

DIỄN BIẾN XƠ HOÁ GAN CỦA VIÊM GAN VI RÚT C Ở BỆNH NHÂN ĐỒNG NHIỄM HIV TẠI PHÒNG KHÁM NGOẠI TRÚ HIV BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Hoài Dung¹, Nguyễn Thị Dung¹, Phạm Thanh Tuyền¹.

Tỉ lệ mắc viêm gan C trên người nhiễm HIV tại Việt Nam từ 30 - 33%. Xơ gan chiếm tỉ lệ 10 - 15% trong số người HCV mạn tính. Thuốc DAAs ra đời đã có hiệu quả điều trị rõ rệt trên người nhiễm viêm gan C đơn thuần cũng như đồng nhiễm HIV trên phương diện đánh giá tải lượng vi rút HCV. Tuy nhiên, theo dõi hiệu quả cải thiện xơ hoá gan trên người đồng nhiễm HCV/HIV chưa có nhiều số liệu. *Mục tiêu:* đánh giá diễn biến xơ hóa gan trên người bệnh đồng nhiễm HIV và HCV tại phòng khám ngoại trú HIV, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. *Đối tượng và phương pháp:* người lớn đồng nhiễm HCV/HIV, có HCV Ab dương tính trên 6 tháng; đã điều trị ARV và thuốc kháng vi rút trực tiếp (DAA) cho viêm gan vi rút C và có đánh giá độ xơ hóa gan bằng máy FibroScan tại 3 thời điểm lúc bắt đầu điều trị, thời điểm đánh giá SVR và năm 2020. Nghiên cứu quan sát, cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện. *Kết quả và kết luận:* trong 55 ca đồng nhiễm HCV/HIV đạt SVR sau điều trị DAA tỉ lệ xơ hoá gan giảm rõ rệt (tỉ lệ 23,6% tại thời điểm bắt đầu điều trị DAA, đến thời điểm 2020 thì tỉ lệ xơ hoá gan là 10,9%), Độ xơ hoá gan trung bình giảm là 2,2 kPa; tỉ lệ phục hồi xơ hoá gan đạt 53,8% với thời gian theo dõi trung bình trong 31,1 tháng, có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Từ khóa: Viêm gan vi rút C, Đồng nhiễm HIV, độ xơ hoá gan.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỉ lệ mắc viêm gan C trên người nhiễm HIV tại Madrid là 86%^[1]; Phân tích gộp toàn cầu các số liệu từ năm 2008 - 2018 trên PubMed, Scopus, Web of Science, Embase và Ovid cho thấy tỉ lệ đồng nhiễm HCV/HIV là 8%^[2]; ở Việt Nam, tại phòng khám ngoại trú của tỉnh Quảng Ninh, tỉ lệ viêm gan C mạn tính của người nhiễm HIV là 33%^[3]. Diễn biến tự nhiên của nhiễm viêm gan vi rút C qua các giai đoạn: giai đoạn cấp tính, chuyển sang mạn tính, sau đó là xơ hoá gan, xơ gan và, hoặc ung thư gan; chỉ khoảng 10 - 15% người nhiễm viêm gan C cấp tính là khỏi bệnh, phần còn lại chuyển sang giai đoạn mạn tính. Thuốc kháng vi rút trực tiếp (DAA) ra đời để điều trị viêm gan C mạn tính,

DAA có những ưu điểm: thời gian điều trị ngắn hơn, ít tác dụng phụ và hiệu quả chữa khỏi cao hơn, đã được nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước đề cập. Tuy nhiên việc theo dõi diễn biến xơ hoá gan sau điều trị thuốc kháng vi rút trực tiếp cho viêm gan vi rút C mạn tính trên bệnh nhân đồng nhiễm HIV chưa có nhiều. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này với *mục tiêu:* đánh giá diễn biến xơ hoá gan của viêm gan vi rút C trên bệnh nhân đồng nhiễm HIV có điều trị DAA tại phòng khám ngoại trú HIV, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: Là bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV được điều trị DAAs, đạt SVR đang theo dõi tại phòng khám ngoại trú Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. Có đánh giá xơ hoá gan bằng máy ECHOSENS 502 Touch trong thời gian nghiên cứu (khi bắt đầu điều trị, thời điểm đánh giá SVR, năm 2020).

Địa điểm nghiên cứu: tại phòng khám ngoại trú HIV, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương trong thời gian từ

¹Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 25/5/2021.

Ngày phân biệt xong: 05/6/2021.

Ngày duyệt đăng: 10/6/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Nguyễn Thị Hoài Dung, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Tel: 0915557418. E-mail dnghienhoai2024@gmail.com

tháng 1/2020 đến 10/2020.

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu quan sát, cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện.

Biến số, các chỉ số nghiên cứu: mô tả diễn biến tỉ lệ xơ hoá gan nhóm đã điều trị DAAs và đạt SVR.

Kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin: hồ sơ bệnh án nghiên cứu: phụ lục 1.

Phân loại mức độ xơ hoá gan theo quy định của máy ECHOSENS Fibroscan 502 Touch^[4]. Tất cả các xét nghiệm sinh hoá và huyết học, đo tải lượng HIV, đo tải lượng HCV sẽ được thực hiện tại phòng xét nghiệm Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Chỉ số BMI: dựa vào bảng phân loại của Hiệp hội đái đường các nước châu Á (IDI và WPRO) được áp dụng cho người châu Á

Tải lượng HCV: ngưỡng phát hiện là > 37copies/mL.

Tải lượng HIV: ngưỡng phát hiện là > 20copies/mL.

Đạt SVR: là đối với người bệnh được điều trị thuốc kháng vi rút trực tiếp (DAA) sau khi dùng 3 tháng điều trị DAA thì sẽ làm tải lượng vi rút HCV: tải lượng vi rút HCV tại thời điểm này dưới ngưỡng phát hiện là đạt SVR; nếu tải lượng vi rút HCV trên ngưỡng phát hiện là không đạt SVR.

Thu thập xử lý, phân tích số liệu: số liệu nghiên cứu được nhập vào phần mềm Epidata 3.1 và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0. Sử dụng thuật toán khi bình phương và đánh giá mỗi tương quan tuyến tính.

KẾT QUẢ

Tại thời điểm nghiên cứu, có 56 ca đồng nhiễm HCV/HIV có điều trị DAA và đánh giá xơ hóa gan bằng máy ECHOSENS 502 Touch tại 3 thời điểm trước điều trị DAAs, thời điểm SVR và năm 2020: 55 ca đạt SVR và 1 ca không đạt SVR. Đối tượng nghiên cứu chúng tôi có 55 đối tượng.

Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Thông tin về điều trị DAA trong nhóm nghiên cứu

Thời gian điều trị DAA	Đạt SVR	Không đạt	Tổng	Tỷ lệ (%)	N
	Tần số (n)	Tỷ lệ %	Tần số (n)		
Đơn thuần 3 tháng	42	76,3	0		42
Đơn thuần 6 tháng	13	23,7	0		13
DAAs + Ribavirin (3 tháng)	0	0	1	100	1
Tổng	55	100	1	100	56

Qua bảng 1, trong 56 ca có 76,3% dùng phác đồ DAA đơn thuần 3 tháng, còn lại là dùng phác đồ DAA đơn thuần 6 tháng; 1 trường hợp dùng phối hợp DAAs và ribavirine; tỉ lệ đạt đáp ứng vi rút bền vững (SVR) là 98,2%.

Do số không đạt SRV thấp, chúng tôi chỉ phân tích nhóm đã điều trị DAA và đạt SVR.

Bảng 2. Thông tin xã hội học đối tượng đạt SVR

Đặc điểm	Nhóm đạt SVR (n = 55)	
	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Giới		
Nam	47	85,5
Nữ	8	14,5
Tuổi		
< 30 tuổi	0	0,0
30 - 40 tuổi	14	25,5
> 40 tuổi	41	74,5
Đường lây truyền		
Quan hệ đồng giới	0	0,00
Quan hệ khác giới	13	23,6
Tiêm chích ma túy	40	72,8
Truyền máu	0	0,00
Lây truyền mẹ - con	0	0,00
Khác	0	0,00
Không biết	2	3,6
BMI		
Thấp gầy < 18,5	8	14,5
Bình thường (18,5 - 22,9)	39	70,9
Thừa cân (> 22,9 - 24,9)	5	9,1
Béo phì > 24,9	3	5,5

Qua bảng trên, trong nhóm nghiên cứu đạt SVR, nam giới chiếm chủ yếu với tỉ lệ 85,5 %; tuổi trên 40: 74,5%; đường lây truyền do tiêm chích ma túy chiếm 72,8 %; người bệnh thừa cân và béo phì (chỉ số BMI trên 22,9) chiếm tỉ lệ 14,6%.

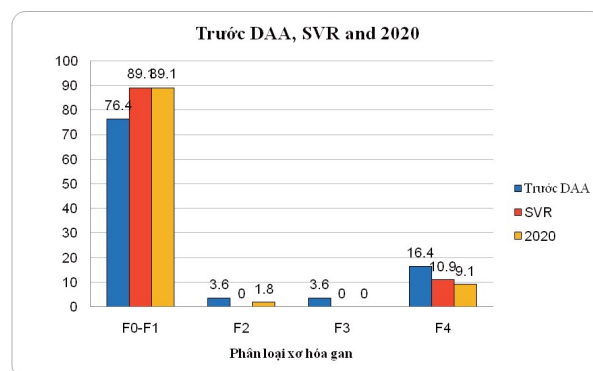
Bảng 3. Thông tin bệnh học của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm đạt SVR (n = 55)	
	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Thời gian điều trị trung bình (năm)		
9,2		
Dưới 5 năm	9	16,4
Từ 5 - 10 năm	23	41,8
Trên 10 năm	23	41,8
Thời gian trung bình (tháng)		
31,1		
Thấp nhất (tháng)	16,4	
Cao nhất (tháng)	56,8	

Đặc điểm	Nhóm đạt SVR (n = 55)	
	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Phác đồ ARV		
Phác đồ bậc 1	48	87,3
Phác đồ bậc 2	7	12,7
Tế bào CD4 (tế bào/mm³)		
Trung bình +/- độ lệch chuẩn	511,0 +/- 219,0	
Tải lượng vi rút HIV (copies/mL)		
Dưới ngưỡng phát hiện	48	87,3
Trên ngưỡng phát hiện	7	12,7
Thấp nhất - cao nhất	29 - 786	
Trung bình	169,00	
Viêm gan B (HBsAg dương tính)		
Có	3	5,5
Không	52	94,5
Bệnh lý khác kèm theo		
Có	2	3,6
Không	53	96,4

Qua bảng 3: nhóm đạt SVR có thời gian điều trị trung bình 9,2 năm; thời gian tiếp cận từ khi DAAs đến năm 2020 là 31,1 tháng (khoảng dao động từ 16,4 đến 56,8 tháng); phác đồ bậc 1 là chủ yếu (87,3%); tế bào CD4 trung bình 511 +/- 219 tế bào/mm³; tải lượng vi rút HIV dưới ngưỡng phát hiện là 87,3%; Bệnh lý viêm gan B (HBsAg dương tính) chỉ có 5,5%.

Tỷ lệ xơ hoá gan trong nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 1. Tỷ lệ xơ hoá gan trên nhóm điều trị DAAs đạt SVR tại thời điểm trước điều trị, SVR và năm 2020

Qua biểu đồ 1 cho thấy tỉ lệ xơ hoá gan (F2 đến F4) của nhóm nghiên cứu trước điều trị DAA là 23,6 % trong đó tỉ lệ F4: 16,4%; thời điểm SVR: 10,9 % cũng là F4, đến 2020 tỉ lệ xơ hoá gan chiếm 10,9% và F4 (xơ gan) còn 9,1%.

Diễn biến xơ hoá gan theo thời gian của nhóm nghiên cứu

Qua bảng 5 chúng tôi nhận thấy trong nhóm đã đạt SVR, thời điểm trước điều trị DAA có tỉ lệ xơ hoá gan chiếm 23,6% với độ xơ hoá trung bình là 8,9kPa, đến thời điểm SVR tỉ lệ xơ hóa gan là 10,9% và độ xơ hóa gan giảm 2,2kPa [8,9kPa (khoảng dao động từ 4,1 đến 36,3) so với 6,7kPa (khoảng dao động là 3,5 - 36,9)]. Đến 2020, độ xơ hoá gan trung bình và tỉ lệ xơ hóa gan giữ như thời điểm đạt SVR và tỉ lệ phục hồi độ xơ hóa gan gặp là 53,8% (13 ca thời điểm bắt đầu điều trị DAA có giá trị F2 - F4, đến năm 2020 đã có 7 ca về giá trị F0 - F1), thời gian theo dõi trung bình là 31,1 tháng (p < 0,05).

Bảng 5. Diễn biến xơ hóa gan của nhóm đạt SVR (n = 55)

Phân loại xơ hoá gan (Đơn vị kPa)	Ban đầu tiếp cận điều trị DAAs	Thời điểm SVR	Năm 2020	Tỷ lệ (%)	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	P
	Tần số (n)	Tỷ lệ %	Tần số (n)				
Tổng	55	100	55	100	55	100	
F0 - F1 (< 9,2)	42	76,4	49	89,1	49	89,1	< 0,05
F2 (9,2 - < 11)	2	3,6	0	0,0	1	1,8	
F3 (11 - 12,5)	2	3,6	0	0,0	0	0,0	
F4 (> 12,5)	9	16,4	6	10,9	5	9,1	
Độ xơ hóa trung bình (kPa) (tối thiểu - tối đa)	8,9 (4,1 - 36,3)	6,7 (3,5 - 36,9)	6,7 (3,1 - 48)				

BÀN LUẬN

Diễn biến xơ hoá gan trên bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV đạt SVR sau điều trị DAAs

Giảm độ xơ hoá gan ở nhóm bệnh nhân sau điều trị DAA tại thời điểm đánh giá SVR, tác giả^[5] nhận thấy: giá trị độ xơ hoá gan giảm xuống với giá trị từ 1,78 (1,25 - 2,30)m/s tại thời điểm ban đầu và còn 1,38 (1,14 - 1,88)m/s tại tuần sau 12 tuần điều trị ($p < 0,001$). Cũng tương tự như vậy với nghiên cứu^[6], giảm độ xơ hoá gan ở nhóm xơ hoá gan tiến triển và đã phục hồi độ xơ hoá gan so với mức ban đầu là 40%, với tỉ lệ xơ hoá gan tiến triển từ 52,3% còn 22,5%, $p < 0,001$.

Theo dõi sau thời điểm SVR về độ xơ hoá gan, nghiên cứu cohort, đa trung tâm của bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV tại Tây Ban Nha nhận thấy trên 178 bệnh nhân được theo dõi 16,3 tháng (QR: 12,5 - 25): mức độ xơ hoá gan giảm giá trị là 2,6kPa (QR: 0 - 63). Mức độ cải thiện nhiều gặp tại nhóm độ xơ hoá gan với giá trị F3 - F4 so với nhóm với giá trị F1 - F2 (6,4 so với 0,91kPs; $p = 0,001$). Đáp ứng vi rút bền vững là yếu tố duy nhất dự báo phục hồi xơ hoá gan [OR:17,4 (95% CI: 1,8 - 164.6; $P = 0,013$)^[7].

Bệnh nhân đạt SVR sau điều trị DAAs đã có phục hồi xơ hoá gan trong nghiên cứu^[8] theo dõi tại thời điểm trước điều trị và trong 18 tháng sau khi điều trị của 392 bệnh

nhân trong số 549 bệnh nhân HCV mạn tính có điều trị DAA, độ xơ hoá gan trung bình trước điều trị DAA là 12,65kPa (IQR 9,45 kPa - 19,2kPa) và giảm 8,55kPa (IQR 5,93 kPa - 15,25 kPa) sau điều trị, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) và tỉ lệ phục hồi độ xơ hoá gan trung bình là 32,4% sau điều trị.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu diễn biến xơ hoá gan của viêm gan vi rút C trên bệnh nhân đồng nhiễm HIV tại phòng khám ngoại trú HIV, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, chúng tôi rút ra một số nhận xét:

- Trong 55 ca đạt SVR sau điều trị DAA, nam giới chiếm tỉ lệ 85,5 %; tuổi trên 40 năm là 74,5%.
- Đường lây truyền do tiêm chích ma túy chiếm 72,8 %, thời gian điều trị trung bình ARV là 9,2 năm.
- Số lượng tế bào T-CD4 trung bình 511 +/- 219 tế bào/mm³; tải lượng HIV dưới ngưỡng phát hiện là 87,3%; Bệnh lý viêm gan B chỉ có 5,5%.
- Tỉ lệ xơ hoá gan đã giảm rõ rệt (từ 23,6% tại thời điểm bắt đầu điều trị DAAs xuống còn 10,9% năm 2020); Độ xơ hoá trung bình của gan giảm là 2,2kPa; tỉ lệ phục hồi xơ hoá gan trong nhóm có xơ hoá gan (F2 - F4) là 53,8% với thời gian theo dõi trung bình trong 31,1 tháng và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stephen L Chen , Timothy R Morgan The Natural history of hepatitis C virus (HCV) infection; International Journal; 3(2): 47-52.
2. Roya Rashi Seyed Moayed Alavian , Yousef Moradi et al. Global prevalence of HCV and/or HBV coinfections among people who inject drugs and female sex workers who live with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. Arch.viro. 2020 Sep;165(9):1947-1958. doi: 10.1007/s00705-020-04716-1. Epub 2020 Jul 2.
3. Do Duy Cuong, Anna Thorson, Anders Sonnerborg et al. Survival and causes of death among HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in north-eastern Vietnam. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2012; 44: 201-208.
4. ECHOSen 502 Touche guideline.
5. Wei-Fan Hsu Hsueh-Chou Lai , Wen-Pang Su et al .Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents - BMC Gastroenterol; 2019 Apr 27;19(1):63. doi: 10.1186/s12876-019-0973-5.
6. Gema M Lledó 1, Itziar Carrasco 2, Laura M Benítez-Gutiérrez et al: Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection AIDS 18 Oct 23;32(16):2347-2352. doi: 10.1097/QAD.00001966.
7. David Rial- Crestelo, Maria Antonia Sepulveda, Fanciscos Javier González-Gasca Does fibrosis really regress in HIV/hepatitis C virus co-infected patients after treatment with direct antiviral agents? AIDS. 2020 Mar 1;34(3):427-432.doi: 10.1097/QAD.0000000000002433.
8. Jacqueline A Bachofner , Piero V Valli, Arne Kröger et al. 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 .2017 Mar;37(3):369-376. doi: 10.1111/liv.13256. Epub 2016 Nov 3.

PROGRESS LIVER FIBROSIS IN CO INFECTION HCV/HIV IN OPC- NHTD

Summary

The proportion of Vietnamese people co - infectious with HCV and HIV is high, at about 30 - 33%; with patients diagnosed to get liver cirrhosis constituting 10 - 15%. The new DAA medications offer shorter durations of treatment and increased effectiveness, including higher rates of SVR many researches, the progress liver fibrosis has been studied but not much, especially in co - infection HCV/HIV patients. Due to the fact that there is insufficient data on progressing liver fibrosis and cirrhosis in HCV and HIV co - infection, we decided to conduct the research on patients infected with HIV and HCV, *Aiming to achieve goal:* access the progress of live fibrosis. *Material and*

Method: People in their adulthood got infected with HCV/HIV, tested positive with HCV for longer than six months, already received ARV and DAAs, having SVR and were checked with FibroScan 3 times: Starting DAAs, SRV time and in 2020. These patients were also tested chemically and hematological. *Results and conclusions:* The percentage of patients getting liver fibrosis was dropped sharply from 23.6% to 10.9% in study group, follow - up times was 31.1 months ($p < 0.05$). Liver fibrosis mean is reduced 2.2kPa; The rate of regression liver fibrosis in liver fibrosis (F2 - F4) group was 53.8%.

Key words: HCV, Co - infection HIV.