**CỤC PHÒNG CHỐNG HIV/AIDS**

**BÁO CÁO KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Tên đề tài:**

**TÌM HIỂU TÌNH TRẠNG ĐỒNG NHIỄM VIÊM GAN C**

**TRÊN BỆNH NHÂN HIV/AIDS VÀ BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ VỚI PEGYLATED INTERFERON ALPHA VÀ RIBAVIRIN TRÊN BỆNH NHÂN ĐỒNG NHIỄM HIV/HCV**

**TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI TRUNG ƯƠNG**

**Chủ nhiệm đề tài : TS. Nguyễn Văn Kính**

**Cơ quan thực hiện : Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương**

**Cơ quan quản lý đề tài : Cục Phòng chống HIV/AIDS**

**Mã số đề tài :**

**Năm 2012**

**CỤC PHÒNG CHỐNG HIV/AIDS**

**BÁO CÁO KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Tên đề tài:**

**TÌM HIỂU TÌNH TRẠNG ĐỒNG NHIỄM VIÊM GAN C**

**TRÊN BỆNH NHÂN HIV/AIDS VÀ BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ VỚI PEGYLATED INTERFERON ALPHA VÀ RIBAVIRIN TRÊN BỆNH NHÂN ĐỒNG NHIỄM HIV/HCV**

**TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI TRUNG ƯƠNG**

Chủ nhiệm đề tài : TS. Nguyễn Văn Kính

Cơ quan thực hiện : Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Cấp quản lý : Cấp cơ sở

Mã số đề tài :

 Thời gian thực hiện: Từ tháng 6/2012 – 12/2012

Tổng kinh phí thực hiện đề tài : 169.740.000 VND

Trong đó: kinh phí SNKH : 169.740.000 VND

**Năm 2012**

BÁO CÁO KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI CẤP CƠ SỞ

1. Tên đề tài: Tìm hiểu tình trạng đồng nhiễm viêm gan C trên bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS và bước đầu đánh giá đáp ứng với điều trị Pygylated interferon alpha 2b và Ribabirin trên bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.
2. Chủ nhiệm đề tài: TS. Nguyễn Văn Kính
3. Cơ quan thực hiện đề tài: Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương
4. Cơ quan quản lý đề tài: Cục Phòng, chống HIV/AIDS.
5. Thư ký đề tài: ThS. Nguyễn Tiến Lâm
6. Danh sách những người thực hiện chính:
* TS. Nguyễn Văn Kính
* ThS. Nguyễn Tiến Lâm
* ThS. Nguyễn Thị Dung
* CN Đặng Thị Phượng
* CN Nguyễn Thị Lan Phương

7. Thời gian thực hiện đề tài: Từ tháng 6/2012 đến tháng 12/2012

MỤC LỤC

[DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT i](#_Toc340393171)

[DANH MỤC CÁC BẢNG ii](#_Toc340393172)

[DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ iii](#_Toc340393173)

[Phần A. TÓM TẮT CÁC KẾT QUẢ NỔI BẬT CỦA ĐỀ TÀI 1](#_Toc340393174)

[Phần B. BÁO CÁO CHI TIẾT KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI CƠ SỞ 4](#_Toc340393175)

[ĐẶT VẤN ĐỀ 4](#_Toc340393176)

[CHƯƠNG I - TỔNG QUAN TÀI LIỆU 6](#_Toc340393177)

[1. Vi rút viêm gan C (HCV) 6](#_Toc340393178)

1.1. Cấu trúc và nhân lên trong tế bào……………………………………………6

 1.2.Dịch tễ học và tiến triển lâm sàng………………………………………… … 8

[1.3. Xét nghiệm chẩn đoán](#_Toc340393179) 9

 2. Ảnh hưởng của đồng nhiễm HIV/HCV lên tiến triển của bệnh gan………….11

 3. Điều trị viêm gan C đồng thời với điều trị thuốc kháng vi rút ARV…………13

 4. Tình hình nghiên cứu về đồng nhiễm HIV/HCV…………………………….18

 4.1. Nghiên cứu trên thế giới………………………………………………….18

 4.2. Nghiên cứu trong nước…………………………………………………...21

[CHƯƠNG II - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 2](#_Toc340393180)5

[CHƯƠNG III - KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 2](#_Toc340393181)8

[1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu](#_Toc340393182) 28

[2. Phân bố Genotypes HCV 30**.**](#_Toc340393183)

[3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đồng nhiễm HIV/HCV](#_Toc340393184) 31

[4. Kết quả điều trị HCV bằng PegIFN/RBV và các chỉ tiêu liên quan](#_Toc340393186) 34

[CHƯƠNG IV - BÀN LUẬN 39](#_Toc340393187)

[1. Về yếu tố nguy cơ lây nhiễm HIV và HCV](#_Toc340393188) 39

[2. Kiểu gen của HCV](#_Toc340393189) 40

[3. Triệu chứng lâm sàng](#_Toc340393190) 41

[4. Thay đổi xét nghiệm cận lâm sàng](#_Toc340393191) 42

[5. Đáp ứng với điều trị PegIFN/RBV](#_Toc340393192) 44

[6. Tác dụng phụ của phác đồ điều trị HCV 46](#_Toc340393192)

 7. Một số hạn chế của nghiên cứu……………………………………………….46

CHƯƠNG V - [KẾT LUẬN](#_Toc340393193) 48

[KIẾN NGHỊ VÀ ĐỀ XUẤT](#_Toc340393196) 49

[TÀI LIỆU THAM KHẢO](#_Toc340393197) 50

[MẪU THU THẬP SỐ LIỆU](#_Toc340393197)

**DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT**

|  |  |
| --- | --- |
| AIDS | : Acquired Immune Deficiency Syndrome (Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải) |
| ARV | : Anti Retrovirus (Thuốc kháng retrovirus) |
| GenotypeELISAHCV | : Kiểu gen: Enzyme linked Immuno Sorbant Assay (Phản ứng  miễn dịch gắn men) : Hepatitis C Virus (Vi rút viêm gan C) |
| HIV | : Human Immunodeficiency Virus (Virus gây suy giảm miễn dịch mắc phải ở người) |
| PCRRNA | : Polymerase chain reaction (Phản ứng chuỗi men Polymerase): Ribonucleic acide (A xít Ribo Nucleic) |
| TCD4 | : Tế bào Lympho T mang thụ thể CD4 trên bề mặt |
| VL | : Virus Load (Tải lượng vi rút) |
|  |  |

#

# DANH MỤC CÁC BẢNG

# DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

[Biểu đồ 1. Phân bố Genotypes viêm gan C](file:///D%3A%5CTieuban%5CHoat_dong_2012%5CNCKH%20VAAC%5CB%C3%A1o%20c%C3%A1o%20%C4%91%E1%BB%81%20t%C3%A0i%20%C4%91%E1%BB%93ng%20nhi%E1%BB%85m%20VGC.doc#_Toc343699256) 30

# DANH MỤC CÁC HÌNH

[Hình 1. Cấu trúc vi rút viêm gan C (HCV)](file:///D%3A%5CTieuban%5CHoat_dong_2012%5CNCKH%20VAAC%5CB%C3%A1o%20c%C3%A1o%20%C4%91%E1%BB%81%20t%C3%A0i%20%C4%91%E1%BB%93ng%20nhi%E1%BB%85m%20VGC.doc#_Toc343699256) 6

[Hình 2. Chu kỳ nhân lên của HCV trong tế bào](file:///D%3A%5CTieuban%5CHoat_dong_2012%5CNCKH%20VAAC%5CB%C3%A1o%20c%C3%A1o%20%C4%91%E1%BB%81%20t%C3%A0i%20%C4%91%E1%BB%93ng%20nhi%E1%BB%85m%20VGC.doc#_Toc343699257) 7

[Hình 3. Diễn biến các dấu ấn (Markers) viêm gan C](file:///D%3A%5CTieuban%5CHoat_dong_2012%5CNCKH%20VAAC%5CB%C3%A1o%20c%C3%A1o%20%C4%91%E1%BB%81%20t%C3%A0i%20%C4%91%E1%BB%93ng%20nhi%E1%BB%85m%20VGC.doc#_Toc343699258) 8

# Phần A. TÓM TẮT CÁC KẾT QUẢ NỔI BẬT CỦA ĐỀ TÀI

**1. Kết quả nổi bật của đề tài**

Nghiên cứu đưa ra được bức tranh về biểu hiện lâm sàng, thay đổi cận lâm sàng của bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV được theo dõi và điều trị tại phòng khám Ngoại trú, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. Đặc biệt, với những bệnh nhân được xét nghiệm Genotype HCV sẽ bước đầu cho thấy được sự phân bố các Genotypes và giúp ước đoán khả năng đáp ứng với điều trị đặc hiệu bằng Pegylated interferon alpha 2b và Ribavirin dựa trên so sánh với y văn và các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Với 63 trường hợp được giải trình tự gen xác định Genotype thấy: HCV Genotype trong nghiên cứu này chủ yếu là Genotype 1 (58,7%) và Genotype 6 (34,9%). Đây là những Genotype ít đáp ứng với điều trị đặc hiệu.

Đồng thời, sử dụng xét nghiệm đánh giá mức độ xơ gan không xâm nhập bằng kỹ thuật Fibroscan sẽ giúp cho chúng ta có những dữ liệu cụ thể để đánh giá mức độ tiến triển của viêm gan C ở bệnh nhân đồng nhiễm với HIV. 226 bệnh nhân trong nghiên cứu này được làm Fibroscan thấy: 14,4% không xơ hóa (F0), xơ hóa nhẹ (F1 = 43,7%), xơ hóa trung bình (F2 và F3 = 21,1%) và xơ hóa nặng (độ F4 trở lên = 10,8%).

Đối với nhóm bệnh nhân được điều trị bằng Pegylated interferon alpha 2b và Ribavirin, dựa vào các thông số lâm sàng, huyết học, hóa sinh, tải lượng vi rút, số lượng tế bào TCD4, phác đồ điều trị ARV (nếu có), trên cơ sở theo dõi sự xuất hiện và diễn biến của các tác dụng phụ, sự thay đổi các thông số trên trong quá trình điều trị sẽ giúp cho tìm hiểu bước đầu về thời điểm bắt đầu điều trị đặc hiệu vi rút viêm gan C ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS sao cho có thể đạt hiệu quả cao nhất, ít tác dụng phụ nhất và ít xảy ra tương tác thuốc. 28 bệnh nhân có TCD4 > 250 TB/mm3, HIV-VL dưới ngưỡng phát hiện, được đổi sang phác đồ TDF/3TC/EFV 2 tuần trước khi điều trị bằng Pegylated interferon alpha 2b và Ribavirin, trong đó 27/28 trường hợp mắc HCV Genotype 1 và 6. Kết quả ban đầu thấy 7/28 trường hợp có tải lượng vi rút HCV giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện sau 4 tuần điều trị. Tác dụng phụ chủ yếu là sốt, mệt mỏi, mất vị giác nhất thời, đau khớp.

**2. Áp dụng vào thực tiễn hoạt động chăm sóc điều trị HIV/AIDS:**

- Kết quả nghiên cứu sẽ được áp dụng vào theo dõi điều trị cho bệnh nhân HIV/AIDS nói chung và bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV nói riêng.

- Lợi ích của điều trị đặc hiệu bằng Pegylated interferon và Ribavirin cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV.

- Giá trị của xét nghiệm Fibroscan trong theo dõi tiến triển bệnh gan ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/viêm gan nói chung và HIV/HCV nói riêng.

- Xác định thời điểm thích hợp để điều trị đặc hiệu viêm gan C ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV.

**3. Đánh giá thực hiện đề tài**

Nghiên cứu đảm bảo đúng tiến độ về thời gian theo đề cương nghiên cứu đã được phê duyệt, đạt được hai mục tiêu nghiên cứu đề ra, các kết quả nghiên cứu tương đối đầy đủ như trong dự kiến của bản đề cương.

Việc sử dụng kinh phí đảm bảo đúng tiến độ, định mức chi tiêu được thực hiện theo đúng quy định của Nhà nước và hợp đồng trách nhiệm đã ký kết.

**4. Ý kiến đề xuất**

Phê duyệt các đề tài nghiên cứu về lĩnh vực trên dài hạn hơn (2 - 3 năm), với số lượng bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV lớn hơn được điều trị và theo dõi điều trị đặc hiệu bằng Pegylated interferon và Ribavirin để có thể làm tăng độ tin cậy và giá trị sử dụng của các kết quả nghiên cứu.

Chuyển kinh phí thực hiện đề tài sớm hơn cho đơn vị thực hiện để đảm bảo việc thanh quyết toán đúng tiến độ quy định.

# BÁO CÁO CHI TIẾT KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI CƠ SỞ

#

# ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm HIV/AIDS do Vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người – HIV (Human Immunodeficiency Virus) là một vấn đề toàn cầu, đặc biệt là tại các nước chậm và đang phát triển, nơi mà nguồn lực cho chẩn đoán, điều trị, theo dõi và quản lý người nhiễm HIV/AIDS còn hạn hẹp trong đó có Việt nam.

Vi rút HIV sau khi vào cơ thể người sẽ tấn công chủ yếu vào các tế bào miễn dịch của cơ thể (tế bào Lympho T: đặc biệt là TCD4+) làm chết hoặc mất chức năng của các tế bào miễn dịch này, đồng thời làm rối loạn quá trình đáp ứng miễn dịch dịch thể của cơ thể, hậu quả gây suy giảm miễn dịch ngày càng nặng theo thời gian và người nhiễm HIV/AIDS sẽ bị mắc các bệnh nhiễm trùng cơ hội khác nhau, bệnh lý ung thư và khối u. Các nhiễm trùng cơ hội ở người nhiễm HIV/AIDS do nhiều căn nguyên khác nhau: vi khuẩn, vi rút, nấm, ký sinh trùng và ở nhiều cơ quan khác nhau của cơ thể như: thần kinh, hô hấp, tim mạch, tiêu hoá, các màng, mắt, các nội tạng, da và niêm mạc, cơ quan sinh dục.

Những bệnh nhân HIV/AIDS có tiêm chích ma túy tĩnh mạch chung bơm kim tiêm có tỷ lệ đồng nhiễm cao với vi rút viêm gan B và vi rút viêm gan C. Đồng nhiễm HIV/HCV làm tăng nhanh quá trình tiến triển tới xơ gan và ung thư gan, tăng nguy cơ độc tính với gan của các thuốc ARV và khó khăn trong điều trị đặc hiệu viêm gan C cho bệnh nhân HIV/AIDS đồng nhiễm viêm gan C [9].

Nhằm từng bước nâng cao chất lượng chăm sóc điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS nói chung và bệnh nhân HIV/AIDS đồng nhiễm viêm gan C nói riêng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “***Tìm hiểu tình trạng đồng nhiễm viêm gan C trên bệnh nhân HIV/AIDS và bước đầu đánh giá đáp ứng điều trị với Pegylated interferon alpha và Ribavirin trên bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương”*** với các mục tiêu sau:

1. *Mục tiêu 1:* Đánh giá tình trạng nhiễm HCV trên bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS, genotype, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.
2. *Mục tiêu 2:* Bước đầu đánh giá đáp ứng điều trị với Pygelated interferon alpha và Ribavirin trên bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV. **CHƯƠNG I. TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

**1. Vi rút viêm gan C (HCV):**

**1.1. Cấu trúc và nhân lên trong tế bào:**

 Vi rút viêm gan C (HCV) thuộc họ Flavivirus, đường kính 40 – 60 nm với cấu trúc di truyền một sợi RNA thẳng. Vỏ cấu tạo bằng một lớp lipid kép trên bề mặt có hai protein (E) hình mỏ neo. Lớp vỏ ngoài bao bọc nucleocapsid được cấu tạo nên từ rất nhiều phần tử protein (core hoặc C) chứa bên trong là RNA genome có kích thước khoảng 10.000 nucleotides, với khung đọc mở [open reading frame (ORF)] mã hóa cho polyprotein gồm 3.000 amino acids. Các protein cấu trúc (2 protein màng ngoài E1 và E2, 1 protein màng nhân C) được mã hóa bởi phần N-terminal của ORF, phần còn lại của ORF mã hóa cho các protein không cấu trúc. Genome của HCV mã hóa cho các protein có hoạt tính enzym như Helicase, protease và polymerase. HCV có 6 type huyết thanh (genotype) với nhiều phụ types [18].



Hình 1. Cấu trúc vi rút viêm gan C (HCV)

Quá trình xâm nhập và nhân lên của HCVtrong tế bào như sau: gắn vào một hoặc nhiều thụ thể trên bề mặt màng tế bào tạo ra phức hợp thụ thể để xâm nhập vào trong tế bào qua thụ thể trung gian. Sự hòa màng của vỏ ngoài vi rút với màng tế bào sẽ phóng thích nhân vi rút vào trong bào tương tế bào. Sau khi giải phóng khỏi màng nhân, quá trình sao chép của genome vi rút diễn ra trong nguyên sinh chất tế bào tạo ra tiền polyprotein, sau đó nhờ men protease của cả vi rút và tế bào tạo thành protein cấu trúc và không cấu trúc. Sự nhân lên của genome vi rút nhờ phức hợp sao chép của vi rút có liên quan với màng tế bào và kháng với actinomycin D. Sự nhân lên của vi rút xảy ra trong bào tương của tế bào nhờ quá trình tổng hợp trung gian qua sợi âm RNA. Các đoạn genome tiền vi rút được lắp ráp trong các không bào trong bào tương tế bào sau đó nảy chồi nhú qua màng tế bào và giải phóng vi rút trưởng thành ra ngoại bào [35].



Hình 2. Chu kỳ nhân lên của HCV trong tế bào

Tế bào gan

 Ức chế thụ thể

Vắc xin,

Kháng thể đơn dòng

Chất ức chế p7?

NS3 helicase

NS5 protease Inhibator

Can thiệp liên quan tới màng?

NS2-NS3 và NS3-4A

protease Inhibators

**1.2. Dịch tễ học và tiến triển lâm sàng:**

 HCV lây truyền qua đường máu, đường tình dục và lây truyền dọc từ mẹ HCV(+) sang con, không lây truyền qua đường ăn uống. Nguy cơ nhiễm HCV sau khi bị kim đâm xuyên qua da là < 2%, lây truyền từ mẹ sang con từ 0,5% - 20% tùy thuộc vào tình trạng nhiễm HCV của người mẹ, tỷ lệ lây nhiễm HCV qua đường tình dục rất thấp, tuy nhiên đối với người nghiện chích ma túy tĩnh mạch và đồng tính nam, tỷ lệ nhiễm HCV lên tới 15%. Nguy cơ lây truyền qua truyền máu là 1/50.000, xăm trổ và bấm lỗ tai cũng có nguy cơ bị lây nhiễm HCV. Tỷ lệ nhiễm HCV ở Đức và Netherlands là 0,4% - 0,9%, ở Ý và Tây ban nha là 1,4% – 3,8%, đặc biệt rất cao ở một số vùng tại Ai cập (30% - 40%) [18].

Thời kỳ ủ bệnh của viêm gan C trung bình là 50 ngày (từ 14 đến 180 ngày). Tỷ lệ viêm gan thể nặng và ác tính từ 0,5% - 1,0%, viêm gan cấp tính tự diễn biến tới khỏi từ 5% - 15%, viêm gan mạn tính hoạt động từ 75% - 85% và 5% - 30% tiến triển tới xơ gan. Biểu hiện điển hình của nhiễm HCV mạn tính là men gan ALT và AST dao động thất thường trong những năm đầu của nhiễm HCV với các dạng: 1 lần tăng (15%), 2 lần tăng (22%), nhiều lần tăng (52%) và tăng cao liên tục (3%).



Hình 3. Diễn biến các dấu ấn (markers) viêm gan C

Trong những năm gần đây, quan niệm cho rằng nhiễm HCV là tác nhân chính của các bệnh lý gan mạn tính đã bị loại bỏ. 60% - 80% bệnh nhân viêm gan non-A, non-B mạn tính phát hiện thấy kháng thể anti-HCV hoặc HCV RNA. Tồn tại sự trái ngược này là do nồng độ cao gamma globulin trong huyết tương sẽ làm dương tính giả khi xét nghiệm kháng thể anti-HCV bằng phản ứng miễn dịch gắn men thế hệ 1 (1st generation ELISA), khi làm lại các mẫu dương tính này bằng phản ứng miễn dịch gắn men thế hệ 3 (3th generation ELISA) thì cho kết quả âm tính [18].

**1.3. Xét nghiệm chẩn đoán:**

**- Kháng nguyên:**

Nồng độ vi rút viêm gan C trong huyết thanh rất thấp (104 – 107/ml) nên không phát hiện được bằng phương pháp soi dưới kính hiển vi điện tử cũng như các phương pháp phát hiện kháng nguyên trực tiếp do dưới ngưỡng độ nhạy của các test miễn dịch.

**- Kháng thể:**

Phản ứng miễn dịch gắn men thế hệ thứ 3 (3th generation ELISA) sử dụng nhiều kháng nguyên khác nhau để phát hiện kháng thể đặc hiệu kháng HCV.

**- Phản ứng khuếch đại chuỗi men** polymerase sao chép ngược (rt/PCR) với độ nhạy 10 – 100 IU/ml tìm HCV RNA trong huyết tương hoặc huyết thanh được sử dụng làm test khẳng định nhiễm HCV. Định type HCV bằng phản ứng rt/PCR cải tiến. Những bệnh nhân có anti-HCV (+) chuẩn bị điều trị pIFN/ribavirin cần phải xét nghiệm định lượng HCV RNA và HCV genotype.

**1.4. Điều trị [18]:**

 Điều trị viêm gan vi rút C mạn tính sử dụng pygelated interferons (180µg PEG-interferon α2a x 1 lần/tuần hoặc 1,5µg PEG-interferon α2b/kg x 1 lần/tuần) kết hợp với Ribavirin 1000mg/ngày cho người < 75kg và 1200mg/ngày cho người > 75kg. Thời gian điều trị là 6 tháng cho bệnh nhân viêm gan C mạn tính type 2 và 3, từ 48 tuần trở lên cho những type khác. Dừng điều trị sau khi xét nghiệm tải lượng HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện 3 tháng. Điều trị chỉ được cho là thành công khi xét nghiệm HCV RNA âm tính sau khi ngừng điều trị 24 tuần.

 Các nghiên cứu gần đây cho thấy có thể rút ngắn thời gian điều trị cho bệnh nhân viêm gan vi rút C type 1 mạn tính khi: tải lượng vi rút khi bắt đầu điều trị thấp (< 400.000 IU/ml), HCV RNA âm tính vào các thời điểm 4 và 12 tuần sau điều trị, cân nặng bình thường, không xơ gan, không giảm liều trong quá trình điều trị, men gan bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ γGT. Tuy nhiên, cần cân nhắc kéo dài điều trị tới 72 tuần nếu HCV RNA đến tuần thứ 12, 14 sau điều trị mới âm tính.

 Hai chất ức chế men Protease là boceprevir và telaprevir gần đây đã được phép sử dụng để điều trị viêm gan vi rút C mạn tính. Đối với những bệnh nhân chưa được điều trị trước đó, telaprevir (750mg x 3 lần/ngày) được dùng bổ sung cho phác đồ PEG-interferon/Ribavirin trong 12 tuần đầu điều trị, sau đó tiếp tục điều trị PEG-interferon/Ribavirin trong thời gian 12 tuần nữa. Ngừng điều trị nếu HCV RNA âm tính vào tuần thứ 4 và tuần thứ 12 sau khi bắt đầu điều trị. Hiệu quả đáp ứng ức chế vi rút bền vững trong trường hợp này đạt 79%. Những bệnh nhân có tái phát hoặc không đáp ứng với điều trị PEG-interferon/Ribavirin trước đó cần điều trị lại với PEG-interferon/Ribavirin kéo dài 48 tuần với 12 tuần đầu dùng bổ sung telaprevir. Hiệu quả ức chế vi rút bền vững đạt 86% ở bệnh nhân tái phát, 59% ở bệnh nhân có đáp ứng một phần (tải lượng vi rút giảm > 2 log ở thời điểm sau điều trị 12 tuần) và 32% ở bệnh nhân hoàn toàn không đáp ứng. Boceprevir (800mg x 3 lần/ngày) được dùng từ tuần thứ 5 đến tuần thứ 28 sau khi bắt đầu điều trị PEG-interferon/Ribavirin 4 tuần. Ngừng điều trị vào tuần thứ 28 nếu HCV RNA âm tính vào tuần thứ 8 và tuần thứ 24. Nếu đến tuần thứ 24 mà HCV RNA vẫn chưa âm tính thì tiếp tục sử dụng boceprevir đến tuần thứ 36, sau đó tiếp tục điều trị PEG-interferon/Ribavirin đến tuần thứ 48. Hiệu quả ức chế vi rút bền vững đạt 68% ở những bệnh nhân chưa được điều trị trước đó. Điều trị theo kinh nghiệm với phác đồ 3 thuốc (boceprevir từ tuần 5 – 36) trong 36 tuần nếu HCV RNA âm tính vào tuần thứ 8 và 24. Nếu HCV RNA đến tuần thứ 24 vẫn chưa âm tính thì tiếp tục điều trị PEG-interferon/Ribavirin đến tuần thứ 48. Hiệu quả ức chế vi rút bền vững là 70% - 75% đối với bệnh nhân tái phát, 40% - 52% đối với bệnh nhân đáp ứng một phần.

 Bệnh nhân viêm gan C type 2 mạn tính điều trị bằng 180µg PEG-interferon α2a x 1 lần/tuần hoặc 1,5µg PEG-interferon α2b/kg x 1 lần/tuần phối hợp với 800mg ribavirin/ngày, thời gian điều trị 24 tuần đạt hiệu quả ức chế vi rút bền vững 80%.

 Bệnh nhân viêm gan C type 3 mạn tính điều trị 2 thuốc PEG-interferon /Ribavirin với thời gian từ 24 đến 48 tuần tùy thuộc vào xét nghiệm âm tính hay dương tính của HCV RNA ở tuần thứ 4 và 12. Ribavirin có thể dùng liều 800mg/ngày hoặc tính liều theo cân nặng, hiệu quả ức chế vi rút bền vững đạt 80%.

 Những bệnh nhân đạt được hiệu quả ức chế vi rút bền vững sau điều trị thì tỷ lệ HCV RNA âm tính sau 5 năm là 98%.

**2. Ảnh hưởng của đồng nhiễm HIV/HCV lên tiến triển của bệnh gan:**

Viêm gan vi rút C (HCV) thường gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS với tỷ lệ ước khoảng 20% người nhiễm HIV trên toàn cầu có nhiễm HCV mạn tính. Nhiễm HCV thường gặp ở nhóm nguy cơ với tỷ lệ thay đổi từ 50% - 90% trong nhóm nghiện chích ma túy tĩnh mạch tại Hoa kỳ và châu Âu, 85% bệnh nhân hemophiliac nhiễm HIV. Bệnh lý về gan là nguyên nhân hàng đầu không phải AIDS gây mắc và tử vong ở những bệnh nhân HIV/AIDS đã được điều trị thuốc kháng vi rút (ART) tại các nước đang phát triển. Một nghiên cứu thuần tập đa quốc gia năm 2006 trên hơn 25.000 người nhiễm HIV ở Hoa kỳ và châu Âu thấy 14% số trường hợp tử vong có liên quan tới bệnh lý gan và trong số này 66% liên quan tới HCV. Quá trình nhân lên của HCV được tăng cường khi đồng nhiễm với HIV thể hiện ở nồng độ HCV RNA tăng cao ở trong huyết tương và trong gan. Tỷ lệ tiến triển tới xơ gan ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV ước tính cao gấp 3 lần so với nhiễm HCV đơn thuần và thời gian từ khi nhiễm HCV đến khi xơ gan cũng ngắn (khoảng 7 năm so với 23 năm; p < 0,001). Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV được sinh thiết theo dõi định kỳ, 24% tiến triển tới xơ gan giai đoạn 2 (F0 - F4) với thời gian trung bình 3 năm [9].

Đồng nhiễm HIV/HCV làm thay đổi tiến triển của cả 2 bệnh theo chiều hướng xấu: 75% - 85% bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV có nhiễm HCV mạn tính và 70% trong số này mắc các bệnh lý gan mạn tính. Ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV thấy tải lượng HCV trong huyết tương cao hơn, tiến triển nhanh hơn tới các bệnh lý gan liên quan tới nhiễm HCV, và tăng nguy cơ xơ gan do viêm gan C. Các thuốc kháng HIV và dự phòng nhiễm trùng cơ hội kéo dài cuộc sống cho bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS, trong khi đó các bệnh lý gan do HCV trở thành nguyên nhân nhập viện và tử vong chính ở bệnh nhân HIV/AIDS. Tác động của đồng nhiễm HCV lên tiến triển của nhiễm HIV vẫn chưa được rõ ràng. Một vài nghiên cứu cho thấy với một số types HCV nhất định có liên quan tới tiến triển nhanh tới AIDS hoặc tử vong. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu vẫn còn trái ngược nhau và cần có những nghiên cứu tiếp tục về sự tác động này [25].

Theo John G. Bartlett và Clifford H [19], khoảng 1/3 bệnh nhân viêm gan C mạn tính tiến triển tới xơ gan trong thời gian trung bình dưới 20 năm. Các yếu tố làm tăng nhanh quá trình tiến triển này gồm: tuổi cao, nghiện rượu, đồng tính nam và nhiễm HIV. Trong một phân tích meta trên những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV nguy cơ tiến triển đến xơ gan và xơ gan mất bù cao gấp 3 lần so với bệnh nhân chỉ nhiễm HCV, tỷ lệ này cao hơn hẳn ở những bệnh nhân có số lượng CD4+ thấp. Điều trị bằng thuốc kháng vi rút ARV dường như làm chậm tiến triển của HCV ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV, tuy nhiên có vài nghiên cứu gần đây thấy tỷ lệ cao tiến triển tới xơ gan do HCV ở những bệnh nhân không nhiễm HIV. Vẫn chưa rõ liệu HCV có ảnh hưởng tới tiến triển của HIV hay không. Nguy cơ tăng độc tính đối với gan của các thuốc ARV là một khó khăn trong điều trị HIV ở bệnh nhân viêm gan gan C mạn tính có đồng nhiễm với HIV.

**3. Điều trị viêm gan C đồng thời với điều trị thuốc kháng vi rút ARV:**

Điều trị đồng thời HIV và HCV hoàn toàn khả thi nhưng có thể gặp trở ngại do tăng gánh thuốc, tương tác thuốc và tăng độc tính của thuốc. Trong trường hợp này, việc quyết định điều trị viêm gan vi rút C mạn tính cần phải tính đến nhu cầu điều trị cơ bản dựa trên đánh giá giai đoạn của nhiễm HCV. Một số thày thuốc trì hoãn điều trị viêm gan vi rút C ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV không hoặc có xơ gan nhẹ. Khi bắt đầu điều trị bằng PegIFN/RBV đơn thuần hoặc kết hợp với HCV NS3/4A PIs (boceprevir hoặc telaprevir) thì phác đồ ART cần phải thay đổi để giảm khả năng tương tác và độc tính của thuốc có thể xảy ra trong thời gian điều trị đồng thời cả HIV và HCV.

Khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside với điều trị viêm gan vi rút C như sau [7]:

• ddI không được sử dụng cùng với RBV bởi nguy cơ tương tác thuốc dẫn tới độc tính ty lạp thể nặng đe dọa tính mạng do ddI như: gan to/thoái hóa mỡ, viêm tụy và toan lactic.

• Dùng đồng thời ZDV và RBV làm tăng nguy cơ gây thiếu máu, cần thiết phải giảm liều RBV. Do đó, không nên kết hợp điều trị ZDV và RBV nếu có thể. Do nguy cơ thiếu máu có thể tăng cao khi boceprevir hoặc telaprevir được sử dụng kết hợp với PegIFN/RBV, ZDV không nên sử dụng trong trường hợp này.

• Trong một số trường hợp, Abacavir (ABC) làm giảm đáp ứng với điều trị PegIFN/RBV; tới nay chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo tránh sự kết hợp điều trị này.

Khuyến cáo sử dụng chất ức chế protease HCV NS3/4A (boceptrevir hoặc telaprevir) và điều trị ARV:

• Boceprevir được phép sử dụng điều trị nhiễm HCV genotype 1 ở bệnh nhân không nhiễm HIV. Sau 4 tuần điều trị HCV bằng PegIFN/RBV, boceprevir được thêm vào phác đồ với thời gian 24, 32 hoặc 44 tuần. Các dữ liệu về phác đồ điều trị HCV có boceprevir đồng thời với điều trị ARV ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV vẫn còn hạn chế. Trong một nghiên cứu nhỏ ở những bệnh nhân đồng nhiễm, đã thấy HCV đáp ứng cao với boceprevir kết hợp với PegIFN/RBV (64 bệnh nhân) so với điều trị PegIFN/RBV đơn thuần (34 bệnh nhân). Trong nghiên cứu này, những bệnh nhân được điều trị ARV HIV-1 bằng ATV/r, DRV/r hoặc LPV/r hoặc raltegravir (RAL) phối hợp với 2 thuốc NRTIs.

Boceprevir ban đầu được chuyển hóa bởi aldo-keto reductase, nhưng do thuốc này cũng là chất nền và ức chế CYP3A4/5 và men p-gp, do đó có thể tương tác với ARVs cũng được chuyển hóa theo con đường này. Dựa trên các nghiên cứu về tương tác thuốc ở những người tình nguyện khỏe mạnh, boceprevir có thể được sử dụng cùng với RAL. Tuy nhiên, sử dụng boceprevir cùng với ATV/r, DRV/r, LPV/r hoặc EFV không được khuyến cáo do tương tác thuốc. Những bệnh nhân hiện đang điều trị theo kiểu phối hợp này rồi cần phải được theo dõi chặt chẽ và đổi PIs hoặc EFV sang RAL trong quá trình điều trị bằng boceprevir.

• Telaprevir được phép sử dụng điều trị HCV genotype 1 ở bệnh nhân không bị nhiễm HIV. Telaprevir được dùng phối hợp với PegIFN/RBV trong 12 tuần đầu điều trị HCV. Các số liệu về sử dụng phác đồ điều trị này ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV vẫn còn hạn chế. Trong một nghiên cứu nhỏ trên bệnh nhân đồng nhiễm, thấy có sự đáp ứng cao hơn của HCV với điều trị telaprevir phối hợp với PegIFN/RBV (38 bệnh nhân) so với PegIFN/RBV đơn thuần (22 bệnh nhân). Trong nghiên cứu này gồm cả những bệnh nhân điều trị ART có EFV hoặc ATV/r + TDF/FTC và không ART trong quá trình điều trị HCV. Telaprevir có thể sử dụng đồng thời với ATV/r và RAL với liều chuẩn 750 mg x 3 lần/ngày và với EFV nhưng phải tăng liều telaprevir (1125 mg x 3 lần/ngày. Tuy nhiên, dùng đồng thời telaprevir với DRV/r, fosamprenavir/ritonavir (FPV/r), hoặc LPV/r không được khuyến cáo do tương tác thuốc. Chưa có số liệu về dược động học tương tác giữa telaprevir với các NNRTIs khác và với maraviroc (MVC) cho nên không có khuyến cáo sử dụng telaprevir với các thuốc ARVs khác.

Các khuyến cáo ban đầu về sử dụng boceprevir hoặc telaprevir ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV genotype 1 có điều trị ART như sau:

Bệnh nhân đang sử dụng RAL + 2-NRTI: cả boceprevir và telaprevir

Bệnh nhân đang sử dụng ATV/r + 2-NRTI: sử dụng telaprevir với liều chuẩn. Không sử dụng boceprevir.

Bệnh nhân đang sử dụng EFV + 2-NRTI: sử dụng telaprevir tăng liều tới 1125 mg x 3 lần/ngày. Không sử dụng boceprevir [7, 19].

 Tất cả bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV cần tránh sử dụng bia rượu và thực hiện các biện pháp phòng tránh lây nhiễm HIV, HCV cho người khác và cần được đánh giá cân nhắc điều trị viêm gan C. Những bệnh nhân có CD4+ cao cần sớm tiến hành điều trị HCV. Những bệnh nhân có số lượng CD4+ < 200 TB/mm3 nên điều trị ART trước và bắt đầu điều trị HCV khi số lượng CD4+ đã tăng lên. Điều trị thuốc kháng vi rút ARV ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV cần xác định thời điểm phù hợp: khi bệnh nhân có số lượng CD4+ ≤ 350 TB/mm3. Số liệu từ một nhiều nghiên cứu thuần tập về hiệu quả của ART lên tiến triển tự nhiên của HCV vẫn còn trái ngược nhau. Tuy nhiên, ART có thể làm chậm tiến triển của bệnh gan do duy trì và phục hồi chức năng miễn dịch. Vì vậy, ART cần phải bắt đầu điều trị cho hầu hết những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV bất kể số lượng CD4+ là bao nhiêu. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân chưa điều trị ARV mà số lượng CD4+ > 500TB/mm3, một số thày thuốc trì hoãn điều trị ARV cho đến khi hoàn thành điều trị viêm gan C. Bắt đầu điều trị viêm gan C ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV cũng giống với điều trị cho bệnh nhân viêm gan C đơn thuần. Một số chú ý khi lựa chọn thuốc ARV như sau [19]:

* Khi cả HIV và HCV đều đủ tiêu chuẩn điều trị, lựa chọn thuốc ARV dựa trên phác đồ điều trị HCV sao cho tránh được tương tác thuốc và độc tính của thuốc.
* Những bệnh nhân xơ gan cần phải đánh giá cẩn thận các dấu hiệu của xơ gan mất bù theo hệ thống phân loại Child-Turcotte-Pugh do sự chuyển hóa các thuốc ARV qua gan cần phải chỉnh liều hoặc không được sử dụng ở bệnh nhân có độ Child-Pugh là B và C.
* Nhiễm độc gan: thường hay xảy ra hơn khi bắt đầu điều trị ART trên bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV so với bệnh nhân không đồng nhiễm.
* Các thuốc dễ gây độc với gan gồm: stavudine (d4T) (cùng đồng thời hoặc riêng lẻ với didanosine [ddI]), nevirapine (NVP), hoặc liều đầy đủ của ritonavir (RTV) (600 mg x 2 lần/ngày). Một số thuốc ARV nhất định cũng tránh dùng vì có khả năng làm tăng nguy cơ các tác dụng phụ nguy hiểm với gan (mỡ hóa gan: d4T, ddI, hoặc zidovudine (ZDV), tăng áp lực tĩnh mạch cửa không do xơ gan do ddI, và viêm gan nhiễm độc do TPV/RTV.
* Men ALT và AST cần phải theo theo dõi 1 tháng sau khi bắt đầu điều trị ART và sau đó định kỳ 3 đến 6 tháng. Sự giao động về ALT và/hoặc AST ở mức độ trung bình thường gặp ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính. Nếu không có những dấu hiệu và triệu chứng của bệnh lý gan thì không cần dừng ART. Nếu tăng ALT và/hoặc AST kèm theo dấu hiệu của bệnh lý gan, suy gan cần phải thăm dò cá nguyên nhân khác như nhiễm HAV hoặc HBV cấp tính, bệnh lý gan đường mật hoặc bệnh lý gan do rượu. Dừng ART trong thời gian ngắn sau đó đánh giá sử dụng lại khi tình trạng bệnh lý gan ổn định.

Điều trị đồng thời HIV và HCV [19]:

Có thể điều trị đồng thời HIV và HCV tuy nhiên có thể gặp trở ngại do tăng gánh thuốc, tương tác thuốc và tăng độc tính của thuốc. Trong trường hợp này, quyết định điều trị viêm gan C mạn tính cần tính đến nhu cầu điều trị dựa trên đánh giá giai đoạn của bệnh viêm gan C. Một số thày thuốc trì hoãn điều trị HCV ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV không hoặc có biểu hiện xơ gan nhẹ. Nếu điều trị bằng PegIFN/RBV đơn thuần hoặc phối hợp với HCV NS3/4A PIs (boceprevir hoặc telaprevir), phác đồ ARV cần phải điều chỉnh nhằm làm giảm nguy cơ tương tác và độc tính của thuốc xảy ra trong quá trình điều trị đồng thời cả HIV và HCV.

**4. Tình hình nghiên cứu về đồng nhiễm HIV/HCV:**

**4.1. Nghiên cứu trên thế giới**

Đã có rất nhiều nghiên cứu về tỷ lệ đồng nhiễm HIV/HCV cũng như tác động qua lại của hai loại vi rút này đối với tiến triển của bệnh gan cũng như tiến triển của nhiễm HIV ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV. Trên 30% bệnh nhân HIV/AIDS có đồng nhiễm viêm gan C, HIV có tác động rõ rệt làm tăng nhanh quá trình tiến triển của viêm gan vi rút C, làm tăng tỷ lệ mắc và tử vong do các bệnh lý về gan ở những đối tượng này, đặc biệt làm tăng nguy cơ nhiễm độc gan do thuốc kháng vi rút (ARV), các bệnh lý về chuyển hóa, nhanh chóng dẫn đến xơ gan [21].

Tỷ lệ đồng nhiễm HIV với viêm gan C ở Nhật bản là 20%, tại miền tây Iran là 72% [26] và tại Hy lạp là 90,4% [13]. Tại Hoa kỳ, tỷ lệ nhiễm HCV là 10,6% (95% CI = 8,7-12,4%), HCV genotype 1 là 87,5%, trong đó đồng nhiễm HIV/HCV 24,8% [11]. Zhou J và cộng sự [41] đánh giá về đồng nhiễm viêm gan – HIV trên 2.979 bệnh nhân tại các nước đông nam Á cho kết quả 49% có đồng nhiễm HCV.

Xơ gan là căn nguyên hàng đầu gây tử vong đối với bệnh nhân HIV/AIDS. Nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ, xu hướng diễn biến, xơ gan mất bù và ung thư tế bào gan (HCC) trên 24.040 bệnh nhân HIV/AIDS từ 1996-2009, các tác giả nhận thấy tỷ lệ cao và tăng dần bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV bị xơ gan (3,5% đến 13,2%), xơ gan mất bù (1,9% đến 5,8%) và HCC (0,07% đến 1,6%). Tỷ lệ này ở bệnh nhân không đồng nhiễm viêm gan C là: xơ gan (1,7% đến 2,2%), xơ gan mất bù (1,1% đến 1,2%) và HCC (0,03% đến 0,13%). Tại thời điểm năm 2009, tỷ lệ bệnh nhân đồng nhiễm HCV bị xơ gan là 66%, xơ gan mất bù là 62% và HCC là 80% [24].

Đánh giá về tỷ lệ đồng nhiễm HIV với viêm gan C trong thời gian 2004-2005 tại Iran, Seyed Alinaghi S và cộng sự thấy có tới 67,2% bệnh nhân đồng nhiễm HCV, chủ yếu trong nhóm tiêm chích ma túy tĩnh mạch (85,1%) [32].

Nghiên cứu về tiến triển tới xơ gan ở 508 bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV, Tuma P và cộng sự cho kết quả: 54 bệnh nhân xuất hiện xơ gan trong thời gian theo dõi 2,6 ±1,0 năm. Nguy cơ bị xơ gan ở những bệnh nhân có HCV-RNA dương tính (không được điều trị hoặc không đáp ứng với điều trị) cao hơn nhiều so với những bệnh nhân đáp ứng với điều trị HCV (297 so với 55 trường hợp) (tỷ xuất chênh = 3,73, 95% khoảng tin cậy 1,06-13,17; P=0,04). Nguy cơ xơ gan thấp ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV được điều trị phác đồ ARV có tenofovir [36].

Douglas G. Fish [15] nghiên cứu thấy từ 15% đến 30% người nhiễm HIV ở Hoa kỳ có đồng nhiễm với viêm gan vi rút C, và 90% số trường hợp này là người tiêm trích ma túy tĩnh mạch. Bệnh lý gan mạn tính ở đối tượng này là xơ gan, ung thư gan nguyên phát và dẫn tới tử vong.

Liz Highleyman [23] nghiên cứu so sánh 4.280 bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV điều trị ARV với 6.079 bệnh nhân HCV đơn thuần từ 1997-2010, thấy 45% bệnh nhân có số lượng CD4 trước điều trị ≤ 200 cells/mm3. Các biểu hiện lâm sàng: cổ chướng, viêm màng bụng do vi khuẩn và chảy máu do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản. Không thấy bệnh lý não do gan và vàng da vàng mắt. Tỷ lệ suy gan ở nhóm bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV cao hơn nhóm viêm gan C đơn thuần (6,3% và 5,0%) [chỉ số nguy cơ HR = 1,83], ung thư tế bào gan nguyên phát tương đương ở các 2 nhóm (1,2% và 0,9%) [HR = 1,69]. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân đồng nhiễm cao hơn (32,9% so với 15,4%). Những bệnh nhân đồng nhiễm và có số lượng tế bào CD4 < 200 TB/mm3 có tỷ lệ xơ gan mất bù cao hơn.

Nghiên cứu xác định các genotype HCV trước khi điều trị trên 200 mẫu máu của bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV, các tác giả thấy: 78/200 (39%) là type 2a, 62/200 (31%) là type 3a, 16/200 (8%) là type 3b, các types 1a, 2b và 1b lần lượt là 1,5%, 1,0% và 2,5%. Các 2a và 3a đáp ứng tốt với điều trị PegIFN/RBV, trong khi đó types 1a và 1b kém đáp ứng với điều trị [8].

Nghiên cứu về vai trò của số lượng CD4+ đối với thay đổi tải lượng vi rút viêm gan C trên 32 bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV được điều trị bằng PegIFN-α2b/RBV so với 12 bệnh nhân viêm gan C đơn thuần được điều trị cùng phác đồ, Avidan NU và cộng sự [10] thấy những bệnh nhân có ≥ 450 TB/mm3 và chỉ viêm gan C đơn thuần có đáp ứng tốt hơn với điều trị bằng phác đồ trên.

Nghiên cứu về sự ức chế vi rút HIV ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV được điều trị bằng HAART với quá trình tiến triển tới xơ gan (dựa trên sinh thiết gan) ở 656 bệnh nhân [274/656 HIV(+) và 382/656 HIV(-)] chưa được điều trị kháng HCV, 95,2% bệnh nhân HIV(+) được điều trị HAART. Trong số những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV, 51,2% có HIV RNA dưới ngưỡng phát hiện (< 400 copies/mL). Không có sự khác biệt về tỷ lệ tiến triển tới xơ gan (FPR) giữa nhóm đồng nhiễm HIV/HCV và nhóm viêm gan do HCV đơn thuần (0,136 so với 0,128, p=0,29). Tuy nhiên, những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV có tải lượng HIV > 400 copies/mL có FPR cao hơn (0,151) so với nhóm viêm gan do HCV đơn thuần (0,128, p=0,015) và nhóm đồng nhiễm HIV/HCV nhưng có tải lượng HIV RNA dưới ngưỡng phát hiện (0,122, p=0,013). Tốc độ tiến triển đến xơ gan ở bệnh nhân có CD4+ <500 TB/mm3 (0,162 so với 0,123, HIV RNA dưới ngưỡng phát hiện, p=0,005) nhanh hơn nhóm có số lượng CD4+ > 500 TB/mm3 (0,118 so với 0,121, p=0,89). Phân tích đa biến hồi quy những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV với log10 HIV RNA, có hoại tử viêm, và tuổi bị nhiễm HCV không thấy sự liên quan với FPR, tuy nhiên, với những bệnh nhân có sử dụng rượu thì thấy có sự liên quan. Như vậy, đồng nhiễm HIV/HCV ở bệnh nhân HIV RNA dưới ngưỡng phát hiện và được điều trị HAART có tốc độ tiến triển tới xơ gan FPR chậm hơn so với nhóm có HCV RNA trên ngưỡng phát hiện, và tương tự với nhóm viêm gan do HCV đơn thuần.

Người nhiễm HIV/AIDS nghiện chích ma túy có nguy cơ cao bị lây nhiễm HBV, HCV và HIV. Trong một nghiên cứu về tỷ lệ đồng nhiễm các tác nhân này bằng việc xét nghiệm 250 mẫu huyết tương của người tiêm chích ma túy tại Hoa kỳ, các tác giả nhận thấy: 140 (59,6%) có xét nghiệm khẳng định HIV(+), 226 (90,4%) có anti HCV(+) và 27 (10,8%) có HbsAg (+). Tỷ lệ đồng nhiễm cả 3 loại HIV, HBV và HCV là 15 (6%). Đồng nhiễm HBV và HCV là 12 (4,8%) và đồng nhiễm HIV với HIV là 131 (52,4%) [13].

**4.2. Nghiên cứu trong nước:**

 Việt nam đã trải qua 22 năm đương đầu với đại dịch HIV/AIDS, nhiều chương trình hành động đã được triển khai đồng bộ và rộng khắp và đã đạt được những kết quả ấn tượng trong việc chăm sóc, điều trị cho bệnh nhân HIV/AIDS, cải thiện và nâng cao chất lượng cuộc sống cho họ.

 Một trong những hoạt động đóng góp không nhỏ vào quá trình đó là hoạt động nghiên cứu khoa học trên nhiều lĩnh vực phòng chống HIV/AIDS. Đặc biệt, với một tỷ lệ cao người nhiễm HIV/AIDS là đối tượng nghiện chích ma túy tĩnh mạch nên đã có nhiều nghiên cứu về tình trạng đồng nhiễm viêm gan nói chung và đồng nhiễm HIV/HCV nói riêng.

Nghiên cứu tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Thành phố Hồ chí Minh trên 304 bệnh nhân nhiễm HIV theo dõi ngọai trú, chưa điều trị ARV và không có biểu hiện nhiễm khuẩn cơ hội với mục đích xác định tỷ lệ nhiễm HBV, HCV và tỷ lệ viêm gan ở bệnh nhân đồng nhiễm HBV, HCV, HIV điều trị ngọai trú, các tác giả thấy: tỷ lệ đồng nhiễm vi rút viêm gan siêu vi là 56,3%, trong đó đồng nhiễm với HCV chiếm 42,1%, HBV 6,6% và đồng nhiễm cả 3 tác nhân HBV& HCV & HIV 7,6%. Tỷ lệ có biểu hiện viêm gan ở những bệnh nhân có đồng nhiễm HBV và HCV cao (48,5%) với men gan ALT trung vị là 69 U/L [5].

Một nghiên cứu trên 50 bệnh nhân đồng nhiễm HIV với viêm gan B, C điều trị tại khoa Vi rút Ký sinh trùng Bệnh viện Nhiệt đới trung ương từ 10/2010 đến 3/2011 thấy: các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân đồng nhiễm HIV/viêm gan gồm hoàng đản (34%), mệt mỏi chán ăn (92%), các dấu hiệu của bệnh gan mạn tính tiến triển xơ gan như: Gan to (48%), lách to (30%), cổ trướng (28%), phù (8%) và đặc biệt là sao mạch (chiếm 8%). Các xét nghiệm biểu hiện rối loạn chức năng gan và suy tế bào gan: Men gan tăng (64%), bilirubin máu tăng (44%), albumin máu giảm (29,8%), tỷ lệ prothrombin giảm dưới 60% (77,7%) [6].

Nguyễn Tiến Hòa [2] nghiên cứu tỷ lệ nhiễm HIV/HCV ở nhóm NCMT, PNBD ở Hà Nội (2008, 2009, 2010) cho kết quả: Ở nhóm nghiện chích ma túy thấy tỷ lệ đồng nhiễm HIV/HCV là 86,0%, 92,0%, 100%). Ở nhóm phụ nữ bán dâm tỷ lệ đồng nhiễm HIV/HCV là 32,2%. Kiểu genHIV của NCMT và PNBD được xác định là CRF\_AE01 và kiểu gen HCV được xác định là HCV-6 (-6a, -6e) và HCV-1 (-1a, -1b). NCMT đồng nhiễm HIV/HBV/HCV thì kiểu gen HCV đa số là HCV-1a. NCMT và PNBD đồng nhiễm HBV/HCV thì nhiễm kiểu gen HCV-6 và HCV-1 tương đương nhau.

Tại Viện Y Dược học Dân tộc TP. HCM, 136 người nhiễm HIV/AIDS nghiện ma tuý được nghiên cứu về đồng nhiễm HIV/HCV, kết quả cho thấy: tỷ lệ đồng nhiễm HIV/HCV là 68,24%, đồng thời nhiễm cả HCV/HBV và HIV (+) là 18,75% [4].

Theo tác giả Khưu Văn Nghĩa [3], người NCMT, đặc biệt là NCMT  đồng nhiễm HIV có rất nhiều nguy cơ nhiễm từ 2 chủng HCV trở lên. Đây có thể là nguyên nhân khiến tỷ lệ điều trị HCV thành công thấp trên nhóm người NCMT đồng nhiễm HIV. Các phương pháp xác định kiểu gen HCV trong mẫu máu có thể bỏ sót các ca có ngưỡng virus thấp. Do đó, các nhà nghiên cứu Tây Ban Nha mong muốn tìm xem có dòng HCV tiềm ẩn nào là thủ phạm khiến cho tỉ lệ thất bại trong điều trị HCV cao không. Các nhà nghiên cứu giả định rằng sự thanh lọc hiệu quả các chủng nhạy cảm với interferon có thể dọn đường cho các chủng HCV kháng thuốc nhân lên và chiếm ưu thế trong cơ thể. Để kiểm tra giả thuyết này, các nhà nghiên cứu đã lấy máu của 203 người NCMT trước và sau ít nhất 6 tháng điều trị interferon-nền. Việc trị liệu HCV ở các bệnh nhân này đều thất bại sau 6 tháng cho bệnh nhân dùng thuốc.
Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu đều nhiễm HCV kiểu gen 1 hoặc 4 (genotype 1 or 4) là các kiểu gen khó điều trị (65% và 8%, theo thứ tự), chỉ 2% genotype 2 và 26% genotype 3. Chỉ có 3 bệnh nhân (1%) có đồng nhiễm lúc khởi đầu nghiên cứu. Các bệnh nhân được điều trị đơn thuần interferon alfa thông thường (25%), sử dụng interferon kết hợp ribavirin (33%), và sử dụng peginterferon alfa kết hợp ribavirin (42%). Không bệnh nhân nào bị đồng nhiễm HBV, có tế bào CD4 đếm dưới 200 tế bào/mm3 hay đang sử dụng ma túy hoặc nghiện rượu. Sau khi xác định kiểu gen HCV trong các mẫu máu, các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra rằng không có bệnh nhân nào có đột biến dòng HCV gen trội và đã kết luận: “Không tìm thấy một biến đổi kiểu gen HCV nào khi so sánh trước và sau điều trị HCV trong trong số bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Việc điều trị HCV dường như không tạo ra kiểu gen HCV kháng interferon mà lúc đầu người ta cho là có hiện diện. Đồng nhiễm nhiều kiểu gen HCV, dù trên người NCMT nhiễm HIV đi nữa, cũng chỉ nên coi là các trường hợp hiếm hoi, điều này không giải thích được hiệu quả điều trị HCV thấp ở nhóm này”.

Nghiên cứu về kiểu gen của siêu vi gây viêm gan C (HCV genotype) ở người bị viêm gan siệu vi C mãn tính, và tìm hiểu mối liên hệ giữa 2 yếu tố quan trọng trong việc tiên lượng đáp ứng điều trị đặc hiệu là kiểu gen HCV và tải lượng siêu vi C từ tháng 4/2004 đến tháng 1/2005, tại phòng xét nghiệm Trung Tâm Y Khoa MEDIC, 327 trường hợp. Các tác giả thấy: 3 kiểu gen chính là 1, 6 và 2: kiểu gen HCV 1 chiếm 58,4% (1: 5,8%; 1a: 6,4%; 1a/1b: 0,3%; 1b: 45,9%), tiếp theo là kiểu gen 6 (toàn bộ là 6a: 23,9%) và kiểu gen 2 là 13,1% (2: 1,5%; 2a/2c: 11,6%). Chỉ có một trường hợp là kiểu gen 3b (0,3%). Có 14 trường hợp (4,3%) không xác định được kiểu gen HCV bằng kỹ thuật LiPA tiếp tục thực hiện kỹ thuật giải trình tự chuỗi (Sequencing) để xác định kiểu gen HCV (Hệ thống Trugene, Bayer) và xác định được tất cả kiểu gen của 14 trường hợp đó: Kiểu gen 1 : 2 trường hợp; 1b: 2; 2a: 1; 2c: 1; 6a: 8. Có 229 trường hợp thực hiện định lượng siêu vi C trong máu. Lượng siêu vi dao động từ 3.200 bản sao/ml (Copies/ml) đến trên 40.000.000 bản sao/ml, trung bình 6,46x106 ± 8,50x106 bản sao/ml. Kiểu gen HCV 1, 2, 6 có lượng siêu vi C trên 2x106 bản sao/ml là 91, 18, 32 trường hợp; và có lượng siêu vi C dưới 2x106 copies/ml là 46, 15, 27 trường hợp. Qua đó các tác giả nhận thấy rằng không có sự khác nhau có ý nghĩa giữa lượng siêu vi C trong máu và kiểu gen 1, 2, 6 của siêu vi C (p > 0,05) [1].

# CHƯƠNG II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng và thời gian nghiên cứu:**

Bệnh nhân HIV/AIDS và hồ sơ bệnh án đang được theo dõi, điều trị và quản lý tại phòng khám ngoại trú, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Thời gian thực hiện nghiên cứu từ tháng 6 đến tháng 12 năm 2012.

*1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:*

* Trên 18 tuổi
* Xét nghiệm HIV dương tính theo phương cách 3 (3 lần xét nghiệm dương tính với ba loại sinh phẩm với nguyên lý và kháng nguyên khác nhau theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” của Bộ Y tế) tại các phòng xét nghiệm được Bộ Y tế công nhận đủ tiêu chuẩn để khẳng định.
* Xét nghiệm HCV(+).
* Được tư vấn về quy trình nghiên cứu và ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu.

*1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:*

* Bệnh nhân < 18 tuổi
* Đồng nhiễm cả viêm gan B
* Xơ gan mất bù (với những bệnh nhân dự định điều trị bằng Pegylated interferon alpha và Ribavirin)
* Không đồng ý tham gia nghiên cứu

**2. Phương pháp nghiên cứu:**

 Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

**2.1. Quy trình nghiên cứu:**

* Xây dựng biểu mẫu thu thập số liệu.
* Chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn.
* Hỏi bệnh nhân thu thập các thông tin về:

+ Hành chính: Họ tên, tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ, trình độ văn hoá.

 + Đường lây truyền HIV và thời gian được phát hiện nhiễm HIV.

 + Quá trình điều trị bằng thuốc kháng vi rút (ARV) (nếu đã được điều trị).

* Thăm khám lâm sàng:

+ Chiều cao, cân nặng

 + Cơ quan tiêu hóa: gan, lách, tuần hoàn bàng hệ, dịch ổ bụng

 + Vàng da, vàng mắt, sao mạch, xuất huyết

 + Thăm khám toàn thân: hạch, tuần hoàn, hô hấp, niệu sinh dục, da niêm mạc.

* Xét nghiệm cận lâm sàng:

+ Công thức máu, đông máu cơ bản

+ Sinh hoá máu: men gan, billirubin, protein toàn phần, albumin

+ Xét nghiệm miễn dịch: tế bào TCD4

+ Đo tải lượng vi rút HIV và tải lượng vi rút HCV

+ Giải trình tự gen cho những bệnh nhân có tải lượng HCV > 1000 cp/ml để cho vào nhóm điều trị Pegylated interferon alpha và Ribavirin.

* Làm Fibroscan.
* Theo dõi bệnh nhân sau khi bắt đầu điều trị đặc hiệu: Tiến triển lâm sàng, triệu chứng tác dụng phụ, xét nghiệm, tải lượng vi rút HCV sau 4 tuần điều trị.
* Các xét nghiệm được thực hiện tại : Labo vi sinh Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, Bệnh viện Bạch mai và Khoa thăm dò chức năng Bệnh viện Bạch mai.

**2.2. Triển khai thực hiện nghiên cứu :**

* Thành lập nhóm nghiên cứu
* Chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu
* Tư vấn, giải thích cho bệnh nhân về nghiên cứu, nếu bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu thì tiến hành ký giấy cam kết tham gia và thực hiện theo quy trình nghiên cứu
* Thu thập số liệu nghiên cứu
* Xây dựng bảng để nhập và làm sạch số liệu bằng phần mềm EpiDATA
* Phân tích số liệu bằng phần mềm STATA 10.0
* Viết báo cáo nghiên cứu
* Báo cáo nghiệm thu đề tài nghiên cứu

**3. Nội dung nghiên cứu:**

5.1. Các đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm, miễn dịch và hình thái nhu mô gan trên siêu âm Fibroscan những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV.

5.2. Tiến triển lâm sàng, thay đổi xét nghiệm, thay đổi tải lượng vi rút HCV và tác dụng phụ ở nhóm bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV được điều trị Pegylated interferon alpha và Ribavirin.

# CHƯƠNG III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

 Trong thời gian từ tháng 6 đến tháng 12 năm 2012, 226 đối tượng nghiên cứu được lựa chọn. Kết quả được trình bày trong các bảng và biểu đồ dưới đây:

**1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu:**

 Bảng 1. Phân bố theo tuổi, giới và nghề nghiệp:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Đặc điểm** | **Tần số (n)** | **Tỷ lệ %** |
| **Giới** |
| Nam | 214 | 94,69 |
| Nữ | 12 | 5,31 |
| **Nhóm tuổi** |
| ≤ 29 tuổi | 16 | 7,08 |
| 30 – 39 tuổi | 171 | 75,66 |
| ≥ 40 tuổi | 39 | 17,26 |
| **Nghề nghiệp** |
| Thất nghiệp | 86 | 38,05 |
| Nông dân | 25 | 11,06 |
| Công nhân | 19 | 8,41 |
| Cán bộ, công chức | 26 | 11,50 |
| Khác | 70 | 30,97 |

*Nhận xét:*

Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu này là nam (94,69%), bệnh nhân chủ yếu gặp trong nhóm tuổi từ 30 – 30 tuổi (75,66%), số bệnh nhân thất nghiệp chiếm tỷ lệ cao nhất (38,05%). Bệnh nhân là nông dân, công nhân, cán bộ viên chức ít hơn và có tỷ lệ tương đương nhau lần lượt là 11,06%; 8,41% và 11,50%.

Bảng 2. Yếu tố nguy cơ lây nhiễm HIV:

|  |
| --- |
| **Nguy cơ lây nhiễm HIV** |
| **Tiêm chích ma túy n Tỷ lệ %** |
| Có | 163 | 72,12 |
| Không | 63 | 27,88 |
| **QHTD không an toàn** |
| Có | 101 | 44,69 |
| Không | 125 | 55,31 |

*Nhận xét:*

Có 72,12% bệnh nhân có sử dụng tiêm chích ma túy, số bệnh nhân có quan hệ tình dục không an toàn là 27,88%.

Bảng 3. Tiền sử điều trị ARV và điều trị thuốc viêm gan C

|  |
| --- |
| **Điều trị ARV n Tỷ lệ %** |
| Có | 216 | 95,58 |
| Không | 10 | 4,42 |
| **Phác đồ đầu tiên** |
| AZT/3TC/NVP | 37 | 17,13 |
| AZT/3TC/EFV | 67 | 31,02 |
| D4T/3TC/NVP | 41 | 19,98 |
| D4T/3TC/EFV | 40 | 18,52 |
| ABC/ddI/LPV/r | 1 | 0,46 |
| Khác | 30 | 13,89 |
| **Đổi thuốc do tăng men gan** |
| Có | 62 | 28,70 |
| Không | 154 | 71,30 |
| **Tiền sử điều trị thuốc viêm gan C mãn tính** |
| **Không** | 226 | 100 |

*Nhận xét:*

 95,58% bệnh nhân trong nghiên cứu này đã được điều trị bằng thuốc kháng vi rút ARV, trong đó phác đồ chiếm tỷ lệ cao nhất là AZT/3TC/EFV (31,02%), vẫn còn những bệnh nhân sử dụng d4T vì đang trên lộ trình chuyển đổi sang AZT và TDF, đồng thời cần thiết phải sử dụng hết d4T tồn kho. Có 1 bệnh nhân sử dụng phác đồ có LPV/r. Tỷ lệ bệnh nhân phải đổi thuốc do tăng men gan là 23,37%. Không có bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc đặc hiệu cho viêm gan C trước đó.

**2. Phân bố Genotypes HCV:**

 Trong tổng số 226 bệnh nhân trong nghiên cứu, có 63 trường hợp làm được xét nghiệm Genotypes, kết quả được thể hiện trong biểu đồ sau:

Biểu đồ 1. Phân bố Genotypes viêm gan C

*Nhận xét:*

 Genotype 1 gặp nhiều nhất với số lượng 37/63 (58,73%), đứng thứ nhì là Genotype 6 với 22/63 trường hợp (34,92%). Genotypes 2,3 gặp với tỷ lệ thấp 4/63 trường hợp (6,35%). Trong số những bệnh nhân, có 26 bệnh nhân được điều trị bằng PegIFN/RBV gồm 15 bệnh nhân Genotype 1, 10 bệnh nhân Genotype 6 và chỉ có 1 bệnh nhân Genotype 2.

**3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đồng nhiễm HIV/HCV:**

 Bảng 4. Triệu chứng lâm sàng đồng nhiễm HIV/HCV (n=226):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Triệu chứng** | **Tần số (n)** | **Tỷ lệ %** |
| Mệt mỏi | 24 | 10,62 |
| Chán ăn | 38 | 16,81 |
| Đau tức hạ sườn phải | 6 | 2,66 |
| Nước tiểu vàng | 17 | 7,52 |
| Vàng da, vàng mắt | 3 | 1,33 |
| Gan to | 2 | 0,09 |
| Dịch cổ chướng | 0 | 0 |
| Lách to | 1 | 0,04 |
| Sao mạch | 8 | 3,54 |

*Nhận xét:*

 Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân viêm gan vi rút C rất sơ sài. Dấu hiệu mệt mỏi và chán ăn thường gặp nhất trong số các triệu chứng, tuy nhiên ở tỷ lệ rất thấp (10,62% và 16,81%). Các triệu chứng khác như: đau tức hạ sườn phải, nước tiểu vàng, sao mạch … cũng chỉ gặp với tỷ lệ rất thấp (2,66%; 7,52% và 3,54%).

 Bảng 5. Thay đổi xét nghiệm huyết học (n=216)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Thông số** | **Giá trị** | **Tỷ lệ %** |
| **HC** | Dưới 1,5triệu | 0 |  |
| 1,5 – 2,5triệu | 0 |  |
| 2,6 – 3,5triệu | 38 | 17,59 |
| Trên 3,6triệu | 178 | 82,41 |
| **Hb** | Dưới 70g/l | 0 |  |
| 70 – 90 g/l | 2 | 0,93 |
| 91 – 120 g/l | 18 | 8,33 |
| Trên 120g/l | 196 | 90,74 |
| **Bạch cầu** | Giảm | 22 | 10,19 |
| Bình thường | 168 | 77,78 |
| Tăng | 26 | 12,03 |
| **Tiểu cầu** | < 50.000 | 3 | 1,39 |
| 50.000 – 69.000 | 0 | 0 |
| 70.000 – 99.000 | 9 | 4,16 |
| 100.000 – 139.000 | 22 | 10,19 |
| ≥ 140.000 | 182 | 84,26 |

*Nhận xét:*

 Hầu hết bệnh nhân không có biểu hiện thiếu máu: 82,41% bệnh nhân có số lượng hồng cầu bình thường; 90,74% bệnh nhân có Hemoglobin bình thường. Tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu nhẹ thấp, không có trường hợp thiếu máu nặng.

 Số lượng bạch cầu máu ngoại biên của bệnh nhân trong nghiên cứu đa phần ở mức bình thường (77,78%), số bệnh nhân có số lượng bạch cầu giảm hoặc tăng lần lượt là 10,19% và 12,03%.

 Tiểu cầu cũng đa số ở mức bình thường (84,26%), hoặc giảm nhẹ (10,19%), số bệnh nhân giảm trung bình và giảm nặng rất ít (4,16% và 1,39%).

 Bảng 6. Thay đổi xét nghiệm sinh hóa (n=221):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Giá trị** | **Tỷ lệ %** |
| **ALT** | < 40 | 66 | 29,86 |
| 40-100 | 94 | 42,53 |
| 101 – 200 | 47 | 21,27 |
| 201 – 400 | 13 | 5,88 |
| Trên 400 | 1 | 0,45 |
| **AST** | < 40 | 70 | 31,67 |
| 40-100 | 104 | 47,06 |
| 101 – 200 | 42 | 19,00 |
| 201 – 400 | 5 | 2,26 |
| Trên 400 | 0 | 0 |

*Nhận xét:*

 Đối với cả 2 chỉ số ALT và AST, đa số đều tăng mức độ nhẹ và trung bình: tỷ lệ lần lượt là 42,53% - 47,06% và 21,27% - 19%. Tỷ lệ tăng cao và tăng rất cao đều thấp (5,88% và 2,26%).

 Bảng 7. Kết quả thăm dò Fibroscan (n=226)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mức độ** | **Tần số (n)** | **Tỷ lệ %** |
| 0 | 34 | 15,04 |
| 1 | 97 | 42,92 |
| 2 | 34 | 15,04 |
| 3 | 42 | 18,58 |
| 4 | 19 | 8,41 |

*Nhận xét:*

 Đa số bệnh nhân không xơ gan hoặc xơ gan mức độ nhẹ qua thăm dò bằng Fibroscan (15,04% và 42,92%). Số bệnh nhân xơ gan mức độ trung bình là 15,04%; xơ gan nặng là 18,58% và xơ gan mất bù là 8,41%.

 Bảng 8. Số lượng tế bào CD4+

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Khoảng số lượng** | **Tần số (n)** | **Tỷ lệ %** |
| < 50 | 21  | 9,29 |
| 51 - 100 | 12  | 5,31 |
| 101 - 200 | 32 | 14,16 |
| 201 – 350 | 60 | 26,55 |
| Trên 350 | 101 | 44,69 |
| **Tổng** | 226 | 100,00 |

*Nhận xét:*

 Số bệnh nhân có CD4+ > 350 TB/mm3 đạt 44,09%, nếu tính tổng số bệnh nhân có số lượng CD4+ > 200 TB/mm3 thì tỷ lệ này bằng 71,24%. Số lượng bệnh nhân có CD4+ < 200 TB/mm3 là 28,76% trong đó có tới 9,29% có số lượng CD4+ rất thấp < 50 TB/mm3.

**4. Kết quả điều trị HCV bằng PegIFN/RBV và các chỉ tiêu liên quan:**

 28 bệnh nhân trong tổng số 226 bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị đồng thời HIV và HCV. Một số kết quả ban đầu được thể hiện trong các bảng sau đây:

Bảng 9. Các triệu chứng lâm sàng thời điểm trước và sau điều trị 4 tuần

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Triệu chứng** | **Tuần 0** | **Tuần 4** | **p** |
| Mệt mỏi | Có | 7 (25%) | 9 (34,62%) | >0,05 |
| Không | 21 (75%) | 17 (65,31%) |
| **Tổng** |  | 28 (100%) | 26 (100%) |  |
| Chán ăn | Có | 4 (14,29%) | 6 (23,08%) | >0,05 |
| Không | 24 (8571%) | 20 (76,92%) |
| **Tổng** |  | 28 (100%) | 26 (100%) |  |
| Buồn nôn | Có | 1 (3,57%) | 1 (3,85%) | >0,05 |
| Không | 27 (96,43%) | 25 (96,15%) |
| **Tổng** |  | 28 (100%) | 26 (100%) |  |
| Đau khớp | Có | 1 (3,57%) | 2 (7,69%) | >0,05 |
| Không | 27 (96,43%) | 24 (92,31%) |
| **Tổng** |  | 28 (100%) | 26 (100%) |  |
| Đau đầu | Có | 2 (7,14%) | 2 (7,69%) | >0,05 |
| Không | 26 (92,86%) | 24 (92,31%) |
| **Tổng** |  | 28 (100%) | 26 (100%) |  |
| Mất ngủ | Có | 3 (10,71%) | 3 (11,54%) | >0,05 |
| Không | 25 (89,29%) | 23 (88,46%) |
| **Tổng** |  | 28 (100%) | 26 (100%) |  |
| Sốt | Có | 1 (3,57%) | 6 (23,08%) | >0,05 |
| Không | 27 (96,43%) | 20 (76,92%) |
| **Tổng** |  | 28 (100%) | 26 (100%) |  |
| Rụng tóc | Có | 1 (3,57%) | 1 (3,85%) | >0,05 |
| Không | 27 (96,43%) | 25 (96,15%) |
| **Tổng** |  | 28 (100%) | 26 (100%) |  |
| Tiểu sẫm | Có | 4 (14,29%) | 4 (15,38%) | >0,05 |
| Không | 24 (85,71%) | 22 (84,62%) |
| **Tổng** |  | 28 (100%) | 26 (100%) |  |
| Kích thích | Có | 1 (3,57%) | 1 (3,85%) | >0,05 |
| Không | 27 (96,43%) | 25 (96,15%) |
| **Tổng** |  | 28 (100%) | 26 (100%) |  |

*Nhận xét:*

 Căn cứ vào bảng 8 chúng ta nhận thấy: các triệu chứng lâm sàng phản ánh tác dụng phụ không mong muốn của thuốc như sốt, mệt mỏi, chán ăn, đau khớp đều gặp ở bệnh nhân điều trị PegIFN/RBV + ARV với số lượng bệnh nhân lần lượt là 5, 2, 2 và 1 trường hợp, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p >0,05. Các triệu chứng như đau đầu, buồn nôn, mất ngủ, rụng tóc, tình trạng kích thích đều không thấy tăng lên ở thời điểm trước và sau 4 tuần điều trị.

Bảng 10. Thay đổi huyết xét nghiệm học thời điểm trước và sau điều trị 4 tuần (n=22)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Thông số** | **Tuần 0** | **Tuần 4** | **p** |
| **Hồng cầu** | < 1,5triệu | 0 | 1 (4,76%) |  |
| 1,5 – 2,5triệu | 0 | 0 |
| 2,6 – 3,5triệu | 4 (20%) | 5 (23,81%) |  >0,05 |
| > 3,5triệu | 16 (80%) | 15 (71,43%) | >0,05 |
|  **Bạch cầu** | Giảm | 1 (4,55%) | 6 (27,27%) | 0,261(Fisher’s exact) |
| Bình thường | 16 (72,73%) | 16 (72,73%) |
| Tăng | 5 (22,72%) | 0 |
| **Tiểu cầu** | < 50.000 | 0 | 0 | 0,176(Fisher’s exact) |
| 50.000 – 69.000 | 0 | 0 |
| 70.000 – 99.000 | 0 | 4 (18,18%) |
| 100.000 – 139.000 | 1 (4,55%) | 5 (22,73%) |
| > 139.000 | 21 (95,45%) | 13 (59,09%) |

*Nhận xét:*

 Sau 4 tuần điều trị, không thấy sự biến đổi nào về số lượng hồng cầu và tổng số bạch cầu lympho. Như vậy, không thấy biểu hiện tác dụng phụ về huyết học của phác đồ thuốc điều trị viêm gan C ở số bệnh nhân được điều trị bằng PegIFN/RBV trong nghiên cứu này.

 Bảng 11. Thay đổi sinh hóa thời điểm trước và sau điều trị 4 tuần

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Tuần 0** | **Tuần 4** | **p** |
| **ALT** | < 40 | 6 (22,22%) | 7 (33,33%) | >0,05 |
| 40 – 100  | 10 (37,04%) | 14 (66,67%) |
| 101 – 200 | 7 (25,93%) | 0 |
| 201 – 400 | 4 (18,81%) | 0 |
| > 400 | 0 | 0 |
| **AST** | < 40 | 8 (29,63%) | 12 (57,14%) | >0,05 |
| 40-100 | 12 (44,44%) | 9 (42,86%) |
| 101 – 200 | 7 (25,93%) | 0 |
| 201 – 400 | 0 | 0 |
| > 400 | 0 | 0 |

*Nhận xét:*

 Sau 4 tuần điều trị, có 11 bệnh nhân ALT ở mức tăng trung bình và tăng cao trở về mức tăng nhẹ, có 1 bệnh nhân ở mức tăng nhẹ trở về mức bình thường, không có bệnh nhân nào có biểu hiện tăng men gan lên cao hơn mức trước khi điều trị. Đối với AST: có 4 bệnh nhân từ mức tăng nhẹ trở về mức bình thường, 7 bệnh nhân từ mức tăng trung bình giảm xuống ở mức tăng nhẹ, không có bệnh nhân nào có tăng AST so với thời điểm trước điều trị. So sánh sự thay đổi ALT và AST thời điểm trước điều trị và sau điều trị 4 tuần thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

 Bảng 12. Thay đổi tải lượng HCV thời điểm trước và sau điều trị 4 tuần

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Mức tải lượng** | **Tuần 0** | **Tuần 4** | **p** |
| Dưới 50 | 1 (3,57%) | 9 (36,00%) | **0,085**  |
| 50 – 99.999 | 7 (25,00%) | 13 (52,00 %) |
| 100.000 – 100.000.000 | 20 (71,43%) | 3 (12,00%) |
| Trên 100.000.000 | 0 | 0 |
| **Tổng** | 28 (100%) | 25 (100%) |  |

*Nhận xét:*

 Sau 4 tuần điều trị, 25 bệnh nhân được đo lại tải lượng vi rút HCV thấy: có thêm 8/25 (32,00%) bệnh nhân tải lượng xuống dưới ngưỡng phát hiện, 6/25 (24,00%) bệnh nhân có đáp ứng giảm tải lượng vi rút nhưng vẫn ở trên ngưỡng phát hiện và 3/25 bệnh nhân không thấy thay đổi. Không có bệnh nhân nào thấy tăng tải lượng HCV trong quá trình điều trị. So sánh sự thay đổi về tải lượng vi rút HCV thời điểm trước và sau điều trị 4 tuần thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**CHƯƠNG IV. BÀN LUẬN**

**1. Về yếu tố nguy cơ lây nhiễm HIV và HCV:**

 Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu này của chúng tôi có sử dụng ma túy đường tiêm chích tĩnh mạch (72,12%), đây là con đường lây truyền chính HIV và các tác nhân gây bệnh lây truyền qua đường máu khác như HBV, HCV. Điều này cũng giải thích được tại sao số bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan nói chung và HIV/HCV nói riêng tại phòng khám ngoại trú của chúng tôi cao.

 So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Hòa thấy tỷ lệ đồng nhiễm HIV/HCV là 86,0% [2], và tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Cao Minh Nga [4] nghiên cứu thấy tỷ lệ đồng nhiễm HIV/HCV là 75,0%. Kết của nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ đồng nhiễm HIV/HCV cao hơn kết của nghiên cứu của tác giả Phan Vĩnh Thọ [5] nghiên cứu trên 304 bệnh nhân HIV/AIDS thấy tỷ lệ đồng nhiễm HIV/HCV là 42,1%. Kết quả nghiên cứu trên 50 bệnh nhân HIV/AIDS tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới trung ương từ tháng 10/2012 đến tháng 3/2011 thấy tỷ lệ bệnh nhân HIV/AIDS có tiêm chích ma túy là 88,0% [6].

 Nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cũng cho kết quả thấy rằng tiêm chích ma túy tĩnh mạch là nguy cơ cao nhất làm lây truyền HIV và đồng nhiễm viêm gan vi rút B và C [9, 11-13, 15, 21-22, 28, 30-31, 38].

 Như vậy, tiêm chích ma túy là một yếu tố nguy cơ lây nhiễm cao HIV và các tác nhân gây bệnh lây truyền qua đường máu khác, tỷ lệ lây truyền sẽ phụ thuộc vào từng quốc gia, khu vực, phụ thuộc vào cách sử dụng bơm kim tiêm và còn có sự khác nhau về kết quả nghiên cứu do các thiết kế nghiên cứu, đặc biệt là cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu để đạt được mục tiêu của từng nghiên cứu.

**2. Kiểu gen của HCV:**

 63/226 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được làm xét nghiệm định type HCV, chúng tôi xác định được 4 loại genotype phân bố như sau: gặp nhiều nhất là HCV genotype 1 (58,73%), sau đó là HCV genotype 6 (34,92%). HCV genotype 2 và 3 ít gặp và cùng có số lượng là 2 trường hợp mỗi loại. Tuyển chọn 26 trong số những bệnh nhân này để đưa vào điều trị PegIFN/RBV có 15 bệnh nhân Genotype 1, 10 bệnh nhân Genotype 6 và chỉ có 1 bệnh nhân Genotype 2. Như vậy, sơ bộ có thể nhận định rằng đây là một trong những khó khăn khi điều trị viêm gan C nói chung và ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV nói riêng, do đây là những Genotypes HCV đã được chứng minh là kém đáp ứng với điều trị PegIFN/RBV [23, 25, 34, 39-40].

 Kiểu gen của HCV phân bố khác nhau giữa các châu lục, các nước và các vùng miền trong từng nước. Năm 2006, tác giả Hồ Tấn Đạt [1] nghiên cứu xác định được 3 kiểu gen chính của HCV là 1, 6 và 2: kiểu gen HCV 1 chiếm 58,4% (1: 5,8%; 1a: 6,4%; 1a/1b: 0,3%; 1b: 45,9%), tiếp theo là kiểu gen 6 (toàn bộ là 6a: 23,9% ) và kiểu gen 2 là 13,1% ( 2: 1,5%; 2a/2c: 11,6%). Chỉ có một trường hợp là kiểu gen 3b (0,3%). Có 14 trường hợp ( 4,3% ) không xác định được kiểu gen HCV bằng kỹ thuật LiPA, chúng tôi tiếp tục thực hiện kỹ thuật giải trình tự chuỗi (Sequencing) để xác định kiểu gen HCV (Hệ thống Trugene, Bayer) và xác định được tất cả kiểu gen của 14 trường hợp đó: Kiểu gen 1 : 2 trường hợp; 1b: 2; 2a: 1; 2c: 1; 6a: 8. Như vậy, so với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi thấy phân bố tỷ lệ các Genotypes của HCV cũng tương đương nhau. So với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Hòa [2] thấy kiểu gen HCV là HCV-6 (-6a, -6e) và HCV-1 (-1a, -1b), và ở đối tượng NCMT đồng nhiễm HIV/HBV/HCV thì kiểu gen HCV đa số là HCV-1a.

Xét nghiệm 200 mẫu máu ở những bệnh nhân viêm gan C mạn tính trước khi điều trị thuốc kháng vi rút ARV, Ali S và cộng sự [8] thấy: 78 (39%) là genotype 2a, 62 (31%) là 3a, 16 (8%) là 3b, 34 (17%) không xác định được genotype khi làm PCR; Các genotype khác như 1a, 2b và 1b lần lượt là 3 (1,5%), 2 (1%) và 5 (2,5%). Như vậy, sự khác biệt rất rõ ràng về phân bố kiểu gen HCV trong nghiên cứu này của chúng tôi với kết quả của nghiên cứu trên.

Tại Đài loan, Liu JY và cộng sự [22] nghiên cứu về HCV ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV có tiêm chích ma túy (96,6% là đối tượng TCMT), kết quả cho thấy genotypes HCV là 1a (29,2%), 6a (23,5%) và 3a (20,2%), 1b (là genotpye thường gặp nhất trong dân cư Đài loan) chỉ chiếm 13,2% trong nghiên cứu này. Genotypes 2b (6,6%), 6k (2,9%), 2a (1,6%), 6g (1,6%), và 3b (1,2%) chỉ thấy ở một số trường hợp tiêm chích ma túy tĩnh mạch. Phân tích đa biến hồi quy logistic thấy thời gian tiêm chích và có tiền sử tới Trung quốc hoặc đông nam Á có liên quan nhiều tới nhiễm HCV genotype 1a, 3, và 6. Như vậy, sự phân bố genotypes HCV ở Đài loan cũng tương tự như trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, riêng chỉ có ở Đài loan tỷ lệ gặp genotype 3a cao hơn (20,2%).

**3. Triệu chứng lâm sàng:**

 Triệu chứng lâm sàng của viêm gan C trên bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV rất nghèo nàn và không đặc hiệu. Trong tổng số 226 bệnh nhân trong nghiên cứu này của chúng tôi, chỉ gặp 1 vài triệu chứng lâm sàng như: chán ăn (16,81%), mệt mỏi (10,62%), đau tức hạ sườn phải (2,66%), nước tiểu vàng (7,52%). Ít gặp triệu chứng vàng da, vàng mắt (1,33%), sao mạch (3,54%). Biểu hiện gan lách to rất hiếm gặp và không có trường hợp nào có dịch trong ổ bụng.

 So sánh với các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân viêm gan C mạn tính trong nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư và cộng sự [6]: Hoàng đản (34%), mệt mỏi chán ăn (92%), các dấu hiệu của bệnh gan mạn tính tiến triển xơ gan như: Gan to (48%), lách to (30%), cổ trướng (28%), phù (8%) và đặc biệt là sao mạch (chiếm 8%); chúng tôi thấy triệu chứng của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn, mờ nhạt hơn và không thấy các dấu hiệu lâm sàng của viêm gan mạn tính tiến triển tới xơ gan (gan, lách to, cổ chướng, phù v.v…).

 Biểu hiện lâm sàng của nhiễm vi rút viêm gan C mạn tính thường rất sơ sài và không đặc hiệu, 75% - 85% diễn biến mạn tính và 5% - 30% trong số này tiến triển tới xơ gan. Ở trong giai đoạn viêm mạn tính này, đặc điểm chủ yếu là men gan ALT và AST tăng thất thường một hoặc nhiều đợt. Nếu không được phát hiện và theo dõi điều trị, nhiều bệnh nhân chỉ được xác định khi có đầy đủ triệu chứng của một đợt viêm gan cấp hoặc xơ gan giai đoạn mất bù với nhiều triệu chứng lâm sàng rõ rệt hơn [18].

Nhiễm HCV cấp thường không có triệu chứng, 25% đến 35% trường hợp nhiễm HCV đơn thuần có triệu chứng vàng da và toàn thân nhẹ. Các triệu chứng có thể nhẹ hơn hoặc ít gặp hơn ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV do đáp ứng miễn dịch yếu với HCV. Những bệnh nhân có triệu chứng do có đáp ứng miễn dịch mạnh hơn và diễn biến lâm sàng tốt hơn so với những bệnh nhân không có triệu chứng trong giai đoạn nhiễm HCV cấp. Thời gian của giai đoạn nhiễm HCV cấp là 6 tháng đầu tiên tính từ khi bị nhiễm [27].

Như vậy, nếu bệnh nhân đã được chẩn đoán nhiễm HCV, ngoài việc theo dõi phát hiện các triệu chứng lâm sàng thì điều quan trọng là phải tiến hành một cách có hệ thống các thăm dò chức năng và hình ảnh khác để đánh giá đúng mức độ tiến triển và giai đoạn của viêm gan vi rút C mạn tính.

**4. Thay đổi xét nghiệm cận lâm sàng:**

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, không thấy sự thay đổi về xét nghiệm huyết học liên quan tới viêm gan vi rút C mạn tính ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV: 82,41% bệnh nhân có số lượng hồng cầu bình thường và 90,74% bệnh nhân có nồng độ huyết sắc tố bình thường.

Sự thay đổi đối với cả 2 chỉ số ALT và AST, đa số đều tăng mức độ nhẹ và trung bình: tỷ lệ lần lượt là 42,53% - 47,06% và 21,27% - 19%. Tỷ lệ tăng cao và tăng rất cao đều thấp (5,88% và 2,26%). So sánh kết quả trong nghiên cứu này với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư [6] thấy tỷ lệ tăng men gan ở bệnh nhân viêm gan vi rút C mạn tính đồng nhiễm HIV là 64% thì kết quả của chúng tôi cũng tương đương (70,13% có tăng ALT và 68,32% có tăng AST).

Trong giai đoạn nhiễm HCV cấp tính ALT thường tăng, dao động sau đó trở về bình thường đánh dấu mốc hồi phục sau giai đoạn nhiễm cấp. Khoảng 15% đến 45% nhiễm HCV đơn thuần và 11,5% đồng nhiễm HIV/HCV tự khỏi mà không cần điều trị. Rất có khả năng sự loại bỏ HCV ở người nhiễm HIV sẽ bị giảm xuống ở bệnh nhân có số lượng CD4+ thấp, nhất là ở mức < 200 TB/mm3. Những người không loại trừ được HCV trong giai đoạn cấp tính sẽ chuyển sang giai đoạn nhiễm trùng mạn tính. 2/3 bệnh nhân nhiễm trùng mạn tính có biểu hiện tăng ALT dai dẳng hoặc tăng cao từng đợt biểu hiện các đợt viêm gan tiến triển. Do ALT có thể ở mức bình thường từng đợt nên nếu chỉ có ALT bình thường đơn lẻ sẽ không chứng minh được gan có tổn thương hay không. Ngược lại với nhiều bệnh lý gan khác, mức độ tăng của ALT do HCV thường không đi đôi với mức độ tổn thương viêm gan trên sinh thiết gan [27].

Tất cả 226 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được thăm dò hình thái nhu mô gan bằng siêu âm Fibroscan. Kết quả cho thấy: đa số bệnh nhân không xơ gan hoặc xơ gan mức độ nhẹ (15,04% và 42,92%). Số bệnh nhân xơ gan mức độ trung bình là 15,04%; xơ gan nặng là 18,58% và xơ gan mất bù là 8,41%. Đối chiếu với sự thay đổi về chức năng gan và tế bào miễn dịch cũng như đánh giá giai đoạn của nhiễm HCV mạn tính, chúng tôi thấy Fibroscan là một kỹ thuật không xâm nhập có giá trị để đánh giá mức độ tiến triển tới xơ gan cho những bệnh nhân viêm gan mạn tính, trong đó có HCV ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV.

Nhận xét về tình trạng miễn dịch của bệnh nhân thấy đa số bệnh nhân ở tình trạng miễn dịch tốt với số lượng CD4+ > 350 TB/mm3 là 44,09%, nếu tính tổng số bệnh nhân có số lượng CD4+ > 200 TB/mm3 thì tỷ lệ này bằng 71,24%. Số lượng bệnh nhân có CD4+ < 200 TB/mm3 là 28,76% trong đó có tới 9,29% có số lượng CD4+ rất thấp < 50 TB/mm3. Điều này phản ánh được hiệu quả điều trị bằng thuốc kháng vi rút ARV với 95,58% bệnh nhân trong nghiên cứu này đã được điều trị.

Bệnh nhân HIV/AIDS được điều trị HAART sẽ kéo dài tuổi thọ, trong khi đó những hậu quả của bệnh lý gan do HCV lại trở thành nguy cơ đối với bệnh nhân. Nghiên cứu gần đây đã cho thấy rằng HCV là nguyên nhân hàng đầu không phải AIDS gây tử vong ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV do bệnh lý gan giai đoạn cuối. Vì vậy, việc đánh giá về tình trạng đồng nhiễm và quyết định thời điểm thích hợp để điều trị HCV ở bệnh nhân đồng nhiễm có ý nghĩa quan trọng làm giảm nguy cơ tử vong cho bệnh nhân [37].

Các nghiên cứu cũng đã khẳng định rằng bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV tiến triển tới xơ gan cao hơn bệnh nhân viêm gan C thông thường, nhất là những bệnh nhân có số lượng tế bào CD4+ thấp ≤350 TB/mm3. ART có thể làm chậm tiến triển của bệnh gan, vì vậy đối với bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV ngay cả khi CD4+ còn cao cũng cần bắt đầu điều trị bằng ARV [37].

**5. Đáp ứng với điều trị PegIFN/RBV:**

 28/226 bệnh nhân trong nghiên cứu này được điều trị đồng thời HIV và HCV. Phác đồ điều trị viêm gan C gồm: Pegintron (Pegylated interferon alpha 2b x 1,5µg/kg/1 tuần, tiêm dưới da + Ribavirin 1000mg/ngày (cho bệnh nhân nặng > 50kg) và 800mg/ngày (cho bệnh nhân < 50kg). Theo dõi các biểu hiện phản ứng phụ và xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, đo tải lượng HCV sau 4 tuần điều trị.

Sau 4 tuần điều trị, có 11/25 (44%) bệnh nhân có ALT ở mức tăng trung bình và tăng cao trở về mức tăng nhẹ, có 1 bệnh nhân ở mức tăng nhẹ trở về mức bình thường, không có bệnh nhân nào có biểu hiện tăng men gan lên cao hơn mức trước khi điều trị. Đối với AST: có 4/25 (16%) bệnh nhân từ mức tăng nhẹ trở về mức bình thường, 7/25 (28%) bệnh nhân từ mức tăng trung bình giảm xuống ở mức tăng nhẹ, không có bệnh nhân nào có tăng AST so với thời điểm trước điều trị. So sánh sự thay đổi ALT và AST thời điểm trước điều trị và sau điều trị 4 tuần thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Tại thời điểm 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị, 25 bệnh nhân được đo lại tải lượng vi rút HCV thấy: có thêm 8/25 (32,00%) bệnh nhân tải lượng xuống dưới ngưỡng phát hiện, 6/25 (24,00%) bệnh nhân có đáp ứng giảm tải lượng vi rút nhưng vẫn ở trên ngưỡng phát hiện và 3/25 (12%) bệnh nhân không thấy thay đổi. Không có bệnh nhân nào thấy tăng tải lượng HCV trong quá trình điều trị. So sánh sự thay đổi về tải lượng vi rút HCV thời điểm trước và sau điều trị 4 tuần thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. Như vậy, kết quả ban đầu cho thấy HCV có đáp ứng khả quan với điều trị bằng PegIFN/RBV ngay cả khi điều trị đồng thời với ARV. Theo Sajid Ali [29], HCV genotype 2 và 3 HCV thì có đáp ứng với điều trị tốt hơn so với HCV genotype 1. Tỷ lệ có đáp ứng vi rút học bền vững đối với genotype 2 là 65% và với genotype 1 là 30%.

Xét nghiệm huyết học: không thấy sự thay đổi nào về các thông số huyết học như: hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Như vậy, không thấy biểu hiện tác dụng phụ về huyết học của phác đồ thuốc điều trị viêm gan C ở số bệnh nhân được điều trị bằng PegIFN/RBV trong nghiên cứu này.

Nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới đã thấy được các tác dụng phụ về huyết học khi điều trị đồng thời HIV và HCV ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV: thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu [9-10, 16-17, 19, 21, 33].

Những bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy những biểu hiện ở trên có thể do số lượng bệnh nhân còn ít và thời gian theo dõi chưa được dài. Vì vậy cần tiếp tục theo dõi trên số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian dài hơn để có thể có số liệu có giá trị tin cậy cao hơn.

**6. Tác dụng phụ của phác đồ điều trị HCV:**

 Biểu hiện lâm sàng của các tác dụng phụ của phác đồ PegIFN/RBV điều trị cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV hay gặp nhất là triệu chứng sốt (23,08%). Một số biểu hiện khác như mệt mỏi, chán ăn, đau khớp cũng gặp nhưng với tần xuất thấp. Chúng tôi không gặp trường hợp bệnh nhân nào bị viêm gan, thiếu máu.

 Theo dõi diễn biến về men gan ALT và AST tại thời điểm sau khi bắt đầu điều trị 4 tuần, chúng tôi không thấy trường hợp nào có biểu hiện tăng men gan so với thời điểm trước khi điều trị, trái lại, kết quả thể hiện trong bảng 11 với sự diễn biến tốt lên của men gan chứng tỏ sự đáp ứng tốt của HCV với điều trị bằng PegIFN/RBV.

 Nhiều tác giả nghiên cứu về điều trị HCV ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV đều đã đưa ra những khuyến cáo về nguy cơ độc tính đối với gan, khả năng tương tác giữa thuốc ARV và thuốc điều trị HCV [10, 14-15, 17, 19-21, 27]. Do đó, khi điều trị đồng thời cả HIV và HCV, cần chú ý đến tương tác thuốc và độc tính của thuốc để chọn lựa phác đồ điều trị phù hợp đảm bảo hiệu quả điều trị.

**7. Một số hạn chế của nghiên cứu:**

- Thời gian thực hiện ngắn nên chưa theo dõi được bệnh nhân lâu dài, vì vậy các số liệu chỉ là ban đầu, tính đại diện hạn chế.

- Do còn hạn hẹp về kinh phí nên chưa hỗ trợ được nhiều cho bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu, vì vậy số lượng bệnh nhân được điều trị đồng thời cả viêm gan C và HIV còn ít, do đó số liệu về theo dõi đánh giá hiệu quả của điều trị HCV ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV mới chỉ là bước đầu, giá trị và độ tin cậy của các kết quả nghiên cứu cần được tiếp tục chứng minh trong các nghiên cứu tiếp tục trong tương lai.

- Một số xét nghiệm kỹ thuật cao còn đắt, chưa được hỗ trợ bởi các chương trình dự án nên nhiều bệnh nhân chưa thể tự chi trả, vì vậy một số chỉ số xét nghiệm còn chưa đồng bộ (ví dụ như xét nghiệm đo tải lượng vi rút viêm gan C – HCV RNA).

**CHƯƠNG V.** **KẾT LUẬN**

1. Kiểu gen của HCV trong nghiên cứu này chủ yếu là genotype 1 (58,73%), tiếp đến là genotype 6 (34,92%). Ít gặp genotype 2 và 3.
2. Triệu chứng lâm sàng của đồng nhiễm HIV/HCV nghèo nàn, không đặc hiệu với biểu hiện chính là chán ăn (16,81%) và mệt mỏi (10,62%). Các triệu chứng khác gặp với tỷ lệ thấp.
3. Thay đổi xét nghiệm cận lâm sàng:

- Men gan ALT và AST chủ yếu tăng nhẹ hoặc trung bình (29,86%/42,53% và 47,06%/19,00%).

- Fibroscan thấy đa số bệnh nhân xơ gan nhẹ (42,92%) hoặc không xơ gan (15,04%).

- Tình trạng miễn dịch tương đối tốt với tổng số trường hợp có số lượng CD4+ > 200 TB/mm3 là 71,24%.

1. Điều trị bằng PegIFN/RBV:

- Không thấy sự thay đổi về xét nghiệm huyết học tại thời điểm sau 4 tuần điều trị.

- Các triệu chứng tác dụng phụ của thuốc gồm: sốt, chán ăn, mệt mỏi và đau khớp.

- Diễn biến về men gan ALT và AST đều tốt lên sau 4 tuần điều trị, không có bệnh nhân nào có biểu hiện tăng men gan trong quá trình điều trị.

- Có 32% đáp ứng rất tốt về vi rút sau 4 tuần điều trị (tải lượng vi rút dưới ngưỡng phát hiện), 24% có giảm tải lượng vi rút và không có trường hợp nào tăng sau 4 tuần điều trị.

# KIẾN NGHỊ VÀ ĐỀ XUẤT

1. Trên cơ sở kết quả ban đầu của nghiên cứu này, cần tiếp tục đầu tư kinh phí để thực hiện các nghiên cứu tiếp theo với thời gian dài hơn, nhiều bệnh nhân tham gia nghiên cứu hơn, các xét nghiệm kỹ thuật cao chuyên sâu được làm nhiều hơn và đồng bộ hơn để làm tăng độ tin cậy và giá trị của kết quả nghiên cứu.
2. Cần hỗ trợ kinh phí cho bệnh nhân tham gia nghiên cứu để những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn điều trị có thể tiếp cận sớm hơn với điều trị đồng thời cả HIV và HCV khi bị đồng nhiễm cả 2 loại vi rút này.
3. Xây dựng hướng dẫn phác đồ điều trị HCV chuẩn để điều trị cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV, triển khai thực hiện tại các cơ sở nhằm làm giảm nguy cơ tử vong do các bệnh lý gan do HCV gây ra.

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Hồ Tấn Đạt, Phạm Thị Thu Thủy và cs, *Kiểu gen của siêu vi viêm gan C ở Việt Nam.* Y Học thành phố Hồ Chí Minh, 2006. **Tập 10 số 1**: p. p28-34.

2. Nguyễn Tiến Hòa, *Tình trạng nhiễm HIV, HBV, HCV và yếu tố liên quan ở một số nhóm nguy cơ cao tại Hà nội, 2008-2010.* Luận án Tiến sĩ Y học, 2012.

3. Khưu Văn Nghĩa, *Thất bại trong điều trị viêm gan C không do biến đổi kiểu gen HCV trên người nghiện trích ma túy đồng nhiễm HIV.* Dịch theo bài: HIV treatment failure not due to change in HCV genotype in HIV-positive IDUs; của Chris Gadd đăng trên mạng aidsmap.com 12/09/2005, 2005.

4. Cao Minh Nga, Nguyễn Ngọc Lan, Cao Mỹ Hà, *Tình hình nhiễm HCV, HBV, HIV và lao trên các đối tượng nghiện ma tuý.* Y Học thành phố Hồ Chí Minh, 2009.

5. Phan Vĩnh Thọ và cs, *Đồng nhiễm HBV, HCV ở bệnh nhân nhiễm HIV tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP HCM.* Y Học thành phố Hồ Chí Minh, 2009.

6. Nguyễn Kim Thư, Kanxay Vernavong, Bùi Vũ Huy, *Lâm sàng đồng nhiễm HIV với viêm gan vi rút B, C.* Y học thực hành, 2011.

TIẾNG ANH

7. AIDSinfo, *Considerations for Antiretroviral Use in Patients with HIV/HCV Coinfection* <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>, 2012. **- Last updated:3/27/2012 -**

8. Ali S, et al., *Frequency distribution of HCV genotypes among chronic hepatitis C patients of Khyber Pakhtunkhwa.* Virology journal, 2011. **8**: p. 193.

9. Annie Luetkemeyer, *Hepatitis C and HIV Coinfection.* HIV InSite Knowledge Base Chapter, 2012.

10. Avidan NU, et al., *Hepatitis C Viral Kinetics During Treatment With Peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV Coinfected Patients as a Function of Baseline CD4+ T-Cell Counts.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **52(4)**: p. 452-458.

11. Bräu N, et al., *Prevalence of hepatitis C and coinfection with HIV among United States veterans in the New York City metropolitan area.* Infectious Disease Section. **Bronx, New York 10468, USA**.

12. Dat H.T, et al., *Prevelence of HCV genotype in Vietnamese patients at Medic Medical center.* APASL Taipero, 2012: p. 12-27.

13. Devi KhS, et al., *Coinfection by human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus in injecting drug users.* J Indian Med Assoc, 2009. **107(3)**: p. 146-7.

14. Divisions of HIV/AIDS Prevention, *HIV and Viral Hepatitis.* National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, 2011. **Last Modified: November 17, 2011**.

15. Douglas G. Fish, *HIV and Hepatitis C Co-infection: Guideline and Commentary.* Disclosures, 2011.

16. Eva A. Operskalski, Andrea Kovacs, *HIV/HCV Co-infection: Pathogenesis, Clinical Complications, Treatment, and New Therapeutic Technologies.* Curr HIV/AIDS Rep 2011. **8(1)**: p. 12–22.

17. Ghany MG, et al., *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update.* Hepatology, 2009. **49(4)**: p. 1335-1374.

18. J. Rasenack, *Viral Hepatitis Diagnostics.* 2012.

19. John G. Bartlett, Clifford H, *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Considerations for Antiretroviral Use in Patients with Coinfections HIV/Hepatitis C Virus (HCV) Coinfection.* <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> 2012. **Last updated:3/27/2012**.

20. Labarga P, et al., *Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients.* J Infect Dis, 2007. **196(5)**: p. 670-676.

21. Lacombe K, Rockstroh J, *HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges.* Gut, 2012. **61 Suppl 1**: p. i47-i58.

22. Liu JY, et al., *Extremely high prevalence and genetic diversity of hepatitis C virus infection among HIV-infected injection drug users in Taiwan.* Department of Medicine, E-Da Hospital/I-Shou University, Kaohsiung, Taiwan.

23. Liz Highleyman, *HIV/HCV Coinfection.* AIDS 2012: HIV/HCV Coinfected People at Greater Risk for Liver Decompensation, 2012(the XIX International AIDS Conference (AIDS 2012) in Washington, DC).

24. Loannou GN, et al., *The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with HIV infection.* Hepatology, 2012. **hep.25800( Apr 24)**: p. 10.1002.

25. Mark Cichocki, *Hepatitis C and HIV Coinfection: The Problems With Hepatitis C and HIV Coinfection.* About.com/Medical Review Board, 2009.

26. Mohammadi M, et al., *Survey of both hepatitis B virus (HBsAg) and hepatitis C virus (HCV-Ab) coinfection among HIV positive patients.* Virol J, 2009. **6**: p. 202.

27. New York State Department of Health AIDS Institute, *Hepatitis C Virus: Guideline for Care.* HIV Clinical Guidelines Program, 2010.

28. Perz JFFL, et al., *Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection.* 42nd Annual Meeting of the Infectious Disease Soceity of America; Boston, MA, USA 2004. **Sept 30–Oct 3**.

29. Sajid Ali, et al., *Frequency distribution of HCV genotypes among chronic hepatitis C patients of Khyber Pakhtunkhwa.* Virology Journal 2011. **8**: p. 193.

30. Samimi-Rad K, et al., *Molecular epidemiology of hepatitis C virus among injection drug users in Iran: a slight change in prevalence of HCV genotypes over time.* Department of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, (ksamimirad@sina.tums.ac.ir).

31. SeyedAlinaghi S, et al., *Hepatitis-C and hepatitis-B co-infections in patients with human immunodeficiency virus in Tehran, Iran.* Acta Med Iran, 2011. **49(4)**: p. 252-7.

32. Sharma S, et al., *Opportunistic infections in relation to CD4 level among HIV seropositive patients from central Nepal.* Nepal Med Coll J, 2010. **12(1)**: p. 1-4.

33. Sheng WH, et al., *Differential clinical and virologic impact of hepatitis B virus genotypes B and C on HIV-coinfected patients receiving lamivudine-containing highly active antiretroviral therapy.* Clin Infect Dis, 2012. **54(4)**: p. 548-55.

34. Soriano V, et al., *Care of patients coinfected with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel.* AIDS, 2007. **21(9)**: p. 1073-1089.

35. Tan SL, *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology.* Horizon Bioscience, 2006(Norfolk (UK)).

36. Tuma P, et al., *Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy.* Antivir Ther, 2010. **15(6)**: p. 881-6.

37. Thomas DL, Astemborski J, et al., *The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors.* JAMA, 2000. **284(4)**: p. 450-6.

38. Van H.Pham, Ling Lu, et al., *Very High prevalence of hepatitis virus genotype 6 variants in Southern Viet nam: large – Scale Survay Based on Sequence Determintaion.* Jpn Trop infect Dis, 2011. **64**: p. 537-539.

39. Vispo E, et al., *Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir.* Antivir Ther, 2008. **13(3)**: p. 429-437.

40. Zeuzem S, et al., *Telaprevir for retreatment of HCV infection.* N Engl J Med., 2011. **364(25)** p. 2417-28.

41. Zhou J, et al., *Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database.* J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22(9)**: p. 1510-8.