Yeh, M. L. (2014) "Baseline gamma-glutamyl transferase levels strongly correlate with hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with successful hepatitis C virus eradication". *J Hepatol*, 61, (1), 67-74.
103. Huang, R., Rao, H., Yang, M., Wei, L. (2020) "Noninvasive Measurements Predict Liver Fibrosis Well in Hepatitis C Virus Patients After Direct-Acting Antiviral Therapy". *Digestive Diseases and Sciences*, 65, (5), 1491-1500.
104. Huang, Y., Staschke, K., De Francesco, R., Tan, S. (2007) "Phosphorylation of hepatitis C virus NS5A nonstructural protein: A new paradigm for phosphorylation-dependent viral RNA replication?". *Virology*, 364, (1), 1-9.
105. Huynh, T., Zhang, J. Y., Hu, K. (2018) "Hepatitis C Virus Clearance by Direct-acting Antiviral Results in Rapid Resolution of Hepatocytic Injury as Indicated by Both Alanine Aminotransferase and Aspartate

- Aminotransferase Normalization". *Journal of clinical and translational hepatology*, 6, (3), 258-263.
106. Iacob, S., Cerban, R., Pietrareanu, C., Ester, C., Iacob, R., Gheorghe, C., Popescu, I., Gheorghe, L. (2018) "100% sustained virological response and fibrosis improvement in real-life use of direct acting antivirals in genotype-1b recurrent hepatitis C following liver transplantation". *J Gastrointestin Liver Dis*, 27, (2), 139-144.
 107. Ichikawa, T., Miyaaki, H., Miura, S., Taura, N., Motoyoshi, Y., Akahoshi, H., Nakamura, S., Nakamura, J., Takahashi, Y., Honda, T., Yajima, H., Uehara, R., Hino, N., Narita, S., Tanaka, H., Sasaki, S., Nakao, K. (2018) "Hepatitis C virus-related symptoms, but not quality of life, were improved by treatment with direct-acting antivirals". *Hepatol Res*, 48, (3), E232-E239.
 108. Inoue, G., Horiike, N., Michitaka, K., Onji, M. (2000) "Hepatitis C virus clearance is prominent in women in an endemic area". *J Gastroenterol Hepatol*, 15, (9), 1054-8.
 109. Iredale, J. P. (2001) "Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury". *Semin Liver Dis*, 21, (3), 427-36.
 110. Jameson, L., Fauci, A. (2018) *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition*, McGraw-Hill Education,
 111. Jay, H. H. (2007) Chronic hepatitis. *Goldman: Cecil Medicine, 23rd edit.* Saunders Elsevier, 336-356
 112. Kanwal, F., Kramer, J., Asch, S. M., Chayanupatkul, M., Cao, Y., El-Serag, H. B. (2017) "Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents". *Gastroenterology*, 153, (4), 996-1005.e1.
 113. Kawagishi, N., Suda, G., Kimura, M., Maehara, O., Nishida, M., Sakamoto, N. (2021) "Baseline elevated serum angiopoietin-2 predicts long-term non-regression of liver fibrosis after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C". *Scientific Reports*, 11, (1), 9207.

114. Kettaneh, A., Marcellin, P., Douvin, C., Poupon, R., Zirol, M., Beaugrand, M., de Ledinghen, V. (2007) "Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients". *J Hepatol*, 46, (4), 628-34.
115. Kim, W. R., Berg, T., Asselah, T., Flisiak, R., Marcellin, P. (2016) "Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients". *J Hepatol*, 64, (4), 773-80.
116. Kisseleva, T., Brenner, D. A. (2011) "Anti-fibrogenic strategies and the regression of fibrosis". *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 25, (2), 305-17.
117. Kisseleva, T., Cong, M. (2012) "Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, (24), 9448-9453.
118. Klco, J. M., Geng, B., Brunt, E. M., Hassan, A., Nguyen, T. D., Kreisel, F. H., Lisker-Melman, M., Frater, J. L. (2010) "Bone marrow biopsy in patients with hepatitis C virus infection: spectrum of findings and diagnostic utility". *Am J Hematol*, 85, (2), 106-10.
119. Knop, V., Hoppe, D., Welzel, T., Vermehren, J., Herrmann, E., Vermehren, A., Friedrich-Rust, M., Sarrazin, C., Zeuzem, S., Welker, M. W. (2016) "Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy". *J Viral Hepat*, 23, (12), 994-1002.
120. Knop, V., Mauss, S., Goeser, T., Geier, A., Zimmermann, T., Herzer, K., Postel, N., Friedrich-Rust, M., Hofmann, W. P. (2020) "Dynamics of liver stiffness by transient elastography in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving direct-acting antiviral therapy-Results from the German Hepatitis C-Registry". *Virology Journal*, 27, (7), 690-698.
121. Koizumi, Y., Hirooka, M., Kisaka, Y., Konishi, I., Abe, M., Murakami, H., Matsuura, B., Hiasa, Y., Onji, M. (2011) "Liver fibrosis in patients with

chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography--establishment of the method for measurement". *Radiology*, 258, (2), 610-7.

122. Kong, Y., Sun, Y., Zhou, J., Wu, X., Chen, Y., Piao, H., Lu, L., Jia, J., You, H. (2019) "Early steep decline of liver stiffness predicts histological reversal of fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir". *J Viral Hepat*, 26, (5), 576-585.
123. Kose, S., Ersan, G., Tatar, B., Adar, P., Sengel, B. E. (2015) "Evaluation of Percutaneous Liver Biopsy Complications in Patients with Chronic Viral Hepatitis". *The Eurasian journal of medicine*, 47, (3), 161-164.
124. Kowdley, K. V., Gordon, S. C., Reddy, K. R., Rossaro, L., Bernstein, D. E., Lawitz, E., Shiffman, M. L., Schiff, E., Ghalib, R., Ryan, M., Rustgi, V., Chojkier, M., Herring, R., Di Bisceglie, A. M., Pockros, P. J., Subramanian, G. M., An, D., Svarovskaia, E., Hyland, R. H., Pang, P. S., Symonds, W. T., McHutchison, J. G., Muir, A. J., Pound, D., Fried, M. W. (2014) "Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis". *N Engl J Med*, 370, (20), 1879-88.
125. Kwo, P. Y., Cohen, S. M., Lim, J. K. (2017) "ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries". *Am J Gastroenterol*, 112, (1), 18-35.
126. Lakner, A. M., Steuerwald, N. M., Walling, T. L., Ghosh, S., Li, T., McKillop, I. H., Russo, M. W., Bonkovsky, H. L., Schrum, L. W. (2012) "Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis". *Hepatology*, 56, (1), 300-10.
127. Lannerstedt, H., Konopski, Z., Sandvik, L., Haaland, T., Løberg, E. M., Haukeland, J. W. (2013) "Combining transient elastography with FIB4 enhances sensitivity in detecting advanced fibrosis of the liver". *Scand J Gastroenterol*, 48, (1), 93-100.

128. Laursen, T. L., Siggaard, C. B., Kazankov, K., Sandahl, T. D., Moller, H. J., Tarp, B., Kristensen, L. H., Laursen, A. L., Leutscher, P., Gronbaek, H. (2020) "Time-dependent improvement of liver inflammation, fibrosis and metabolic liver function after successful direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C". *J Viral Hepat*, 27, (1), 28-35.
129. Lawitz, E., Poordad, F., Hyland, R. H., Wang, J., Liu, L., Dvory-Sobol, H., Brainard, D. M., McHutchison, J. G., Gutierrez, J. A. (2016) "Ledipasvir/sofosbuvir-based treatment of patients with chronic genotype-1 HCV infection and cirrhosis: results from two Phase II studies". *Antivir Ther*, 21, (8), 679-687.
130. Lawitz, E., Poordad, F. F., Pang, P. S., Hyland, R. H., Ding, X., Mo, H., Symonds, W. T., McHutchison, J. G., Membreno, F. E. (2014) "Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial". *Lancet*, 383, (9916), 515-23.
131. Lee, M. H., Hsiao, T. I., Subramaniam, S. R., Le, A. K., Vu, V. D., Trinh, H. N., Zhang, J., Jin, M., Wong, V. W., Wong, G. L., Nguyen, M. H. (2017) "HCV Genotype 6 Increased the Risk for Hepatocellular Carcinoma Among Asian Patients With Liver Cirrhosis". *Am J Gastroenterol*, 112, (7), 1111-1119.
132. Lefkowitz, J. H. (2007) "Liver biopsy assessment in chronic hepatitis". *Arch Med Res*, 38, (6), 634-43.
133. Lesburg, C. A., Cable, M. B., Ferrari, E., Hong, Z., Mannarino, A. F., Weber, P. C. (1999) "Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase from hepatitis C virus reveals a fully encircled active site". *Nat Struct Biol*, 6, (10), 937-43.
134. Li, H. C., Yang, C. H., Lo, S. Y. (2021) "Hepatitis C Viral Replication Complex". *Viruses*, 13, (3), 520.

135. Li, M., Chen, J., Fang, Z., Li, Y., Lin, Q. (2019) "Sofosbuvir-based regimen is safe and effective for hepatitis C infected patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis". *Viol J*, 16, (1), 34.
136. Li, Q., Ren, X., Lu, C., Li, W., Huang, Y. T., Chen, L. (2017) "Evaluation of APRI and FIB-4 for noninvasive assessment of significant fibrosis and cirrhosis in HBeAg-negative CHB patients with ALT $\leq$ 2 ULN: A retrospective cohort study". *Medicine*, 96, (12).
137. Liang, X., Xie, Q., Tan, D., Jia, J., Hou, J. (2018) "Interpretation of liver stiffness measurement-based approach for the monitoring of hepatitis B patients with antiviral therapy: A 2-year prospective study". *Journal of Viral Hepatitis*, 25, (3), 296-305.
138. Liu, Z., Chen, T., Huang, C., Liu, H., Wang, Y. (2017) "Characterization of fibrosis changes in chronic hepatitis C patients after virological cure: A systematic review with meta-analysis". *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32, (3), 548-557.
139. Lledo, G. M., Carrasco, I., Benitez-Gutierrez, L. M., Arias, A., Royuela, A., Requena, S., Cuervas-Mons, V., de Mendoza, C. (2018) "Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection". *AIDS*, 32, (16), 2347-2352.
140. López-Jiménez, A. J., Clemente-Casares, P., Sabariego, R., Llanos-Valero, M., Bellón-Echeverría, I., Encinar, J. A., Kaushik-Basu, N., Froeyen, M., Mas, A. (2014) "Hepatitis C virus polymerase-polymerase contact interface: significance for virus replication and antiviral design". *Antiviral Res*, 108, 14-24.
141. Malhi, H., Gores, G. J. (2008) "Cellular and molecular mechanisms of liver injury". *Gastroenterology*, 134, (6), 1641-1654.
142. Manne, V., Akhtar, E., Saab, S. (2014) "Cirrhosis regression in patients with viral hepatitis B and C: a systematic review". *J Clin Gastroenterol*, 48, (9), e76-84.

143. Manns, M. P., Pockros, P. J., Norkrans, G., Smith, C. I., Morgan, T. R., Brass, C. A., Albrecht, J. K., Gordon, S. C. (2013) "Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon α -2b or peginterferon α -2b, alone or in combination with ribavirin". *Journal of Viral Hepatitis*, 20, (8), 524-529.
144. Marot, A., Belaid, A., Orlent, H., Sersté, T., Michielsen, P., Colle, I., Laleman, W., de Galocsy, C., Reynaert, H., D'Heygere, F., Moreno, C., Doerig, C., Henrion, J., Deltenre, P. (2017) "Characteristics of patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection in a Western European country: Comparison with monoinfected patients". *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 41, (6), 656-663.
145. Martinez, S. M., Foucher, J., Combis, J. M., Métivier, S., de Ledinghen, V. (2012) "Longitudinal liver stiffness assessment in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy". *PloS one*, 7, (10), e47715-e47715.
146. Martini, S., Sacco, M., Strona, S. (2017) "Impact of viral eradication with sofosbuvir-based therapy on the outcome of post-transplant hepatitis C with severe fibrosis". *Liver Int*, 37, (1), 62-70.
147. Martinot-Peignoux, M., Stern, C., Maylin, S., Ripault, M. P., Boyer, N., Leclere, L., Castelnau, C., Giuily, N., El Ray, A., Cardoso, A. C., Moucari, R., Asselah, T., Marcellin, P. (2010) "Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin". *Hepatology*, 51, (4), 1122-6.
148. Mauro, E. (2018) "Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C". *Hepatology*, 67, (5), 1683-1694.
149. Mavilia, M. G., Wu, G. Y. (2018) "HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management, and Viral Reactivation". *Journal of clinical and translational hepatology*, 6, (3), 296-305.

150. Maylin, S., Laouénan, C., Martinot-Peignoux, M., Panhard, X., Lapalus, M., Nicolas-Chanoine, M. H., Bedossa, P., Asselah, T., Marcellin, P. (2012) "Role of hepatic HCV-RNA level on the severity of chronic hepatitis C and response to antiviral therapy". *J Clin Virol*, 53, (1), 43-7.
151. Melhem, A., Muhanna, N., Bishara, A., Alvarez, C. E., Ilan, Y., Bishara, T., Safadi, R. (2006) "Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC". *J Hepatol*, 45, (1), 60-71.
152. Messina, J. P., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G. S., Pybus, O. G., Barnes, E. (2015) "Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes". *Hepatology*, 61, (1), 77-87.
153. Miller, J. B., Figueroa, E. J., Haug, R. M., Shah, N. L. (2019) "Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease and the Role of Thrombopoietin Agonists". *Gastroenterology & hepatology*, 15, (6), 326-332.
154. Millonig, G., Friedrich, S., Adolf, S., Fonouni, H., Golriz, M., Mehrabi, A., Stiefel, P., Poschl, G., Buchler, M. W., Seitz, H. K., Mueller, S. (2010) "Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure". *J Hepatol*, 52, (2), 206-10.
155. Millonig, G., Reimann, F. M., Friedrich, S., Fonouni, H., Mehrabi, A., Büchler, M. W., Seitz, H. K., Mueller, S. (2008) "Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis". *Hepatology*, 48, (5), 1718-23.
156. Mizokami, M., Yokosuka, O., Takehara, T., Sakamoto, N., Korenaga, M., Mochizuki, H., Nakane, K., Izumi, N., Omata, M. (2015) "Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial". *Lancet Infect Dis*, 15, (6), 645-53.

157. Moosavy, S. H., Davoodian, P., Nazarnezhad, M. A. (2017) "Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of Hepatitis C virus infection". *Electronic physician*, 9, (10), 5646-5656.
158. Moradpour, D., Brass, V., Penin, F. (2005) "Function follows form: the structure of the N-terminal domain of HCV NS5A". *Hepatology*, 42, (3), 732-5.
159. Morgan, R. L., Baack, B., Smith, B. D., Yartel, A., Pitasi, M., Falck-Ytter, Y. (2013) "Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies". *Ann Intern Med*, 158, (5 Pt 1), 329-37.
160. Morozov, V. A., Lagaye, S. (2018) "Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy". *World journal of hepatology*, 10, (2), 186-212.
161. Morozov, V. A., Lagaye, S. (2018) "Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy". *World J Hepatol*, 10, (2), 186-212.
162. Mousseau, G., Kota, S., Takahashi, V., Frick, D. N., Strosberg, A. D. (2011) "Dimerization-driven interaction of hepatitis C virus core protein with NS3 helicase". *J Gen Virol*, 92, (Pt 1), 101-11.
163. Mui, U., Haley, C., Tying, S. (2017) "Viral Oncology: Molecular Biology and Pathogenesis". *Journal of Clinical Medicine*, 6, 111.
164. Myers, R. P., Pomier-Layrargues, G., Kirsch, R., Pollett, A., Duarte-Rojo, A., Wong, D., Beaton, M., Levstik, M., Crotty, P., Elkashab, M. (2012) "Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients". *Hepatology*, 55, (1), 199-208.
165. National Institute for Health and Care Excellence (2016), Cirrhosis in over 16s: Assessment and management. NICE guideline NG50.
166. Negro, F., Alaei, M. (2009) "Hepatitis C virus and type 2 diabetes". *World J Gastroenterol*, 15, (13), 1537-47.

167. Nezam, A., Zeuzem, N. (2014) "Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection". *The new england journal of medicine*, 368, 1889-98.
168. Nguyen, E., Trinh, S., Trinh, H., Nguyen, H., Nguyen, K., Do, A. (2019) "Sustained virologic response rates in patients with chronic hepatitis C genotype 6 treated with ledipasvir+sofosbuvir or sofosbuvir+velpatasvir". *Aliment Pharmacol Ther*, 49, (1), 99-106.
169. Nguyen, T., Laureillard, D., Lacombe, K., Duong Thi, H., Pham Thi Hanh, P., Truong Thi Xuan, L., Chu Thi, N., Luong Que, A., Vu Hai, V., Nagot, N., Tuaille, E., Dominguez, S., Lemoine, M. (2016) "High Proportion of HIV-HCV Coinfected Patients with Advanced Liver Fibrosis Requiring Hepatitis C Treatment in Haiphong, Northern Vietnam (ANRS 12262)". *PLoS One*, 11, (5), e0153744.
170. Nguyen, D. T., Tran, T. T. T., Nghiem, N. M., Le, P. T., Vo, Q. M., Day, J., Rahman, M., Le, H. M. (2020) "Effectiveness of sofosbuvir based direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C virus genotype 6 patients: Real-world experience in Vietnam". *PloS one*, 15, (5), e0233446-e0233446.
171. Nierhoff, J., Chavez Ortiz, A. A., Herrmann, E., Zeuzem, S., Friedrich-Rust, M. (2013) "The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis". *Eur Radiol*, 23, (11), 3040-53.
172. Nkuize, M., Sersté, T., Buset, M., Mulkay, J. (2016) "Combination ledipasvir-sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review and clinical perspective". *Therapeutics and clinical risk management*, 12, 861-872.
173. Oakley, F., Trim, N., Constandinou, C. M., Ye, W., Gray, A. M., Frantz, G., Hillan, K., Kendall, T. (2003) "Hepatocytes express nerve growth factor during liver injury: evidence for paracrine regulation of hepatic stellate cell apoptosis". *Am J Pathol*, 163, (5), 1849-58.

174. Olmedo, D. B., Precioso, P. M. (2017) "Exposure source prevalence is associated with gender in hepatitis C virus patients from Rio de Janeiro, Brazil". *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 112, (9), 632-639.
175. Omata, M., Kanda, T., Yu, M. L., Yokosuka, O., Lim, S. G., Jafri, W., Tateishi, R., Hamid, S. S., Chuang, W. L., Chutaputti, A., Wei, L., Sollano, J., Sarin, S. K., Kao, J. H., McCaughan, G. W. (2012) "APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection". *Hepatol Int*, 6, (2), 409-35.
176. Parra-Ruiz, J., Sanjuan, C., Munoz-Medina, L., Vinuesa, D., Martinez-Perez, M. A., Hernandez-Quero, J. (2014) "Letter: accuracy of liver stiffness measurement - a comparison of two different FibroScan devices". *Aliment Pharmacol Ther*, 39, (12), 1434-5.
177. Pawlotsky, J. M. (2016) "Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens". *Gastroenterology*, 151, (1), 70-86.
178. Persico, M., Rosato, V., Aglitti, A., Precone, D., Corrado, M., De Luna, A., Morisco, F., Camera, S., Federico, A., Dallio, M., Claar, E., Caporaso, N., Masarone, M. (2018) "Sustained virological response by direct antiviral agents in HCV leads to an early and significant improvement of liver fibrosis". *Antivir Ther*, 23, (2), 129-138.
179. Pham, V. H., Nguyen, H. D., Ho, P. T., Banh, D. V., Pham, H. L., Pham, P. H., Lu, L., Abe, K. (2011) "Very high prevalence of hepatitis C virus genotype 6 variants in southern Vietnam: large-scale survey based on sequence determination". *Jpn J Infect Dis*, 64, (6), 537-9.
180. Poynard, T., Bedossa, P., Opolon, P. (1997) "Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups". *Lancet*, 349, (9055), 825-32.
181. Poynard, T., McHutchison, J., Manns, M., Trepo, C., Lindsay, K., Goodman, Z., Ling, M. H., Albrecht, J. (2002) "Impact of pegylated interferon alfa-2b

- and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C". *Gastroenterology*, 122, (5), 1303-13.
182. Premkumar, M., Sarin, S K. (2020) "Current Concepts in Coagulation Profile in Cirrhosis and Acute-on-Chronic Liver Failure". *Clinical liver disease*, 16, (4), 158-167.
 183. Queck, A., Carnevale, R., Uschner, F., Schierwagen, R., Klein, S., Violi, F., Trebicka, J. (2020) "Role of portal venous platelet activation in patients with decompensated cirrhosis and TIPS". *Gut*, 69, (8), 1535-1536.
 184. Quezada, E. M., Kane, C. M. (2009) "The Hepatitis C Virus NS5A Stimulates NS5B During In Vitro RNA Synthesis in a Template Specific Manner". *The open biochemistry journal*, 3, 39-48.
 185. Radaeva, S., Sun, R., Jaruga, B., Nguyen, V. T., Tian, Z., Gao, B. (2006) "Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners". *Gastroenterology*, 130, (2), 435-52.
 186. Raschzok, N., Schott, E., Reutzel-Selke, A., Damrah, I., Gul-Klein, S., Strucker, B., Sauer, I. M., Pratschke, J., Eurich, D., Stockmann, M. (2016) "The impact of directly acting antivirals on the enzymatic liver function of liver transplant recipients with recurrent hepatitis C". *Transpl Infect Dis*, 18, (6), 896-903.
 187. Reddy, K. R., Bourliere, M., Sulkowski, M., Omata, M., Zeuzem, S., Feld, J. J., Lawitz, E., Marcellin, P., Welzel, T. M., Hyland, R., Ding, X., Yang, J., Knox, S., Pang, P., Pol, S., Afdhal, N. (2015) "Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis". *Hepatology*, 62, (1), 79-86.
 188. Reyes, G. R. (2002) "The nonstructural NS5A protein of hepatitis C virus: an expanding, multifunctional role in enhancing hepatitis C virus pathogenesis". *J Biomed Sci*, 9, (3), 187-97.

189. Romero-López, C., Berzal-Herranz, A. (2017) "The 5BSL3.2 Functional RNA Domain Connects Distant Regions in the Hepatitis C Virus Genome". *Front Microbiol*, 8, 2093.
190. Rong, X., Lu, L., J. Wang, H. Xiong, J. Huang, J. Chen, K. Huang, R. Xu, M. Wang, X. Zhang, T. Guo, Y. Liu, G. Gao, Y. Fu, K. E. Nelson (2012) "Correlation of viral loads with HCV genotypes: higher levels of virus were revealed among blood donors infected with 6a strains". *PLoS One*, 7, (12), e52467.
191. Roulot, D., Czernichow, S., Le Clesiau, H., Costes, J. L., Vergnaud, A. C., Beaugrand, M. (2008) "Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome". *J Hepatol*, 48, (4), 606-13.
192. Sáez-Royuela, F., Badia Aranda, E. (2016) "EMJ european medical journal hepatitis c: Is regression of advanced fibrosis possible after treatment?". *European Medical Journal*, 1, 126-132.
193. Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J. M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., Christidis, C., Ziol, M., Poulet, B., Kazemi, F., Beaugrand, M., Palau, R. (2003) "Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis". *Ultrasound Med Biol*, 29, (12), 1705-13.
194. Schneider, M. D., Sarrazin, C. (2014) "Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing?". *Antiviral Res*, 105, 64-71.
195. Schuppan, D., Kim, Y. O. (2013) "Evolving therapies for liver fibrosis". *J Clin Invest*, 123, (5), 1887-901.
196. Sebastiani, G., Gkouvatsos, K., Pantopoulos, K. (2014) "Chronic hepatitis C and liver fibrosis". *World journal of gastroenterology*, 20, (32), 11033-11053.
197. Seeff, L. B., Everson, G. T., Morgan, T. R., Curto, T. M., Lee, W. M., Ghany, M. G., Shiffman, M. L., Fontana, R. J., Di Bisceglie, A. M., Bonkovsky, H. L., Dienstag, J. L. (2010) "Complication rate of percutaneous liver biopsies

among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial". *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8, (10), 877-83.

198. Shiratori, Y., Imazeki, F., Moriyama, M., Yano, M., Arakawa, Y., Yokosuka, O., Kuroki, T., Nishiguchi, S., Sata, M., Yamada, G., Fujiyama, S., Yoshida, H., Omata, M. (2000) "Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy". *Ann Intern Med*, 132, (7), 517-24.
199. Simmons, B., Saleem, J., Heath, K., Cooke, G. S., Hill, A. (2015) "Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response". *Clin Infect Dis*, 61, (5), 730-40.
200. Singer, A. W., Reddy, K. R., Telep, L. E., Osinusi, A. O., Brainard, D. M., Buti, M., Chokkalingam, A. P. (2018) "Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection and risk of incident liver cancer: a retrospective cohort study". *Aliment Pharmacol Ther*, 47, (9), 1278-1287.
201. Singh, S., Facciorusso, A., Loomba, R., Falck-Ytter, Y. (2018) "Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis". *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16, (1), 27-38.e4.
202. Sise, M. E., Bloom, A. K., Wisocky, J., Lin, M. V., Gustafson, J. L., Lundquist, A. L., Steele, D., Thiim, M., Williams, W. W., Hashemi, N., Kim, A. Y., Thadhani, R., Chung, R. T. (2016) "Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents". *Hepatology*, 63, (2), 408-17.
203. Stasi, C., Arena, U., Zignego, A. L., Corti, G., Monti, M., Triboli, E., Pellegrini, E., Renzo, S., Leoncini, L., Marra, F., Laffi, G., Milani, S., Pinzani, M. (2013) "Longitudinal assessment of liver stiffness in patients

- undergoing antiviral treatment for hepatitis C". *Dig Liver Dis*, 45, (10), 840-3.
204. Steib, C. J., Gerbes, A. L., Bystron, M., Op den Winkel, M., Hartl, J., Roggel, F., Prufer, T., Goke, B., Bilzer, M. (2007) "Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A(2)". *J Hepatol*, 47, (2), 228-38.
 205. Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M. C., Montaner, J., ulkowski, M, Torriani, F. J., Dieterich, D. T., Thomas, D. L., Messinger, D., Nelson, M. (2006) "Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection". *Hepatology*, 43, (6), 1317-25.
 206. Sumida, Y., Nakajima, A., Itoh, Y. (2014) "Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis". *World journal of gastroenterology*, 20, (2), 475-485.
 207. Sun, Y. M., Chen, S. Y., You, H. (2020) "Regression of liver fibrosis: evidence and challenges". *Chin Med J (Engl)*, 133, (14), 1696-1702.
 208. Tada, T., Kumada, T., Toyoda, H., Mizuno, K., Sone, Y., Kataoka, S., Hashinokuchi, S. (2017) "Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response". *J Gastroenterol Hepatol*, 32, (12), 1982-1988.
 209. Tagnoukam-Ngoupou, P. A., Ngoufack, M., Kenmoe, S., Lissock, F., Njouom, R. (2019) "Hepatitis C virus genotyping based on Core and NS5B regions in Cameroonian patients". *Virology Journal*, 16, (1), 101.
 210. Takahashi, H., Ono, N., Eguchi, Y., Eguchi, T., Kitajima, Y., Kawaguchi, Y., Nakashita, S., Ozaki, I., Miyazaki, K., Fujimoto, K. (2010) "Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study". *Liver Int*, 30, (4), 538-45.

211. Talwalkar, J. A., Yin, M., Fidler, J. L., Sanderson, S. O., Kamath, P. S., Ehman, R. L. (2008) "Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications". *Hepatology*, 47, (1), 332-42.
212. Tang, W., Chen, W., Amini, A., Boeras, D. (2017) "Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature". *BMC infectious diseases*, 17, (Suppl 1), 695-695.
213. Tanwar, S., Trembling, P. M., Hogan, B. J., Srivastava, A., Parkes, J., Harris, S., Grant, P., Nastouli, E., Ocker, M., Wehr, K., Herold, C., Neureiter, D., Schuppan, D., Rosenberg, W. M. (2017) "Noninvasive markers of liver fibrosis: on-treatment changes of serum markers predict the outcome of antifibrotic therapy". *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 29, (3), 289-296.
214. Tapper, E. B., Bacon, B. R., Curry, M. P., Dieterich, D. T., Flamm, S. L., Guest, L. E., Kowdley, K. V., Lee, Y., Tsai, N. C., Younossi, Z. M., Afdhal, N. H. (2017) "Real-world effectiveness for 12 weeks of ledipasvir-sofosbuvir for genotype 1 hepatitis C: the Trio Health study". *J Viral Hepat*, 24, (1), 22-27.
215. Terrault, N. A., Zeuzem, S., Di Bisceglie, A. M., Lim, J. K., Pockros, P. J., Frazier, L. M., Kuo, A. (2016) "Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated With Sustained Virologic Response". *Gastroenterology*, 151, (6), 1131-1140.e5.
216. Thong, V. D., Akkarathamrongsin, S., Poovorawan, K., Tangkijvanich, P., Poovorawan, Y. (2014) "Hepatitis C virus genotype 6: virology, epidemiology, genetic variation and clinical implication". *World journal of gastroenterology*, 20, (11), 2927-2940.
217. Thu Thuy, P. T., Bunchorntavakul, C., Tan Dat, H., Palecki, J., Reddy, K. R. (2018) "Sofosbuvir-ledipasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C genotype-1 and 6: real-world experience in Vietnam". *Antivir Ther*, 23, (5), 415-423.

218. Thu Thuy, P. T., Bunchorntavakul, C., Tan Dat, H., Rajender Reddy, K. (2012) "A randomized trial of 48 versus 24 weeks of combination pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 6 chronic hepatitis C". *J Hepatol*, 56, (5), 1012-1018.
219. Tian, Z., Chen, Y., Gao, B. (2013) "Natural killer cells in liver disease". *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57, (4), 1654-1662.
220. Trebicka, J., Anadol, E., Elfimova, N., Strack, I., Roggendorf, M., Viazov, S., Wedemeyer, I., Drebbler, U., Rockstroh, J., Sauerbruch, T., Dienes, H. P., Odenthal, M. (2013) "Hepatic and serum levels of miR-122 after chronic HCV-induced fibrosis". *J Hepatol*, 58, (2), 234-9.
221. Trifan, A., Sfarti, C., Cojocariu, C., Dimache, M., Stanciu, C. (2011) "Increased liver stiffness in extrahepatic cholestasis caused by choledocholithiasis". *Hepatitis monthly*, 11, (5), 372-375.
222. Troeger, J. S. (2012) "Deactivation of hepatic stellate cells during liver fibrosis resolution in mice". *Gastroenterology*, 143, (4), 1073-83.e22.
223. Tsai, P. C., Huang, C. I., Yeh, M. L., Huang, C. F., Hsieh, M. H., Yang, J. F. (2021) "Significant amelioration of hepatitis C virus infection in a hyperendemic area: longitudinal evidence from the COMPACT Study in Taiwan". *BMJ Open*, 11, (3), e042861.
224. Uzlová, N., Mejzlíková, N., Fraňková, S., Libicharová, P., Nosek, D., Rychlík, I. (2018) "Transient elastography - role in the assessment of the liver disease development". *Vnitr Lek*, Tranzientní elastografie - přínos v hodnocení vývoje jaterního onemocnění, 64, (10), 916-922.
225. Vallet-Pichard, A., Mallet, V., Nalpas, B., Verkarre, V., Nalpas, A., Dhalluin-Venier, V., Fontaine, H., Pol, S. (2007) "FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest". *Hepatology*, 46, (1), 32-6.

226. Venkatesh, S. K., Yin, M., Takahashi, N., Glockner, J. F., Talwalkar, J. A., Ehman, R. L. (2015) "Non-invasive detection of liver fibrosis: MR imaging features vs. MR elastography". *Abdom Imaging*, 40, (4), 766-75.
227. Villalba, B., Li, J., Johnson, K. A. (2020) "Resistance to excision determines efficiency of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase inhibition by nucleotide analogs". *J Biol Chem*, 295, (30), 10112-10124.
228. Wahib, A. A., el-Nasr, M. S., Mangoud, A. M., el-Shazly, A. M., Morsy, A. T. (2006) "The liver profile in patients with hepatitis C virus and/or fascioliasis". *J Egypt Soc Parasitol*, 36, (2), 405-40.
229. Wang, C., Ji, D., Chen, J., Chen, G., Lau, G. (2017) "Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents". *Clin Gastroenterol Hepatol*, 15, (1), 132-136.
230. Wanless, I. R., Nakashima, E., Sherman, M. (2000) "Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis". *Arch Pathol Lab Med*, 124, (11), 1599-607.
231. Wasitthankasem, R., Vongpunsawad, S., Siripon, N., Sua, C., Chulothok, P., Chaiear, K., Poovorawan, Y. (2015) "Genotypic distribution of hepatitis C virus in Thailand and Southeast Asia". *PloS one*, 10, (5), e0126764-e0126764.
232. Waziry, R., Hajarizadeh, B., Grebely, J., Amin, J., Law, M., Danta, M., George, J., Dore, G. J. (2017) "Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression". *J Hepatol*, 67, (6), 1204-1212.
233. WHO - Regional Office for the Western Pacific (2000), The Asia-Pacific perspective : redefining obesity and its treatment., Sydney.
234. WHO (2019), *WHO urges countries to invest in eliminating hepatitis*, <https://www.who.int/news/item/26-07-2019-who-urges-countries-to-invest-in-eliminating-hepatitis>, 26 July 2019.

235. Wight, T. N., Potter-Perigo, S. (2011) "The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis?". *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 301, (6), G950-5.
236. Wong, R. J., Nguyen, M. T., Trinh, H. N., Huynh, A., Ly, M. T., Nguyen, H. A., Nguyen, K. K., Yang, J., Garcia, R. T., Levitt, B., da Silveira, E., Gish, R. G. (2017) "Community-based real-world treatment outcomes of sofosbuvir/ledipasvir in Asians with chronic hepatitis C virus genotype 6 in the United States". *J Viral Hepat*, 24, (1), 17-21.
237. Wong, G. L., Wong, V. W., Chim, A. M., Yiu, K. K., Chu, S. H., Li, M. K., Chan, H. L. (2011) "Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population". *J Gastroenterol Hepatol*, 26, (2), 300-5.
238. World Health Organization (2017) *Guidelines on hepatitis B and C testing*,
239. World Health Organization (2017) "Global hepatitis report 2017". *World Health Organization*.
240. Xie, G., Wang, X., Wang, L., Atkinson, R. D., Kanel, G. C., Gaarde, W. A., Deleve, L. D. (2012) "Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats". *Gastroenterology*, 142, (4), 918-927 e6.
241. Younossi, Z. M., Stepanova, M., Chan, H. L., Lee, M. H., Yu, M. L., Dan, Y. Y., Choi, M. S., Henry, L. (2016) "Patient-reported Outcomes in Asian Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Ledipasvir and Sofosbuvir". *Medicine (Baltimore)*, 95, (9), e2702.
242. Younossi, Z. M., Stepanova, M., Omata, M., Mizokami, M., Walters, M., Hunt, S. (2016) "Quality of life of Japanese patients with chronic hepatitis C treated with ledipasvir and sofosbuvir". *Medicine*, 95, (33), e4243-e4243.
243. Zeng, Q. L., Xu, G. H., Zhang, J. Y., Li, W., Zhang, D. W., Li, Z. Q., Liang, H. X., Li, C. X., Yu, Z. J. (2017) "Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients

with chronic hepatitis C: A real-life observational study". *J Hepatol*, 66, (6), 1123-1129.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1. PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Mã số phiếu:.....

1. Hành chính

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

2. Tiền sử

- Bản thân: + Thời gian được phát hiện nhiễm HCV:.....năm
+ Điều trị kháng VR: ☐ Có: Loại thuốc: ☐ Không ☐ Khác
+ Bệnh kèm theo:

3. Triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng	Ban đầu	EOT	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
Không có				
Mệt mỏi				
Chán ăn				
Tiêu chảy				
Mất ngủ				
Đau tức HSP				
Vàng da, mắt				
Phù				,
Báng				
THBH				
XHTH				

4. Cận lâm sàng

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

Các thông số	Ban đầu	EOT	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
Tiêu cầu ($\times 10^9/l$)				
Hemoglobin (g/L)				
Creat ($\mu\text{mol/L}$)				
Bilirubin TP ($\mu\text{mol/L}$)				
AST (U/L)				
ALT (U/L)				
Albumin (g/L)				
HCV RNA				
Điểm FIB-4				
Điểm Fibroscan				

4.2. Các xét nghiệm liên quan hình ảnh

Các thông số		Ban đầu	EOT	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
Siêu âm bụng	Chưa có biến chứng				
	Gan, lách lớn				
	Dịch báng				
	U gan				
	Huyết khối TMC				

5. Biến chứng của xơ gan

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

6. Tác dụng phụ khi dùng thuốc

Tác dụng phụ	Có hoặc không	Thời gian xuất hiện sau điều trị (tuần)
Tiêu chảy		
Buồn nôn, nôn		
Mất ngủ		
Nhức đầu		
Khác. Ghi rõ:		

7. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân

1. Nói chung, Ông/Bà cho rằng sức khỏe của Ông/Bà:

1. Tuyệt vời
2. Rất tốt
3. Tốt
4. Trung bình
5. Tệ

2. So với cách đây 1 năm, Ông/Bà đánh giá sức khỏe hiện nay của mình như thế nào?

1. Tốt hơn nhiều so với 1 năm trước
2. Tốt hơn phần nào so với 1 năm trước
3. Tương tự như cách đây 1 năm
4. Tệ hơn phần nào so với 1 năm trước
5. Tệ hơn nhiều so với 1 năm trước

3. Các mục sau đây là các hoạt động mà có thể Ông/Bà làm trong một ngày. Sức khỏe hiện nay của Ông/Bà có làm Ông/Bà bị hạn chế trong các hoạt động này không? Nếu có, hạn chế ra sao?

	Có, bị hạn chế nhiều	Có, bị hạn chế một chút	Không, không bị hạn chế chút nào
a. Các hoạt động mạnh mẽ như chạy bộ, nâng vật nặng?			
b. Các hoạt động vừa phải như đi chuyển bàn, lau nhà?			
c. Nâng hoặc khuân vác các vật			
d. Leo hai dây cầu thang trở lên?			
e. Leo một dây cầu thang?			
f. Cúi xuống, quỳ gối hoặc khom lưng?			
g. Đi bộ trên 1 km?			
h. Đi bộ qua hai dây nhà trở lên?			
i. Đi bộ qua một dây nhà			
j. Tự tắm hoặc thay đồ			

4. Trong 4 tuần qua, Ông/Bà có gặp phải bất kỳ vấn đề nào dưới đây trong công việc hoặc trong các hoạt động đều đặn hằng ngày của Ông/Bà do tình trạng sức khỏe thể chất của Ông/Bà không?

a. Giảm lượng thời gian mà Ông/Bà dành cho công việc hoặc các hoạt động?	1 = Có	2 = Không
b. Hoàn thành công việc ít hơn dự định của Ông/Bà?	1 = Có	2 = Không
c. Bị hạn chế trong một số công việc hoặc hoạt động khác?	1 = Có	2 = Không
d. Gặp khó khăn khi thực hiện công việc hoặc các hoạt động khác?	1 = Có	2 = Không

5. Trong 4 tuần qua, Ông/Bà có gặp phải bất kỳ vấn đề nào dưới đây trong công việc hoặc trong các hoạt động đều đặn hằng ngày của Ông/Bà do các vấn đề về cảm xúc (như cảm thấy bị phiền muộn hoặc lo âu)?

a. Giảm lượng thời gian mà Ông/Bà dành cho công việc hoặc các hoạt động?	1 = Có	2 = Không
b. Hoàn thành công việc ít hơn dự định của Ông/Bà?	1 = Có	2 = Không
c. Không làm công việc hoặc các hoạt động khác cẩn thận như bình thường	1 = Có	2 = Không

6. Trong 4 tuần qua, tình trạng sức khỏe thể chất hoặc các vấn đề cảm xúc của Ông/Bà có ảnh hưởng đến mức độ nào đối với các hoạt động xã hội thông thường của Ông/Bà với gia đình, bạn bè, hàng xóm, hoặc nhóm không?

1. Không chút nào
2. Nhẹ
3. Vừa phải
4. Một chút
5. Nhiều

7. Toàn thân của Ông/Bà bị đau nhức ra sao trong 4 tuần qua?

1. Không chút nào
2. Nhẹ
3. Vừa phải
4. Một chút
5. Nhiều
6. Rất nhiều

8. Trong 4 tuần qua, cơn đau gây ảnh hưởng đến công việc hằng ngày của Ông/Bà ra sao (kể cả công việc trong nhà và ngoài nhà)?

1. Không chút nào
2. Nhẹ
3. Vừa phải
4. Một chút
5. Nhiều

9. Những câu hỏi này hỏi về vấn đề Ông/Bà cảm thấy thế nào và những điều gì xảy đến cho Ông/Bà trong 4 tuần qua. Đối với mỗi câu hỏi, vui lòng cung cấp 1 câu trả lời gần với tình trạng mà Ông/Bà cảm nhận được. Bao nhiêu thời gian trong 4 tuần lễ qua.

	Luôn luôn	Hầu như thời gian	Một phần lớn thời gian	Một khoảng thời gian	Một ít thời gian	Không có lúc nào cả
a. Ông/Bà cảm thấy tinh thần hăng hái?	1	2	3	4	5	6
b. Ông/Bà có phải là người hay bồn chồn không?	1	2	3	4	5	6
c. Ông/Bà có cảm thấy chán nản mà không có điều gì có thể làm cho Ông/Bà phấn khởi lên không?	1	2	3	4	5	6

	Luôn luôn	Hầu như thời gian	Một phần lớn thời gian	Một khoảng thời gian	Một ít thời gian	Không có lúc nào cả
d. Ông/Bà có cảm thấy bản thân bình tĩnh, điềm tĩnh không?	1	2	3	4	5	6
e. Ông/Bà có nhiều nghị lực không?	1	2	3	4	5	6
f. Ông/Bà có cảm thấy chán nản và thất vọng không?	1	2	3	4	5	6
g. Ông/Bà có cảm thấy bị kiệt sức không?	1	2	3	4	5	6
h. Ông/Bà có là người hạnh phúc không?	1	2	3	4	5	6
i. Ông/Bà có cảm thấy mệt mỏi không?	1	2	3	4	5	6

10. Trong 4 tuần qua, tình trạng thể chất hoặc các vấn đề về cảm xúc ảnh hưởng thế nào đến các hoạt động xã hội (như đi chơi bạn bè, thăm người thân...)?

1. Hầu hết thời gian
2. Một phần lớn thời gian
3. Một khoảng thời gian
4. Một ít thời gian
5. Không có lúc nào cả

11. Mỗi câu sau đây đối với Ông/Bà là ĐÚNG hay SAI?

	Đúng hoàn toàn	Hầu như là đúng	Không biết	Hầu như là sai	Sai hoàn toàn
Tôi dường như dễ mắc bệnh hơn những người khác một chút	1	2	3	4	5
Sức khỏe của tôi thì khỏe mạnh như bất kỳ người nào	1	2	3	4	5
Tôi cho rằng sức khỏe của tôi tệ đi	1	2	3	4	5
Sức khỏe của tôi rất tốt	1	2	3	4	5

PHỤ LỤC 2.

PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi tên là:

Năm sinh:

Địa chỉ:

Sau khi được Bác sĩ thực hiện đề tài nghiên cứu: ***“Nghiên cứu đáp ứng xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn kiểu gen 1, 6 điều trị bằng sofosbuvir phối hợp ledipasvir”*** giới thiệu, giải thích rõ cho chúng tôi về mục đích nghiên cứu của đề tài, ưu điểm và lợi ích của điều trị bằng sofosbuvir phối hợp ledipasvir ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan C, các xét nghiệm thực hiện trong quá trình nghiên cứu.

Việc tham gia hoặc không tham gia vào nghiên cứu sẽ không ảnh hưởng đến chất lượng chăm sóc, theo dõi điều trị bệnh và có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không cần giải thích lý do.

Tôi đã hiểu, hoàn toàn đồng ý và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu nêu trên.

TP. HCM, ngày.....tháng.....năm.....

Người thực hiện nghiên cứu

Người tham gia nghiên cứu

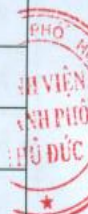
PHỤ LỤC 3. DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

PHỤ LỤC 3. DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

STT	Họ và tên	MSBN	Năm sinh	Địa chỉ
1	Ninh Văn L.	13151021	1977	TP. Thủ Đức - HCM
2	Huỳnh Kim Đ.	16586310	1958	TP. Thủ Đức - HCM
3	Nguyễn Duy N.	17201578	1962	TP. Thủ Đức - HCM
4	Đồng Thị A.	16053163	1980	TP. Thủ Đức - HCM
5	Hồ Văn H.	16043637	1955	TP. Thủ Đức - HCM
6	Phạm Duy Bảo Q.	16245833	1970	TP. Thủ Đức - HCM
7	Nguyễn Thị Ngọc D.	09710350	1969	TP. Thủ Đức - HCM
8	Nguyễn Văn T.	17759346	1958	Quận 9 – TP. HCM
9	Đinh Quốc H.	18085636	1980	Quận 4 – TP. HCM
10	Huỳnh Văn L.	18353471	1956	TP. Thủ Đức - HCM
11	Kim Thị X.	18141461	1982	TP. Thủ Đức - HCM
12	Lê Quang H.	18694418	1980	H. Hóc Môn – TP. HCM
13	Vũ Đức H	15286604	1973	TP. Thủ Đức - HCM
14	Trần Thanh T.	13038991	1978	TP. Thủ Đức - HCM
15	Nguyễn Tấn P.	18454940	1942	TP. Thủ Đức - HCM
16	Nguyễn Thị T.	08042232	1970	TP. Thủ Đức - HCM
17	Trương Thị L.	18802880	1974	H. Ngọc Hiển – Cà Mau
18	Nguyễn Văn H.	17909428	1977	TP. Thủ Đức - HCM
19	Tạ Thị T.	9103574	1960	TP. Thủ Đức - HCM
20	Phạm Văn H.	15380723	1980	TP. Thủ Đức - HCM
21	Nguyễn Đăng K.	18826572	1988	Quận 8 – TP.HCM
22	Đặng Đăng G.	16336111	1977	TP. Thủ Đức - HCM

23	Huỳnh Thị T.	8001405	1964	TP. Thủ Đức - HCM
24	Huỳnh Hải N.	18934349	1960	
25	Nguyễn Quang H.	17004308	1943	Quận 9 – TP. HCM
26	Vũ Xuân L.	8001091	1948	TP. Thủ Đức - HCM
27	Nguyễn Văn S.	18169210	1991	H. Hồng Ngự - Đồng Tháp
28	Lê Thị Q.	18783040	1952	TP. Thủ Đức - HCM
29	Trần Thị B.	19028116	1968	H. Phong Điền – Cần Thơ
30	Nguyễn Thành L.	16167263	1982	TP. Biên Hòa – Đồng Nai
31	Lý Anh H.	19164527	1972	TP. Thủ Đức - HCM
32	Lương Văn Đ.	19190961	1964	TP. Thủ Đức - HCM
33	Trương Ngọc B.	18748135	1982	TP. Dĩ An – Bình Dương
34	Đào Thúy D.	19005302	1984	Quận 9 – TP. HCM
35	Trần Ngọc H.	18779447	1994	TP. Dĩ An – Bình Dương
36	Nguyễn Thành C.	19065206	1977	TP. Vũng Tàu – BR – Vũng Tàu
37	Nguyễn Thị T.	18670827	1983	TP. Thủ Đức - HCM
38	Nguyễn Ngọc Đ.	18695706	1981	TP. Dĩ An – Bình Dương
39	Lê Gia T.	17114026	1980	H. Bù Đăng – Bình Phước
40	Hoàng Thị N.	13060356	1949	H. Hóc Môn – TP.HCM
41	Nguyễn Châu T.	13593734	1946	TP. Thủ Đức - HCM
42	Phan Thanh S.	17420031	1939	TP. Thủ Đức - HCM
43	Nguyễn Thị T	19176585	1951	H. Tam Nông – Đồng Tháp
44	Lê Thị N.	12424865	1959	TP. Thủ Đức - HCM
45	Hồ Văn G.	19110517	1951	Gò Công Đông – Tiền Giang
46	Phạm Thị Phương T.	19316853	1966	TP. Bến Tre – Bến Tre

47	Nguyễn Thị Ngọc M.	19475461	1962	TP. Thủ Đức - HCM
48	Phạm Văn D.	19469100	1980	H. Yên Định – Thanh Hóa
49	Nguyễn Thị H.	10068734	1943	TP. Thủ Đức - HCM
50	Nguyễn Đăng Q.	11275314	1980	TP. Thủ Đức - HCM
51	Phan Mỹ P.	17620209	1969	TP. Thủ Đức - HCM
52	Nguyễn Ngọc M.	19465772	1982	TP. Thủ Đức - HCM
53	Nguyễn Thị L.	19448900	1949	H. Hóc Môn – TP. HCM
54	Nguyễn Thị Phước T.	16034850	1972	Quận 9 – TP. HCM
55	Lâm Thị P.	19466698	1949	H. Cờ Đỏ - Cần Thơ
56	Võ Thành A.	15365293	1986	H. Bình Chánh – TP.HCM
57	Trần Thị Ngọc L.	19237181	1960	H. Trảng Bom – Tây Ninh
58	Nguyễn Tuấn A.	19437051	1973	TP. Thủ Đức - HCM
59	Huỳnh Thị H.	15346313	1970	Quận 9 – TP.HCM
60	Trần Đăng H.	17091995	1984	TP. Dĩ An – Bình Dương
61	Nguyễn Văn P.	16177431	1979	TP. Thủ Đức - HCM
62	Phùng Công H.	17624690	1957	TP. Thuận An – TP.HCM
63	Nguyễn Thị T.	14599354	1960	TP. Thủ Đức - HCM
64	Nguyễn Mạnh T.	18352580	1976	TP. Thủ Đức - HCM
65	Nguyễn Thị Mộng T.	19194607	1968	TP. Thủ Đức - HCM
66	Trương Kim Q.	18776354	1949	TP. Rạch Giá – Kiên Giang
67	Huỳnh Tấn Đ.	16140964	1992	H. Châu Thành – Bến Tre
68	Nguyễn Tuấn A.	19442368	1983	TP. Dĩ An – Bình Dương
69	Phạm Thị H.	19395654	1937	H. Hóc Môn – TP.HCM
70	Nguyễn Hoàng Anh T.	19409981	1979	TP. Thủ Đức - HCM



71	Hồ Văn C.	19420714	1958	H. Cái Nước – Cà Mau
72	Châu Minh T.	17934107	1987	TP. Dĩ An – Bình Dương
73	Đỗ Duy T.	18662462	1977	Quận 12 – TP.HCM
74	Nguyễn Thái H.	18002884	1986	TP. Thủ Đức - HCM
75	Lê Tấn T.	13038818	1955	TP. Thủ Đức - HCM
76	Nguyễn Thanh B.	19437663	1973	Q. Bình Tân – TP.HCM
77	Huỳnh Thanh H.	16005089	1981	H. Tháp Mười – Đồng Tháp
78	Nguyễn Văn H.	18831435	1980	TP. Thủ Đức - HCM
79	Đỗ Thị B.	19343550	1955	H. Hóc Môn – TP.HCM
80	Lương Văn L.	19384479	1977	H. Cờ Đỏ - Cần Thơ
81	Huỳnh Văn H.	19348117	1981	Quận 9 – TP.HCM
82	Nguyễn Thị N.	19395666	1960	H. Hóc Môn – TP.HCM
83	Nguyễn Thị H.	19395664	1959	H. Hóc Môn – TP.HCM
84	Nguyễn Văn D.	19348231	1958	Thủ Dầu Một – Bình Dương
85	Nguyễn Trung K.	18724815	1982	Thủ Dầu Một – Bình Dương
86	Huỳnh Văn T.	13255697	1976	H. Cái Bè – Tiền Giang
87	Trương Văn H.	17711434	1956	Quận 9 – TP.HCM
88	Nguyễn Thị A.	19422587	1951	TP. Thủ Đức - HCM
89	Lê Văn S.	19418503	1965	TX. Bình Minh – Vĩnh Long
90	Phạm Quốc M.	13180067	1974	TP. Thủ Đức - HCM
91	Phạm Thị Mỹ D.	08028998	1946	TP. Thủ Đức - HCM
92	Lý Thị Bạch M.	09812650	1987	H. Vĩnh Châu – Sóc Trăng
93	Thái Bình A.	17188794	1977	Q. Bình Thạnh – TP.HCM
94	Đặng Trung T.	17727212	1962	Q. Bình Thạnh – TP.HCM

95	Nguyễn Hữu Thành K.	18621534	1986	H. Chợ Mới – An Giang
96	Bùi Văn T.	19514599	1950	Xuyên Mộc – BR - Vũng Tàu
97	Lê Tường Đ.	19494095	1976	TP. Thuận An – Bình Dương
98	Nguyễn Bá L.	16133981	1974	TP. Dĩ An – Bình Dương
99	Trần Văn T.	19226578	1974	H. Cù Lao Dung – Sóc Trăng
100	Võ Thanh L.	18828484	1982	TP. Thủ Đức - HCM
101	Hồ Thị T.	11246639	1953	Quận 9 – TP.HCM
102	Trần Thanh P.	20050898	1982	TP. Thủ Đức - HCM
103	Nguyễn Thị P.	18676764	1960	H. Cai Lậy – Tiền Giang
104	Văn Công D.	20111652	1970	TP. Dĩ An – Bình Dương
105	Hồ Quang T.	16344560	1984	TP. Thủ Đức - HCM
106	Bùi Quang D.	17910409	1981	TP. Dĩ An – Bình Dương
107	Trần Thị Kim L.	20106681	1951	H. Bình Chánh – TP.HCM
108	Trần Thị H.	19196270	1978	TP. Thủ Đức - HCM

PHÊ DUYỆT LÃNH ĐẠO *luu*



BS. Nguyễn Thị Ngọc

PHỤ LỤC 4. MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



Máy sinh hóa COBAS 6000 dùng trong nghiên cứu



Máy CELL-DYN



Máy Celtac ES

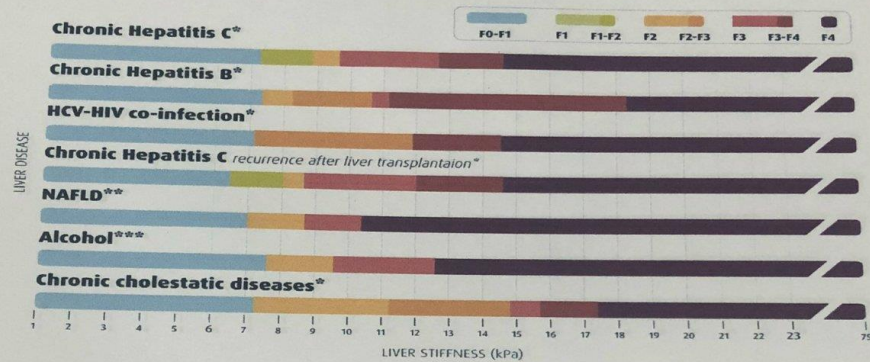
BỆNH VIỆN QUẬN THỦ ĐỨC

29 Phú Châu, P. Tam Phú, Q. Thủ Đức, TPHCM

ĐT: 08 37295503 – Fax: 08 37293328

BẢNG THAM KHẢO KẾT QUẢ ĐỊNH LƯỢNG GAN

Tương quan giữa độ cứng của gan (kPa) và các giai đoạn xơ hoá (F)



* According to Metavir score: Transient elastography (FibroScan): V. de Lédinghen, J. Verginot, Gastroentérologie Clin Bio (2008) 32, 58-67

** According to Brunt score: Wong et al. Hepatology (2010) 51, 454-62.

*** According to Brunt score: Pavlov, C.S., et al., Transient Elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. The Cochrane database of systematic reviews, 2015. 1:p. CD010542

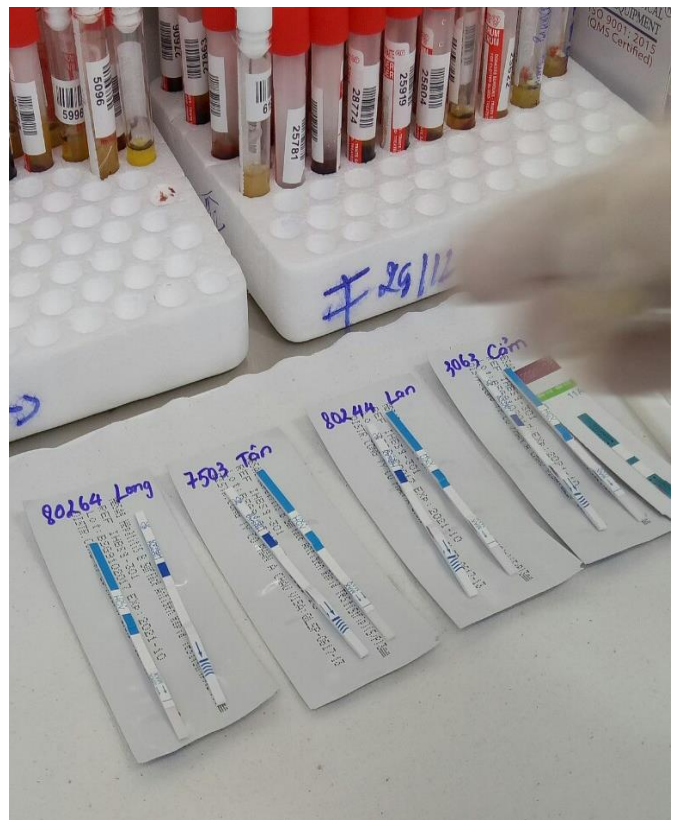
Metavir	Mức độ xơ hoá
F0	Bình thường
F1	Xơ hóa nhẹ
F2	Xơ hóa vừa
F3	Xơ hóa nhiều
F4	Xơ hóa nặng

FibroScan®

Kết quả này thay thế sinh thiết gan (độ tương hợp 98%) để xác định mức độ xơ hóa gan theo công văn hướng dẫn điều trị viêm Gan B, viêm Gan C của Bộ Y Tế.



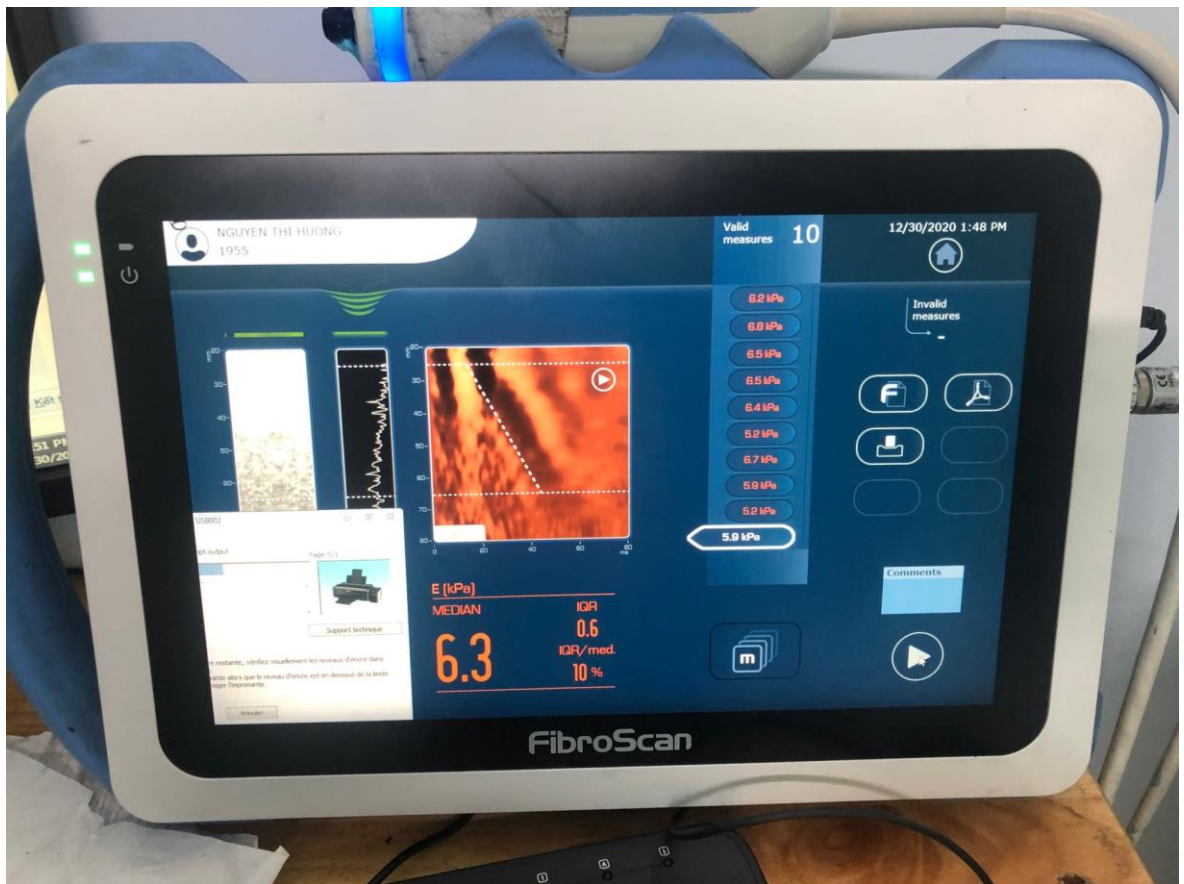
Bảng tham khảo kết quả độ đàn hồi gan



Xét nghiệm anti-HCV - HBsAg



Thực hiện đo độ đàn hồi gan thoáng qua



Các thông số kỹ thuật đo độ đàn hồi gan thông qua