

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

PHẠM THỊ THU THỦY

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA HAI
PHÁC ĐỒ PEGINTERFERON ALFA-2a KẾT HỢP
RIBAVIRIN VÀ PEGINTERFERON ALFA-2b KẾT
HỢP RIBAVIRIN TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN
VIÊM GAN VIRUS C MẠN TÍNH**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI-NĂM 2012

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

PHẠM THỊ THU THỦY

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA HAI PHÁC
ĐỒ PEGINTERFERON ALFA-2a KẾT HỢP
RIBAVIRIN VÀ PEGINTERFERON ALFA-2b KẾT
HỢP RIBAVIRIN TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN
VIÊM GAN VIRUS C MẠN TÍNH**

Chuyên ngành : Nội tiêu hóa

Mã số: 62.72.20.01

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1.GS.TS. HÀ VĂN MẠO

2.PGS.TS. TRẦN VIỆT TÚ

HÀ NỘI-NĂM 2012

LỜI CAM ĐOAN

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

Tác giả luận án

Phạm Thị Thu Thủy

LỜI CẢM ƠN

Tôi bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới Ban Giám đốc, Phòng Sau đại học, Hệ Sau đại học Học viện Quân y, Ban Giám đốc Bệnh viện 103, Ban Giám đốc Trung Tâm Y Khoa Medic TP HCM, Bác sĩ giám đốc Phan Thanh Hải đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và bảo vệ luận án.

Tôi xin cảm ơn sự giúp đỡ nhiệt tình của tập thể Bộ môn –Khoa tiêu hóa A1, Bệnh viện 103, Khoa Gan, Trung Tâm Y Khoa Medic TP Hồ Chí Minh.

Đặc biệt, tôi bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới GS.TS. Hà Văn Mạo và PGS.TS. Trần Việt Tú –hai người thầy đã hết lòng giúp đỡ tôi suốt những năm tháng qua từ khi xây dựng đề cương đến khi hoàn thiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn các bạn đồng nghiệp đã cung cấp tài liệu, đóng góp ý kiến cho việc hoàn thiện nghiên cứu này.

Tôi xin cảm ơn tất cả những người bệnh đã đồng ý tham gia nghiên cứu này. Những người bệnh vừa là đối tượng, mục tiêu và là động lực cho mọi nghiên cứu của y học.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới gia đình, người thân và bạn bè đã luôn dành cho tôi sự động viên và giúp đỡ trong quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu.

Hà Nội, tháng 06 năm 2012

Phạm Thị Thu Thủy

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Lời cảm ơn	
Mục lục	
Danh mục chữ viết tắt trong luận án	
Danh mục các bảng	
Danh mục các biểu đồ	
Danh mục các hình	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Cấu trúc virus viêm gan C và các vùng dịch tễ lưu hành	3
1.1.1. Cấu tạo bộ gen của virus viêm gan C và chức năng của các protein	3
1.1.2. Cấu trúc của các thành phần của virus	5
1.1.3. Chu trình nhân lên của virus viêm gan C	5
1.1.4. Sự lưu hành HCV trong cộng đồng chung và ở các nhóm nguy cơ	7
1.1.5. Sự lây truyền HCV	8
1.2. Diễn tiến tự nhiên và chẩn đoán bệnh viêm gan virus C	8
1.2.1. Diễn tiến tự nhiên của viêm gan virus C	8
1.2.2. Chẩn đoán	12
1.3. Điều trị viêm gan C	19
1.3.1. Interferon	19
1.3.2. Peginterferon	21
1.3.3. Ribavirin.....	26

1.3.4. Chỉ định điều trị IFN	28
1.3.5. Đánh giá trước điều trị	29
1.3.6. Chống chỉ định và tác dụng không mong muốn	30
1.3.7. Yếu tố liên quan hiệu quả điều trị	32
1.3.8. Ích lợi của điều trị	36
1.3.9. Các thuốc mới đang phát triển	37
1.4. Điểm qua các công trình đã công bố trong và ngoài nước	37
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu.	39
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.	39
2.1.2 . Tiêu chuẩn loại trừ.	39
2.2. Phương pháp nghiên cứu	40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.	40
2.2.2. Vật liệu nghiên cứu.	43
2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu.	49
2.3. Các chỉ tiêu đánh giá	53
2.3.1. Chỉ tiêu trước điều trị	53
2.3.2. Chỉ tiêu trong điều trị	54
2.3.3. Các chỉ tiêu theo dõi mức độ tiến triển trong các giai đoạn điều trị	54
2.3.4. Chỉ tiêu đánh giá sau điều trị và theo dõi	55
2.3.5. Chỉ tiêu đáp ứng lâm sàng	55
2.3.6. Giảm liều hay ngưng điều trị vì tác dụng không mong muốn	55
2.3.7. Chỉ tiêu theo dõi sau khi ngừng điều trị	57
2.4. Thu thập và phân tích số liệu	58
2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu	58
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.	60
3.1.1. Đặc điểm tuổi và giới.	60
3.1.2. Nghề nghiệp.	63
3.1.3 . Tiền sử bản thân và gia đình	64
3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị ...	66
3.2.1. Triệu chứng lâm sàng	66
3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng	67
3.3. Kết quả điều trị bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính bằng Peginterferon kết hợp Ribavirin	74
3.3.1. Kết quả	74
3.3.2. Khảo sát yếu tố ảnh hưởng đáp ứng virus	79
3.4. Tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị	89
Chương 4: BÀN LUẬN	92
4.1. Đặc điểm về tuổi, giới, nghề nghiệp, tiền sử bản thân và gia đình của nhóm nghiên cứu	92
4.1.1. Đặc điểm về tuổi	92
4.1.2. Đặc điểm về giới	92
4.1.3. Đặc điểm về nghề nghiệp	93
4.1.4. Tiền sử về bản thân và gia đình	93
4.1.5. Yếu tố liên quan	94
4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của 2 nhóm bệnh nhân trước điều trị	95
4.2.1. Đặc điểm lâm sàng	95
4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng	96
4.3. Kết quả điều trị bệnh nhân viêm gan C mạn bằng Peginterferon alfa-2a kết hợp Ribavirin và Peginterferon alfa-2b kết hợp Ribavirin	99

4.3.1. Đáp ứng sinh hóa theo thời gian điều trị	99
4.3.2. Đáp ứng virus trong thời gian điều trị	100
4.3.3. Thay đổi FibroScan trong điều trị	102
4.3.4. Thay đổi triệu chứng lâm sàng sau điều trị	103
4.4. Tác dụng không mong muốn của thuốc	103
4.4.1. Các tác dụng không mong muốn thường gặp	103
4.4.2. Các tác dụng không mong muốn quan trọng	105
4.5. Các yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị	108
4.5.1. Yếu tố thuộc về virus	108
4.5.2. Yếu tố thuộc về người bệnh	110
4.5.3. Yếu tố tiên đoán SVR trong quá trình điều trị: đáp ứng virus nhẹ (RVR), đáp ứng virus sớm (EVR)	113
KẾT LUẬN	118
KIẾN NGHỊ	
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC 1. Danh sách bệnh nhân nghiên cứu	
PHỤ LỤC 2. Mẫu bệnh án nghiên cứu	

CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN:

Tiếng Việt:

BC	: Bạch cầu
BN	: Bệnh nhân
BT	: Bình thường
HC	: Hồng cầu
Hb	: Huyết sắc tố
TC	: Tiểu cầu
(+)	: Dương tính
(-)	: Âm tính
TB	: Trung bình

Tiếng Anh:

AFP	: Alpha foetoprotein
ALT	: Alanin Amino Transferase
ANA	: Anti nuclei antibody (kháng thể kháng nhân)
AST	: Aspartate Amino Transferase
AUC	: Area under the curve (diện tích dưới đường cong)
AUG	: Adenosine Urasine Guanine
b. DNA	: Branched Deoxyribonucleic acid
BMI	: Body mass index (chỉ số khối cơ thể)
C _{max}	: Maximum serum concentration (nồng độ tối đa trong huyết thanh)
DNA	: Deoxy ribonucleic acid
EVR	: Early virologic response (đáp ứng virus sớm)
ER	: Endoplasmic reticulum (lưới nội bào)
EOT	: End of treatment (cuối điều trị)
HCC	: Hepatocellular carcinoma (ung thư biểu mô tế bào gan)
HBV	: Hepatitis B virus (virus viêm gan B)

HCV	: Hepatitis C virus (virus viêm gan C)
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (virus suy giảm miễn dịch người)
IFN	: Interferon
IRES	: Internal ribosome entry site (vị trí đi vào ribosom nội tại)
N	: Neutrophil (bạch cầu đa nhân trung tính)
NTRs	: Non-translated regions (vùng không mã hóa)
ORF	: Open reading frame (khung đọc mở)
PCR	: Polymerase Chain Reaction
Peg-IFN	: Pegylated interferon
RBV	: Ribavirin
RdRp	: RNA-dependent RNA polymerase (RNA phụ thuộc RNA Polymerase)
RNA	: Ribonucleic Acid
RVR	: Rapid virologic response (đáp ứng virus nhanh)
SPSS	: Statistical Package Social Sciences
SVR	: Sustained virologic response (đáp ứng virus bền vững)
TMA	: Transcription- mediated amplification (khuếch đại qua trung gian sao mã)
UTR	: Untranslated region (vùng không dịch mã)