

NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG XƠ HÓA GAN Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN HOẠT ĐỘNG ĐIỀU TRỊ BẰNG ENTECAVIR

Trần Văn Huy¹, Nguyễn Phước Bảo Quân²

(1) Trường Đại học Y Dược Huế; (2) Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Ở nước ta các nghiên cứu về đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị kháng virus B còn rất ít. Nghiên cứu này nhằm khảo sát đáp ứng xơ hóa gan, đo bằng kỹ thuật ghi hình xung lực truyền âm (ARFI), ở bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động điều trị bằng Entecavir và các yếu tố liên quan đến đáp ứng này. **Đối tượng và phương pháp:** 92 bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động, đến khám và điều trị ở Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế từ 10/2012-2/2014. Đo độ xơ hóa gan bằng kỹ thuật ghi hình xung lực truyền âm (ARFI: Acoustic Radiation Forced Imaging). Thuốc: Entecavir của Công ty BMS (Baraclud[®]), hàm lượng 0,5 mg, ngày uống 1 viên, sau ăn tối 2 giờ, theo dõi trong 24 tháng. **Kết quả:** Điều trị Entecavir có thể đem lại sự cải thiện về chỉ số xơ hóa gan ở 16,3% sau 13 tháng và 28,3% sau 24 tháng ở các bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động. Sự cải thiện mức độ xơ hóa gan thường chỉ bộc lộ sau ít nhất là 12 tháng điều trị. Yếu tố dự báo đáp ứng xơ hóa gan trong nghiên cứu này là tuổi trẻ, hoạt độ AST giảm nhanh và đáp ứng HBV DNA sau 24 tuần. **Kết luận:** Entecavir có thể giúp đem lại sự cải thiện về xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động, nhưng cần thiết phải điều trị lâu dài.

Từ khóa: Entecavir, viêm gan B, xơ hóa gan, ARFI

Abstract

LIVER FIBROSIS RESPONSE TO ENTECAVIR TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC ACTIVE HEPATITIS B

Tran Van Huy¹, Nguyen Phuoc Bao Quan²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy, (2) Hue Central Hospital

Background: While biochemical and virological responses are clearly proved with anti HBV therapy, the response in liver fibrosis was still uncertain. In Vietnam, data about the improve in liver fibrosis was still very limited. This study was aimed at assessing the response in liver fibrosis, determined by ARFI, to entecavir treatment in patients with chronic active hepatitis B. **Patients and methods:** 92 patients with chronic active hepatitis B were enrolled. All received entecavir 0.5 mg a day and followed in 24 months. Liver fibrosis was determined by technique of Acoustic Radiation Forced Imaging (ARFI) after 3, 6, 12 and 24 months. **Results:** improves in liver fibrosis were found after 12 months (16.3%) and especially after 24 months (28.3%) of entecavir treatment. Age less than 60, early responses in AST and HBV DNA were the good predictors of subsequent liver fibrosis improve. **Conclusion:** Entecavir treatment may provide an improve in liver fibrosis, especially in long-term therapy.

Key words: entecavir, HBV, liver fibrosis, ARFI.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc điều trị các chất tương tự nucleoside đem lại hiệu quả rõ ràng về mặt hóa sinh và virus, tuy nhiên đáp ứng về mô bệnh học nói chung và xơ hóa gan nói riêng vẫn chưa rõ ràng [4,5]. Ở nước ta các nghiên cứu về đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị kháng virus B cũng rất ít. ARFI là một kỹ thuật còn

khá mới ở nước ta, bước đầu cho thấy có nhiều ưu điểm trong đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập, giúp cho việc chỉ định và theo dõi điều trị. Nghiên cứu này nhằm khảo sát đáp ứng xơ hóa gan, đo bằng kỹ thuật ghi hình xung lực truyền âm (ARFI), ở bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động điều trị bằng Entecavir và các yếu tố liên quan đến đáp ứng này.

- Địa chỉ liên hệ: Trần Văn Huy, email: bstranvanhuy@gmail.com

- Ngày nhận bài: 12/4/2016; Ngày đồng ý đăng: 22/6/2016; Ngày xuất bản: 12/7/2016

DOI: 10.34071/jmp.2016.3.2

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Các bệnh nhân đến khám và điều trị ở Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 10/2012-2/2014

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

HBsAg dương tính 2 lần cách nhau trên 6 tháng

HBV DNA > 10⁴ copies/ml

Hoạt độ ALT > 2 lần giới hạn trên bình thường (GHTBT)

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Anti HCV (+) Anti HIV (+). Kháng thể kháng nhân (+)

- Nghiện rượu

- Gan nhiễm mỡ

Số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu: n=92

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu

Các biến số nghiên cứu:

- ALT, AST.

- HBV DNA định lượng

- Tiểu cầu

- Đo độ xơ hóa gan bằng kỹ thuật ghi hình xung lực truyền âm (ARFI: Acoustic Radiation Forced Imaging)

+ Đánh giá xơ hóa gan với kỹ thuật ghi hình ARFI

- Thực hiện trên máy Siemens Acuson ở phòng khám đa khoa Medic, Huế.

- Đo vận tốc sóng biến dạng (SWV) từ 5-10 lần ở vị trí HPT VII. Kết quả thu được là trung bình cộng của các lần đo, được tính theo đơn vị m/s.

- Đáp ứng điều trị xơ hóa gan : khi giảm ít nhất một mức xơ hóa, chẳng hạn từ F3 xuống F2 hoặc F1.

Giá trị điểm cắt là :

- <1,23 m/s: bình thường (F0)

- 1,23- <1.34m/s: xơ hóa gan nhẹ (F1)

- 1,34-<1,55 m/s: xơ hóa gan đáng kể (F2)

- 1.55- ,1,86m/s: xơ hóa nặng (F3)

- ≥1.86m/s: xơ gan (F4)

Các xét nghiệm hóa sinh, huyết học thực hiện ở labo trung tâm, bệnh viện Đại học Y Dược Huế.

HBV DNA định lượng: kỹ thuật Real-time PCR, kit của công ty Việt Á, định lượng trên máy PCR định lượng của hãng Stratagene MX 3000 (Mỹ), thực hiện ở khoa vi sinh, Bệnh viện trường ĐH Y Dược Huế. Ngưỡng phát hiện là 300 copies/ml.

- Thuốc: Entecavir của công ty BMS (Baraclud[®]), hàm lượng 0,5 mg, ngày uống 1 viên, sau ăn tối 2 giờ, theo dõi trong 24 tháng.

+ Xử lý số liệu: bằng phương pháp thống kê y học, khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi p<0,05.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Thuốc Entecavir nằm trong hướng dẫn của TCYTGG (WHO) 2015, nằm trong phác đồ điều trị của Bộ Y Tế; tác dụng phụ rất ít và nhẹ, không gây nguy hại cho bệnh nhân.

Tất cả bệnh nhân được giải thích rõ ràng ý nghĩa của điều trị, đồng ý tham gia nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Thông số	N	Tỷ lệ (%)
Tuổi:		
≥ 60	20	21,7
40-59	38	41,3
dưới 40	34	37
Giới:		
Nam	45	48,9
Nữ	47	51,1
ALT		
< 2 GTTBT	13	14,1
2-5 GHTBT	65	70,7
> 5 GHTBT	14	15,2
AST		
< 2 GHTBT	12	13,0
2-5 GHTBT	72	78,3
>5 GHTBT	8	8,7
HBV DNA		
104-106 copies/ml	45	48,9
>106 copies/ml	47	51,1
Tiểu cầu		
>150 000/mm ³	78	84,8
<150 000 /mm ³	14	15,2

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân dưới 60 tuổi, 85,9% có ALT trên 2 lần GHTBT và 51,1% có tải lượng HBV DNA cao trên 10^6 copies/ml.

+ Đặc điểm chỉ số xơ hóa gan trước điều trị

Bảng 3.2. Phân bố chỉ số xơ hóa gan trước khi điều trị

Mức độ xơ hóa gan	n	%	X ± SD
F0	32	34,8	1,48 ± 0,35
F1	35	38,0	
F2	11	12,0	
F3	10	10,9	
F4	6	6,5	

Nhận xét: Đa số bệnh nhân thuộc nhóm F0- F2 (84,8%), chỉ có 6 bệnh nhân nhóm F4 (6,5%).

3.2. Đáp ứng điều trị về mặt virus và hóa sinh

Bảng 3.3. Đáp ứng hóa sinh và virus sau điều trị

Thông số	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng		Sau 24 tháng	
	n	%	n	%	N	%	n	%
ALT về bình thường	45	48,9	56	60,9	78	84,8	86	93,5
AST về bình thường	36	39,1	65	70,7	72	78,3	82	89,1
HBV DNA dưới ngưỡng	12	13,0	68	73,9	84	91,3	90	97,8

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân (93,5%) có ALT trở về mức bình thường sau 24 tháng điều trị, 97,8% có đáp ứng virus sau 2 năm điều trị.

3.3. Đáp ứng chỉ số xơ hóa gan (ARFI)

Bảng 3.4. Đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị

Thông số	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng		Sau 24 tháng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm ≥ 1 cấp xơ hóa	0	0	2	2,2	15	16,3	26	28,3
Nặng ≥ 1 cấp xơ hóa	0	0	1	1,1	3	3,3	4	4,3
X ± SD (m/s)	1,46 ± 0,34		1,42 ± 0,56		1,20 ± 0,33		1,12 ± 0,24	
P (so với trước điều trị là X ± SD: 1,48 ± 0,35)	>0,05		>0,05		>0,05		<0,05	

Nhận xét: Trung bình vận tốc sóng biến dạng có sự thay đổi sau 12 tháng nhưng chỉ có ý nghĩa thống kê sau 24 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân có sự giảm ít nhất một cấp độ xơ hóa gan là 16,3% sau 12 tháng và 28,3% sau 24 tháng.

3.4. Các yếu tố dự báo đáp ứng xơ hóa gan sau 24 tháng

Bảng 3.5. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng xơ hóa gan

Yếu tố	Thoái triển xơ hóa	Không thoái triển	p
<i>Tuổi:</i> ≥ 60 Dưới 60	4 22	16 50	<0,05
<i>HBV DNA trước điều trị:</i> >10 ⁶ copies/ml <10 ⁶ copies/ml	12 14	25 41	>0,05
<i>AST trước điều trị:</i> >5 GHT BT <5 GHTBT	4 22	4 62	>0,05
<i>HBV DNA sau 6 tháng:</i> - Trên ngưỡng - Dưới ngưỡng	2 24	22 54	<0,05
<i>AST sau 6 tháng:</i> - Về bình thường - Còn cao	20 6	45 21	<0,05

Nhận xét: Các yếu tố có liên quan có ý nghĩa đến thoái triển xơ hóa sau điều trị là tuổi <60, HBV DNA về dưới ngưỡng sau 6 tháng và hoạt độ AST về bình thường sau 6 tháng.

4. BÀN LUẬN

Xơ hóa gan là một tiến trình giải phẫu bệnh trong tiến triển của viêm gan mạn do bất cứ nguyên nhân gì. Đây là một thông số rất có ý nghĩa lâm sàng, giúp đánh giá mức độ và giai đoạn bệnh, đặc biệt là giúp chỉ định, theo dõi đáp ứng điều trị, dự phòng tiến triển đến xơ gan [1]. Sinh thiết gan, tuy vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng, nhưng bộc lộ nhiều nhược điểm, nhất là có biến chứng nên không được áp dụng rộng rãi trong đánh giá xơ hóa gan. Trong các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm lấn hiện nay, đo đàn hồi gan được xem là một kỹ thuật có độ chính xác khá cao, khả thi, dễ thực hiện, trong đó ghi hình xung lực truyền âm (ARFI), tuy chưa được FDA công nhận như phương pháp đo đàn hồi gan thoáng qua (TE hay fibroscan), nhưng đã được chứng minh có nhiều ưu điểm hơn Fibroscan như có thể làm ở người béo phì, khoảng liên sườn hẹp, có báng, nhất là lại tích hợp được hình ảnh siêu âm 2 D.

Việc theo dõi điều trị viêm gan mạn cổ điển bằng ALT và HBV DNA có nhiều nhược điểm, nhất là sau khi điều trị một thời gian dài, khi cả 2 chỉ điểm đều đã về mức cho phép. 2 thông số này cũng không giúp tiên lượng và dự báo chính xác nguy cơ xơ gan.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau thời gian điều trị 3 và 6 tháng, khi các thông số về hóa sinh và

virus đã có tỷ lệ đáp ứng đáng kể, thậm chí rất tốt, thì chỉ số xơ hóa gan chưa cải thiện rõ sau 6 tháng điều trị. Phải đến khi theo dõi điều trị 12 tháng thì bắt đầu có cải thiện, với trung bình của vận tốc sóng biến dạng là $1,20 \pm 0,33$ m/s, và sau 24 tháng, có sự cải thiện rõ chỉ số xơ hóa gan, với $x \pm SD$ là $1,12 \pm 0,24$ m/s, ($p < 0,05$).

Theo một nghiên cứu của Chang trên 69 bệnh nhân viêm gan B điều trị entecavir tối thiểu 3 năm, 57 bệnh nhân có đáp ứng về mô bệnh học [2,3]. Một nghiên cứu khác của Schiff và cs trên 10 bệnh nhân xơ hóa gan nặng và cả xơ gan, điều trị Entecavir kéo dài, cũng cho thấy tất cả đều có đáp ứng về mặt mô bệnh học [12]. Bên cạnh Entecavir, các đồng chất khác như Lamivudine, Tenofovir cũng được chứng minh dẫn đến sự cải thiện rõ về mô bệnh học trên sinh thiết gan [4,9,10]. Như vậy, kết quả của các nghiên cứu đều thống nhất ở điểm điều trị kháng HBV bằng các chất tương tự nucleoside có thể dẫn đến sự cải thiện chỉ số xơ hóa gan ở các bệnh nhân viêm gan B mạn, tuy nhiên đòi hỏi phải theo dõi điều trị trong một thời gian dài.

Về mặt cơ chế bệnh sinh, theo nhiều nghiên cứu cơ bản, sự thoái triển xơ hóa gan được xem là có liên quan đến quá trình tái hấp thụ và phân hủy các matrix gian bào [14]. Nhiều nghiên cứu thực nghiệm cho thấy các tế bào hình sao đã hoạt hóa có thể chết theo chương trình trong quá trình thoái triển của xơ hóa gan [13]. Mặt khác, trên mô hình nuôi cấy thực nghiệm, các tế bào hình sao hoạt hóa có thể chuyển sang trạng thái ngưng hoạt động khi hệ thống thụ

thể PPAR γ được biểu lộ quá mức hoặc khi điều trị với các chất gắn thụ thể PPAR γ [13]. Các nghiên cứu độc lập gần đây còn cho thấy có đến 40-50% các tế bào hình sao hoạt hóa có thể được chuyển sang trạng thái không hoạt động [13].

Đáp ứng cải thiện xơ hóa gan thường xuất hiện sau một thời gian điều trị khá dài và chỉ đạt được ở một số bệnh nhân nhất định [4,7]. Câu hỏi đặt ra là có thể dựa vào các yếu tố nào để dự báo đáp ứng xơ hóa gan hay không, để bệnh nhân yên tâm điều trị. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy đáp ứng xơ hóa gan sau 24 tháng có liên quan khá chặt chẽ với tuổi bệnh nhân, đáp ứng AST sau 24 tuần và đáp ứng HBV DNA sau 24 tuần. Các yếu tố khác như đáp ứng ALT, tiểu cầu chưa thấy có liên quan chặt chẽ.

Trong một nghiên cứu khác của Papachrysos và cộng sự năm 2015 cho thấy các yếu tố dự báo đáp ứng về xơ hóa gan là hoạt độ AST thấp, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê [11]. Wong và cộng sự nhận thấy các yếu tố dự báo tiến triển xơ hóa là tải lượng HBV DNA còn cao ngay cả khi điều trị, chuyển

đổi huyết thanh HBeAg chậm và genotype C [14].

Như vậy, việc theo dõi bằng ARFI nói riêng và các thăm dò xơ hóa gan khác nói chung là cần thiết để đem lại sự theo dõi đáp ứng điều trị và giúp tiên lượng chính xác cho diễn biến đến xơ gan và cả ung thư tế bào gan.

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

- Điều trị Entecavir có thể đem lại sự cải thiện về chỉ số xơ hóa gan, đánh giá bằng kỹ thuật ARFI, ở các bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động.

- Sự cải thiện mức độ xơ hóa gan thường chỉ bộc lộ sau ít nhất là 12 tháng điều trị.

- Yếu tố dự báo đáp ứng xơ hóa gan trong nghiên cứu này là tuổi trẻ, hoạt độ AST giảm nhanh và đáp ứng HBV DNA sau 24 tuần.

6. KIẾN NGHỊ

Có thể sử dụng chỉ số xơ hóa gan đo bằng ARFI như là một thông số quan trọng để theo dõi đáp ứng điều trị kháng virus viêm gan B, bên cạnh các chỉ điểm hóa sinh và virus cổ điển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24:289–293.
2. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52:886–893.
3. Chang CY, Martin P, Fotiadu A, et al. A patient with chronic hepatitis B and regression of fibrosis during treatment. *Semin Liver Dis*. 2010;30:296–301.
4. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003;124:105–117
5. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006;131:1743–1751.
6. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22:696–699.
7. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521–1531
8. Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Rakhshani N, et al. Reversibility of cirrhosis in chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:344–347.
9. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;48:750–758.
10. Marcellin P, Gane E, Butti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381:468–475.
11. Nikolaos Papachrysos, a Prodromos Hytiroglou, b Lavrentios Papalavrentios, a Emmanouil Sinakos, a Ioannis Kouvelis, a and Evangelos Akriviadis; Antiviral therapy leads to histological improvement of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients, *Ann Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep; 28(3): 374–378
12. Schiff ER, Samuel S. Lee, You–Chen Chao, Seung Kew Yoon et al (2011); Long-Term Treatment With Entecavir Induces Reversal of Advanced Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis B. *clinical gastroenterology and hepatology*; 9: 274–276
13. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D et al (2015); Hepatic fibrosis: concept to treatment; 62: 15–24.
14. Wanless I, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis: morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:1599–1607.
15. Wong LH (2014), Prediction of fibrosis progression in chronic hepatitis B, *Clinical and molecular Hepatology*, 20: 228–236.