

NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG SINH HÓA, VIRUS VÀ ĐỘ ĐÀN HỒI GAN Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VIRUS B MẠN SAU 12 THÁNG ĐIỀU TRỊ ENTECAVIR

Nguyễn Việt Thịnh¹, Trần Văn Huy²

(1) Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh

(2) Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Đánh giá xơ hóa gan bằng đo độ đàn hồi gan thoáng qua (transient Elastography-Fibroscan) có nhiều ưu điểm so với sinh thiết gan và có thể làm lặp lại nhiều lần nên có thể giúp theo dõi điều trị viêm gan virus B mạn. Đề tài nhằm mục tiêu nghiên cứu đáp ứng sinh hóa, virus và độ đàn hồi gan ở bệnh nhân viêm gan virus B (VGVRB) mạn sau 12 tháng điều trị Entecavir. **Phương pháp nghiên cứu:** 75 bệnh nhân trên 16 tuổi được chẩn đoán VGVRB mạn và điều trị tại viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh. Bệnh nhân đã được chẩn đoán là VGVRB mạn, dùng duy nhất một loại thuốc Entecavir 0,5 mg uống ngày một viên sau ăn 2 giờ trong suốt 12 tháng, làm Fibroscan đánh giá mức độ xơ hóa theo phân độ METAVIR. **Kết quả:** Men gan ALT trung bình giảm rất nhanh sau 3 tháng điều trị. Có sự khác biệt về ALT tại thời gian ban đầu, so với ALT tại các thời gian 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng ($p < 0,05$). Đáp ứng virus HBV-DNA dưới ngưỡng phát hiện là 32%; 54,7% và 84% sau điều trị 3, 6, 12 tháng ($p < 0,05$). Có sự thay đổi giá trị Fibroscan $> 1\text{KPa}$ tại thời gian 6 tháng là 53,3% sau điều trị thấp hơn tỷ lệ này ở thời gian 12 tháng là 61,3% ($p < 0,001$). **Kết luận:** Có thể sử dụng Fibroscan như là một phương tiện thay thế trong theo dõi điều trị viêm gan virus B mạn bên cạnh việc theo dõi về sinh hóa, virus.

Từ khóa: viêm gan B mạn, entecavir, xơ hóa gan, Fibroscan.

Abstract

STUDY THE BIOCHEMICAL, VIRAL AND LIVER FIBROSIS RESPONSES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B AFTER 12 MONTH-TREATMENT BY ENTECAVIR

Nguyen Viet Thinh¹, Tran Van Huy²

(1) Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy

Introduction: Assessing the histological character liver fibrosis by transient hepatic elastography (TE) by Fibroscan has several advantages when compared with liver biopsy and can indicate repeatedly; therefore it can help us to follow up the treatment of chronic hepatitis B. This study is aimed at assessing the biochemical, viral and liver elasticity responses in patients with chronic hepatitis B after 12 months of entecavir treatment. **Methods:** Prospective, open, non-controlled study. 75 patients over 16 years old were diagnosed with chronic hepatitis B and treated with Entecavir 0.5 mg orally 2 hours after meal during 12 months. Using Fibroscan to assess the liver fibrosis according to the METAVIR classification. **Results:** ALT decreased rapidly after 3 months of treatment. There were differences in ALT at baseline,

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

DOI: 10.34071/jmp.2014.6.5

- Ngày nhận bài: 20/11/2014 * Ngày đồng ý đăng: 17/12/2014 * Ngày xuất bản: 10/1/2015

compared with ALT at 3 months, 6 months and 12 months ($p < 0.05$). HBV-DNA responded below detection threshold is 32%, 54.7% and 84% after 3, 6, 12 months of treatment, respectively ($p < 0.05$). The change in the Fibroscan value $> 1\text{KPa}$ at 6 months was 53.3% after treatment, and this was lower than this proportion at 12 months (61.3%) ($p < 0.001$). **Conclusion:** Fibroscan may be used as a mean to monitor the responses to HBV treatment besides the biochemical and viral responses.

Key words: Chronic B hepatitis, Entecavir, liver fibrosis, Fibroscan

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm gan virus B mạn là một bệnh nhiễm có nguy cơ tiến triển các biến chứng nghiêm trọng như xơ gan và ung thư tế bào gan [9]. Mỗi năm có khoảng 1-2 triệu người trên thế giới tử vong. Hiện nay đã có một số thuốc kháng virus viêm gan B được sử dụng trong điều trị, như là Interferon (Interferon alfa-2b và Pegylated Interferon alfa-2a), các chất tương tự nucleotides (Adefovir, Tenofovir) và các chất tương tự nucleoside (Lamivudine, Telbivudine). Trong đó, Entecavir là một trong những thuốc được lựa chọn đầu tiên. Vì là hiệu quả ức chế virus viêm gan B, ít kháng thuốc, tính an toàn và dung nạp tốt.

Sinh thiết gan vẫn là một “tiêu chuẩn vàng” trong chẩn đoán, nhưng là một thủ thuật xâm nhập. Phương pháp đo độ đàn hồi gan thoáng qua được chú ý những năm gần đây. Việc đánh giá mô học bởi đo độ đàn hồi của gan bằng Fibroscan có nhiều ưu điểm rất thực tiễn. Ít xâm nhập, ít biến chứng và nhất là có thể làm lặp lại nhiều lần nên có thể giúp theo dõi điều trị viêm gan virus B mạn. Đề tài: **“Nghiên cứu đáp ứng sinh hóa, virus và độ đàn hồi gan ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn sau 12 tháng điều trị Entecavir”**, nhằm 2 mục tiêu:

1. Khảo sát đáp ứng sinh hóa và virus sau 12 tháng điều trị Entecavir ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn.

2. Khảo sát biến đổi về độ xơ hoá gan sau điều trị và mối liên quan với các đặc điểm sinh hóa và virus.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện 75 bệnh nhân,

bao gồm 34 nữ và 41 nam, trên 16 tuổi được chẩn đoán VGVRB mạn và điều trị tại Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh. Trong thời gian tháng 4/2012 đến hết tháng 9/2013.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân được chọn phải hội đủ các tiêu chuẩn sau.

- Tiền sử có HBsAg (+) trong 2 lần xét nghiệm cách nhau trên 6 tháng trở lên.

- ALT lớn hơn 2 lần giới hạn trên bình thường.

- HBV-DNA $\geq 10^5$ copies/ml đối với bệnh nhân có HBeAg (+).

- HBV-DNA $\geq 10^4$ copies/ml đối với bệnh nhân có HBeAg (-).

- Chưa dùng thuốc kháng virus viêm gan B và Interferon.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không tuân thủ điều trị, không dùng thuốc theo hướng dẫn. Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú. Bệnh nhân VGVRB đồng nhiễm VGVRB, VGVRD hoặc HIV. Bệnh nhân VGVRB có bệnh khác kết hợp như béo phì, gan nhiễm mỡ, viêm gan rượu, xơ gan mất bù, bệnh lý nặng mà không thể tham gia nghiên cứu kéo dài.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu tiền cứu, mở, không đối chứng. Đối tượng nghiên cứu dùng thuốc Entecavir 0,5 mg uống ngày một viên sau ăn 2 giờ hoặc lúc đói trong 12 tháng. Các xét nghiệm sinh hóa, miễn dịch được làm: ALT, HBeAg, AntiHBe, HBV-DNA định lượng được kiểm tra sau 3, 6, 9 và 12 tháng và creatinine được kiểm tra sau 6, 12 tháng. Fibroscan được làm đánh giá sau 6 và 12 tháng.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý bằng máy vi tính với phần mềm SPSS 20.0 theo độ lệch chuẩn (SD), trung bình cộng (X) tỷ lệ %. So sánh các trung bình theo test t và so sánh các tỷ lệ theo test χ^2 để xác định p có ý nghĩa $< 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm tuổi và giới: Tuổi nhóm bệnh nhân nghiên cứu thấp nhất là 20 cao nhất 69 tuổi. Có 40 nam (53,3%), 35 nữ (46,7%). Chia làm 3 nhóm tuổi. Nhóm tuổi từ 16-40 (76,0%). Nhóm tuổi từ 40-55 (17,3%) và nhóm tuổi trên 55 (6,7%).

Đặc điểm VGVRB mạn: Nhóm HBeAg (+) 68,0%. HBeAg (-) 32%. ($p = 0,03$)

Bảng 3.1. Đặc điểm ALT trước điều trị

ALT	HBeAg (+)		HBeAg (-)		Tổng	
	SL	%	SL	%	SL	%
Tăng 2-5 lần	41	80,4	18	75,0	59	78,7
Tăng > 5-10 lần	8	15,7	4	16,7	12	16,0
Tăng > 10 lần	2	3,9	2	8,3	4	5,3
ALT trung bình	146,8 ± 95		168,4 ± 121,8		153,7 ± 104	

Nhận xét: ALT trung bình nhóm HBeAg (+) là 146,8 ± 95. HBeAg (-) là 168,4 ± 121,8.

Bảng 3.2. Đặc điểm HBV-DNA trước điều trị

HBV-DNA	HBeAg (+)		HBeAg (-)		Tổng	
	SL	%	SL	%	SL	%
< 10 ⁶	8	15,7	8	33,3	16	21,3
10 ⁶ -10 ⁸	21	41,2	10	41,7	31	41,4
> 10 ⁸	22	43,1	6	35,0	28	37,3
HBV-DNA trung bình (Log ₁₀ copies/ml)	7,5 ± 1,2		6,8 ± 1,1		7,2 ± 1,2	

Nhận xét: HBV-DNA trung bình (Log₁₀ copies/ml) nhóm HBeAg (+) là 7,5 ± 1,2 và nhóm HBeAg (-) là 6,8 ± 1,1. HBV-DNA trung bình (Log₁₀ copies/ml) 7,2 ± 1,2, ($p = 0,01$).

Đặc điểm Fibroscan trước điều trị: Bệnh nhân có Fibroscan F0 (14,7%). F1 (32%). F2 (18,7%). F3 (22,6%). F4 (12%).

3.2. Đáp ứng sinh hóa

Bảng 3.3. Đáp ứng ALT theo thời gian điều trị

Thời gian	0 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng
ALT trung bình	153,7 ± 104	25,2 ± 22,4	30 ± 21,9	22,8 ± 12,2
p	$p_0p_3 < 0,001$; $p_0p_6 < 0,001$; $p_0p_{12} < 0,001$			
% ALT bình thường	0 (0%)	63(84%)	60 (80%)	73 (97,3%)

Nhận xét: ALT trung bình giảm rất nhanh sau 3 tháng điều trị (84%), tỷ lệ này tăng lên cao nhất với 97,3% vào tháng thứ 12 sau điều trị.

3.3. Đáp ứng virus

Ước chế HBV-DNA dưới ngưỡng phát hiện là 32%; 54,7%; 84% sau điều trị 3, 6, 12 tháng.

Bảng 3.4. Tỷ lệ bệnh nhân có HBV-DNA dưới ngưỡng phát hiện nhóm HBeAg (+) và HBeAg (-) tại các thời gian điều trị

Thời gian		3 tháng	6 tháng	12 tháng
HBV-DNA bình thường	HBeAg(+)	11/51 = 21,6%	20/51 = 39,2%	39/51 = 76,5%
	HBeAg (-)	13/24 = 54,2%	21/24 = 87,5%	24/24 = 100%
	Tổng	24/75 = 32%	41/75 = 54,7%	63/75 = 84%
	p	p = 0,005	p = 0,001	p = 0,01

Nhận xét: Nhóm HBeAg (+) tỷ lệ virus HBV-DNA về dưới ngưỡng phát hiện sau 3, 6, 12 tháng điều trị là 21,6%; 39,2% và 76,5%. Nhóm HBeAg (-), tỷ lệ HBV-DNA về dưới ngưỡng phát hiện sau 3, 6, 12 tháng điều trị là 54,2%; 87,5% và 100%.

Bảng 3.5. Giảm HBV-DNA (Log_{10} copies/ml) theo HBeAg (+) và HBeAg (-)

Thời gian		3 tháng	6 tháng	12 tháng
HBV-DNA trung bình (Log_{10} copies/ml)	HBeAg (+)	$3,4 \pm 2,1$	$2,6 \pm 2,4$	$1,2 \pm 2,2$
	HBeAg (-)	$1,9 \pm 2,1$	$0,5 \pm 1,4$	0
	Tổng	$2,9 \pm 2,2$	$1,9 \pm 2,3$	$0,8 \pm 1,9$
	p	p = 0,005	p = 0,001	p = 0,011

Nhận xét: HBV-DNA trung bình (Log_{10} copies/ml) ở nhóm HBeAg (+) luôn cao hơn ở nhóm HBeAg (-) tại các thời gian 3, 6 và 12 tháng (p < 0,05)

Bảng 3.6. Giảm HBV-DNA > 1 log theo HBeAg (+) và HBeAg (-)

Thời gian		3 tháng	6 tháng	12 tháng
HBV-DNA > 1 log (Log_{10} copies/ml)	HBeAg (+)	$-4,1 \pm 2,0$	$-4,9 \pm 2,2$	$-6,3 \pm 2,2$
	HBeAg (-)	$-4,9 \pm 2,3$	$-6,3 \pm 1,9$	$-6,8 \pm 1,1$
	Tổng	$-4,4 \pm 2,1$	$-5,3 \pm 2,2$	$-6,4 \pm 1,9$
	p	p = 0,13	p = 0,009	p = 0,35

Nhận xét: Giảm HBV-DNA ở nhóm HBeAg (-) luôn cao hơn ở nhóm HBeAg (+) tại các thời gian 3, 6 và 12 tháng.

3.4. Mất HBeAg dương tính và chuyển đảo huyết thanh

Bảng 3.7. Chuyển đảo huyết thanh AntiHBe (+) tại các thời gian điều trị

Thời gian điều trị	AntiHBe (+)	%	p
3 tháng	3	5,9	p < 0,001
6 tháng	7	13,7	
12 tháng	14	27,5	

Nhận xét: Tỷ lệ mất HBeAg tăng dần theo thời gian 3, 6, 12 tháng là 5,9%; 13,7%; 27,5%. (p < 0,05). Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh AntiHBe (+) tăng dần theo thời gian 3, 6, 12 tháng là 5,9%; 13,7%; 27,5%. (p < 0,05).

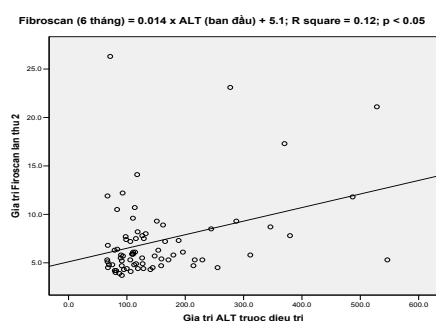
3.5. Độ xơ hóa gan đo bằng Fibroscan với sinh hóa, virus tại các thời gian điều trị

3.5.1. Độ xơ hóa gan đo bằng Fibroscan với sinh hóa tại các thời gian điều trị

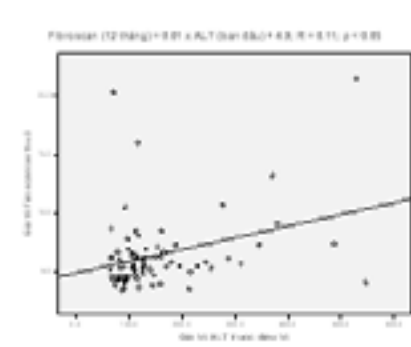
Bảng 3.7. Thay đổi độ xơ hóa gan theo thời gian điều trị

Thời gian	0 tháng (p_0)	6 tháng (p_1)	12 tháng (p_2)
Fibroscan (KPa)	$9,1 \pm 6,2$	$7,2 \pm 4,2$	$6,4 \pm 3,2$
p	$p_0, p_1, p_1, p_2, p_0, p_2 < 0,001$		
% Fibroscan giảm hơn 1 KPa	0 (0%)	40 (53,3%)	46 (61,3%)

Tương quan giữa giá trị Fibroscan tại các thời gian điều trị với ALT trước điều trị



Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa giá trị Fibroscan tại thời gian 6 tháng với ALT trước điều trị



Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa giá trị Fibroscan tại thời gian 12 tháng với ALT trước điều trị

Nhận xét:

- Tại thời gian 6 tháng giá trị trung bình của Fibroscan tăng dần theo mức độ tăng ALT tại thời gian ban đầu; đây là sự tương quan thuận, chặt theo phương trình hồi quy giá trị Fibroscan = $0,014 \times ALT + 5,1$ với hệ số tương quan $r = 0,12$ và $p < 0,05$.

- Tại thời gian 12 tháng giá trị trung bình của Fibroscan tăng dần theo mức độ tăng ALT tại thời gian ban đầu; đây là sự tương quan thuận, chặt theo phương trình hồi quy giá trị Fibroscan = $0,01 \times ALT + 4,9$ với hệ số tương quan $r = 0,11$ và $p < 0,05$.

3.5.2. Liên quan giữa độ xơ hóa gan đo bằng Fibroscan với HBV DNA tại các thời gian điều trị

Không tìm thấy sự tương quan giữa giá trị Fibroscan ban đầu với HBV-DNA trước điều trị ($r = 0,01$; $p = 0,06$).

Không tìm thấy sự tương quan giữa giá trị Fibroscan tại thời gian 6 tháng với HBV-DNA trước điều trị ($r = 0,06$; $p = 0,6$).

Không tìm thấy sự tương quan giữa giá trị Fibroscan tại thời gian 12 tháng với HBV-DNA trước điều trị ($r = 0,07$; $p = 0,54$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đáp ứng sinh hóa sau 12 tháng điều trị Entecavir

Đáp ứng ALT tại thời gian 3, 6 và 12 tháng

Sau 3 tháng điều trị ALT giảm rất nhanh. Tỷ lệ đáp ứng ALT về giới hạn bình thường sau điều trị 3 tháng có 84%. Sau 6 tháng 80% và 97,3% tháng thứ 12 sau điều trị ($p < 0,05$).

So sánh kết quả nghiên cứu của Trần Văn Huy “Đánh giá hiệu quả điều trị Entecavir trên các bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg (+)”[2]. Tỷ lệ bình thường hóa ALT sau 3 và 6 tháng lần lượt là 53,12% và 81,25% ($p < 0,05$).

Đáp ứng ALT nhóm HBeAg (+) và HBeAg (-)

Khảo sát đáp ứng sinh hóa nhóm HBeAg (+) thì tỷ lệ ALT về bình thường sau 3, 6, 12 tháng lần lượt là 84,3%; 78,4% và 96,1%. Nhóm HBeAg (-) có tỷ lệ men gan về bình thường lần lượt là

83,3%; 83,3% và 100%.

Kết quả cho thấy cả 2 nhóm trong 3 tháng đầu tỷ lệ ALT về bình thường rất nhanh đáp ứng tốt so với nghiên cứu của Phạm Thị Thu Thủy. Nhóm HBeAg (+) sau 3, 6, 12 tháng lần lượt là 43,75%; 56,25%; 75%. Đối với nhóm HBeAg (-) đáp ứng sau 3, 6 và 12 tháng lần lượt là 57,89%; 92,10% và 97,36%. Mặc dù tiêu chuẩn ALT tăng gấp 2 lần giá trị bình thường, còn ở nghiên cứu Phạm Thị Thu Thủy tiêu chuẩn ALT chỉ gấp 1,5 lần so với giới hạn bình thường.

4.2. Đáp ứng virus sau điều trị Entecavir

Đáp ứng virus theo thời gian điều trị 3, 6, 12 tháng

Nghiên cứu cho thấy HBV-DNA trung bình trước điều trị $7,2 \pm 1,2$ và giảm rất nhanh dần theo thời gian điều trị sau 3 tháng $2,9 \pm 2,2$; sau 6 tháng $1,9 \pm 2,3$ và sau 12 tháng $0,8 \pm 1,9$. ($p < 0,05$). Đồng thời nhóm HBeAg (+) sau 3 tháng $3,4 \pm 2,1$. Sau 6 tháng $2,6 \pm 2,4$ và sau 12 tháng $1,2 \pm 2,2$. Nhóm HBeAg (-) sau 3 tháng $1,9 \pm 2,1$. Sau 6 tháng $0,5 \pm 1,4$ và sau 12 tháng là 0, ($p < 0,05$). Điều chú ý trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy Entecavir tác dụng tốt ở nhóm HBeAg (-) đối với ALT và HBV-DNA.

Tỷ lệ HBV-DNA dưới ngưỡng phát hiện là 32%; 54,7% và 84% sau điều trị 3, 6, 12 tháng. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Trần Văn Huy sau 3 tháng là 25% và sau 6 tháng là 50% ($p < 0,05$).

Nghiên cứu của chúng tôi bằng Entecavir cho thấy hiệu quả đáp ứng điều trị rất tốt cho cả hai nhóm HBeAg (+) và HBeAg (-), đáng chú ý là nhóm HBeAg (-).

Đáp ứng HBV-DNA nhóm HBeAg (+) và HBeAg (-)

Nhóm HBeAg (+) tỷ lệ HBV-DNA về dưới ngưỡng phát hiện sau 3 tháng điều trị là 21,6%; sau 6 tháng 39,2% và sau 12 tháng 76,5%. Nhóm HBeAg (-), tỷ lệ bệnh nhân có HBV-DNA về dưới ngưỡng phát hiện sau 3, 6, 12 tháng điều trị là 54,2%, 87,5% và 100%. So sánh giữa hai nhóm thấy nhóm HBeAg (-) tỷ lệ HBV-DNA về dưới ngưỡng phát hiện luôn cao hơn ở nhóm có

HBeAg (+) tại các thời gian 3, 6 và 12 tháng, ($p < 0,05$).

So sánh với kết quả nghiên cứu của Lai CL [12], Chang TT [10] thì HBV-DNA nhóm HBeAg (+) là $9,62 \pm 2,01 \log_{10}$ copies/ml, nhóm HBeAg (-) là $7,6 \pm 1,8 \log_{10}$ copies/ml sau 48 tuần điều trị đạt ngưỡng không phát hiện được virus với nhóm HBeAg (+) là 67% và 90% ở nhóm HBeAg (-). Kết quả của chúng tôi cao hơn của tác giả nước ngoài.

Chuyển đảo huyết thanh HBeAg tại các thời gian điều trị

Số bệnh nhân có HBeAg (+) trong nghiên cứu chiếm 68,0%. Cho thấy tỷ lệ mất HBeAg (+) và trở thành HBeAg (-) và xuất hiện AntiHBe (+) tăng dần theo thời gian sau 3, 6, 12 tháng là 5,9%, 13,7% và 27,5%. ($p < 0,001$). So sánh với một số nghiên cứu trong nước. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi với kết quả của Trịnh Thị Ngọc [3] theo dõi sau 48 tuần điều trị có tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh ở tuần 24 là 10% và tuần 48 là 26,7%. Một nghiên cứu khác của Trần Văn Huy[2], có tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh HBeAg thành AntiHBe là 11,11% sau 3 tháng và 30,55% sau 6 tháng. Nếu so sánh kết quả này thì nghiên cứu của chúng tôi lúc 3 tháng đầu tỷ lệ chuyển đảo có cao hơn nhưng chậm lại ở thời gian 12 tháng. Điều này có thể do nhóm bệnh nhân có HBV-DNA thấp và ALT tăng cao.

So với nghiên cứu quốc tế của Chang và cộng sự theo dõi sau 48 tuần nhóm HBeAg (+) có sự chuyển đảo huyết thanh là 21%. Một nghiên cứu của Bristol-Myers-Squibb ở pha 3 tại Trung Quốc về tính an toàn và tác dụng kháng virus của Entecavir chỉ có 15% chuyển đảo huyết thanh HBeAg (+) sau 12 tháng điều trị [8]. Sự khác biệt kết quả này có thể do sự dung nạp thuốc ở những chủng tộc, dân tộc khác nhau hoặc tình trạng phụ thuộc đặc điểm mẫu lúc đầu.

4.3. Mối liên quan giữa đáp ứng sinh hóa với độ đàn hồi gan

Liên quan đáp ứng giữa sinh hóa với độ đàn hồi gan tại các thời gian điều trị 6 và 12 tháng

Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối tương

quan chặt giữa mức độ xơ hóa gan (theo METAVIR) với độ đàn hồi gan ở mức độ xơ hóa gan trung bình ($F \geq F2$) [4]. Nghiên cứu của tác giả Hoàng Trọng Thắng cho rằng Fibroscan là phương pháp có thể tin cậy được để chẩn đoán xơ gan ở bệnh nhân có bệnh gan mạn và tiên đoán xơ gan tốt khi sử dụng giá trị ngưỡng chẩn đoán là 14,6 KPa [5]. Tính chất độ đàn hồi của gan phản ánh độ cứng của mô gan và phụ thuộc vào sự xơ hóa gan, ngoài ra còn phụ thuộc vào một số yếu tố khác. Gan bình thường không có sự xơ hóa vẫn có một độ cứng nhất định. Khi gan bị viêm thì độ cứng này bị thay đổi [11].

Giá trị Fibroscan trung bình (KPa) trước điều trị $9,1 \pm 6,2$; sau 6 tháng $7,2 \pm 4,2$ và sau 12 tháng $6,4 \pm 3,2$. Giá trị Fibroscan giảm dần theo thời gian điều trị ($p < 0,001$). Sau 6 tháng là 53,3% sự thay đổi giá trị Fibroscan > 1 Kpa và 12 tháng là 61,3%. Vậy có thay đổi rõ rệt giữa 3 thời gian ban đầu, 6 và 12 tháng ($p < 0,001$). Như vậy, điều trị Entecavir có thể đem lại hiệu quả về phương diện mô học của viêm gan.

Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy độ đàn hồi gan có mối liên quan với sinh hóa, nhất là đối với ALT [4]. Điều này có thể cho thấy khi điều trị Entecavir có làm thay đổi rõ rệt độ đàn hồi gan.

- Tại thời gian 6 tháng giá trị trung bình của Fibroscan tăng dần theo mức tăng ALT tại thời gian ban đầu; đây là sự tương quan thuận, chặt theo phương trình hồi quy giá trị Fibroscan = $0,014 \times ALT + 5,1$ với hệ số tương quan $r = 0,12$ và $p < 0,05$.

- Tại thời gian 12 tháng giá trị trung bình của Fibroscan tăng dần theo mức tăng ALT tại thời gian ban đầu; đây là sự tương quan thuận, chặt theo phương trình hồi quy giá trị Fibroscan = $0,01 \times ALT + 4,9$ với hệ số tương quan $r = 0,11$ và $p < 0,05$.

Sự tương quan trên cho thấy sau 12 tháng điều trị Entecavir đã có thay đổi độ đàn hồi gan với ALT và nhóm HBeAg (+), HBeAg (-). Trong đó nhóm HBeAg (-) có phần rõ hơn. Vì vậy, cần có thêm nhiều nghiên cứu theo dõi lâu

dài đánh giá vấn đề này.

4.4. Mối liên quan giữa đáp ứng virus với độ đàn hồi gan

Không tìm thấy sự tương quan giữa giá trị Fibroscan ban đầu với HBV-DNA trước điều trị ($r = 0,01$; $p = 0,06$). Kể cả sau điều trị 6, 12 tháng cũng không tìm thấy sự tương quan giữa Fibroscan với HBV-DNA.

Đối với bệnh nhân VGVRB mạn, một trong những khuyến cáo điều trị là phụ thuộc vào giai đoạn xơ hóa, nhất là bệnh nhân trên 40 tuổi và ALT bình thường. Vì nhiều nghiên cứu cho thấy ở những vùng tỷ lệ HBsAg (+) cao thì ung thư tế bào gan thường gặp ở nhóm tuổi trẻ hơn, do độ xơ hóa gan phụ thuộc nhiều yếu tố của bệnh nhân. Nhưng xơ hóa là hậu quả của quá trình diễn tiến kéo dài rất nhiều năm. Do đó, mặc dù điều trị ức chế được virus nhưng sẽ không có liên quan với độ đàn hồi của gan. Điều này phù hợp và đúng với bệnh VGVRB mạn sau khi đã điều trị kháng virus HBV-DNA dưới ngưỡng phát hiện cũng cần theo dõi tiếp tục.

4.5. Đáp ứng độ đàn hồi theo phân độ fibroscan

Theo phân độ Metavir, tỷ lệ bệnh nhân có giá trị Fibroscan F0, F1, F2, F3 và F4 lần lượt là 14,7%; 32,0%; 18,7%; 22,7%; 12%. Trong đó Fibroscan F2, F3 và F4 giảm dần theo thời gian điều trị. Ngược lại, tỷ lệ bệnh nhân có giá trị Fibroscan F0 và F1 theo phân loại Metavir lại tăng dần theo thời gian điều trị, sự khác biệt này là có ý nghĩa với $p < 0,05$. Điều này gợi ý việc điều trị kháng virus viêm gan B bằng Entecavir có thể đem lại sự đáng kể cải thiện mô học.

5. KẾT LUẬN

- Điều trị Entecavir 0,5 mg trong điều trị viêm gan virus B mạn đem lại các đáp ứng tốt không chỉ về sinh hóa, virus mà còn giúp cải thiện độ xơ hóa gan.

- Có thể sử dụng Fibroscan như là một phương tiện trong theo dõi điều trị viêm gan virus B mạn bên cạnh việc theo dõi về sinh hóa, virus.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Bằng Đình, Đặng Kim Thanh (2005), “Viêm gan virus B”, Viêm gan virus và những hậu quả, Nhà xuất bản Y học, tr. 97-143.
2. Trần Văn Huy, Lê Viết Nho (2009), “Đánh giá hiệu quả điều trị entecavir trên các bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg (+)”, Tạp chí Gan Mật Việt Nam, 5, tr.1221-1227.
3. Trịnh Thị Ngọc (2009), “Bước đầu nhận xét tác dụng của entecavir trong điều trị bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính”, Y học lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai, 37, tr. 26-33.
4. 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 TP. Hồ Chí Minh, 14, (1), tr. 161-166.
5. Hoàng Trọng Thắng (2009), “Đo độ đàn hồi gan thoáng qua”, Tạp chí gan mật việt Nam, số 8, tr 59-64.
6. Nguyễn Thị Kim Thoa, Võ Đặng Anh Thư (2010), “Nghiên cứu tình hình nhiễm virus viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát tại bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế”, Tạp chí Y học thực hành, số 3(709).
7. Boesecke Christoph, Wasmuth Jan Christian (2012), Hepatitis B, Hepatology A Clinical Textbook, Flying Publisher, pp. 32 - 42.
8. Bristol-Myers-Squibb. Clinical Study Report A1463-023. “A Phase 3 study in China of the safety and antiviral activity of entecavir vs lamivudine in adults with chronic hepatitis B infection”. BMS (2004).
9. Chang M.H, Chen C.J, Lai M.S. (1997), “Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group”, N Engl J Med, 336(26), pp.1855-1859.
10. Chang T.T, Gish R.G, De Man R.A, et al (2006), “A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B”, N Engl J Med, 354, pp. 1001-1010.
11. Gomez- dominguez E, Mendoza J (2006), “Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease”, Alimentary Pharmacology & Thera
12. Lai C.L, Shouval D, Lok A.S, et al (2006), “Entecavir versus lamivudine for patient with HBeAg negative chronic hepatitis B”, N Engl J Med, 354(10), pp.1011-1020.