

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

TRẦN BẢO NGHI

**NGHIÊN CỨU XƠ HÓA GAN
Ở BỆNH NHÂN BỆNH GAN MẠN
BẰNG ĐO ĐÀN HỒI GAN THOÁNG QUA
ĐỐI CHIẾU VỚI MÔ BỆNH HỌC**

Chuyên ngành : Nội Tiêu Hóa

Mã số : 62 72 01 43

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Huế - 2016

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC HUẾ - TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

Người hướng dẫn khoa học:

GS. TS HOÀNG TRỌNG THẮNG

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế, số 3 Lê Lợi, TP. Huế, vào ngày ... tháng ... năm 2016

Có thể tìm hiểu luận án tại:

Thư viện Quốc gia Việt Nam

Trung tâm học liệu - Đại học Huế

Thư viện trường Đại học Y Dược Huế

MỞ ĐẦU

Các bệnh gan mạn tính luôn có diễn tiến liên tục sự phá hủy và hồi phục chủ mô gan, cuối cùng, dẫn đến xơ hóa gan và xơ gan, là nguyên nhân chính gây tử vong ở nhiều nước trên thế giới.

Bệnh gan mạn tính bao gồm một số các bệnh cảnh lâm sàng có bệnh nguyên khác nhau, trong đó, nguyên nhân do virus viêm gan B, virus viêm gan C và viêm gan do rượu đóng vai trò quan trọng. Trên toàn thế giới, có khoảng 400 triệu người nhiễm HBV. Đa số người nhiễm HBV mạn tính thuộc các nước Châu Á, Châu Phi và Địa Trung Hải.

Các nhà lâm sàng giờ xem xơ hóa gan với cái nhìn mới. Trước đây, xơ hóa gan được cho là một quá trình không thể đảo ngược do các tế bào chủ mô gan bình thường được thay thế bởi các tổ chức mô giàu Collagen; Ngày nay, nhờ những tiến bộ trong hiểu biết về xơ hóa gan mức độ phân tử trong hai thập niên qua cho phép mở ra hướng điều trị kháng xơ hóa, tiến trình xơ hóa gan có khả năng ngừng hoặc hồi phục nếu được điều trị thích hợp.

Trước thực tế này, việc xác định mức độ xơ hóa gan sớm và chính xác đóng vai trò quan trọng trong quá trình theo dõi bệnh nhân bệnh gan mạn tính. Cho đến nay, để phát hiện sớm xơ hóa gan cần phải sinh thiết gan, nó được xem là “tiêu chuẩn vàng” trong chẩn đoán giai đoạn xơ hóa gan. Sinh thiết gan là một kỹ thuật xâm lấn nên cả bệnh nhân và bác sĩ đều ngại thực hiện.

Trong số các phương pháp không xâm lấn đang được quan tâm hiện nay, đo độ đàn hồi gan thoáng qua (FibroScan®) là một kỹ thuật có nhiều hứa hẹn. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để khảo sát tính khả thi và tính chính xác của phương pháp này trong đánh giá mức độ xơ hóa gan.

Đo độ đàn hồi gan thoáng qua là phương pháp mới - không xâm lấn, nhanh chóng, dễ thực hiện và có thể lặp lại - cho phép đánh giá mức độ xơ hóa gan. Dựa vào các chỉ số đo độ đàn hồi gan nhằm chẩn đoán mức độ xơ hóa gan, từ đó đưa ra phương án điều trị chính xác và dự phòng thích hợp. Theo dõi và tiên lượng mức độ xơ hóa gan trong bệnh lý bệnh gan mạn tính.

Vì lý do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu xơ hóa gan ở bệnh nhân bệnh gan mạn bằng đo đàn hồi gan thoáng qua đối chiếu với mô bệnh học”** với những mục tiêu sau:

1. Xác định giá trị ngưỡng, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính của đo đàn hồi gan thoáng qua đối chiếu với mô bệnh học ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính.
2. Đánh giá mối tương quan của đo đàn hồi gan thoáng qua theo các mức độ xơ hóa của gan với một số chỉ số huyết học và hóa sinh ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

- **Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của luận án**

+ **Ý nghĩa khoa học**

Đo độ đàn hồi gan là phương pháp mới - không xâm lấn, nhanh chóng, dễ thực hiện và có thể lặp lại - cho phép đánh giá mức độ xơ hóa gan. Sử dụng các chỉ số để đo độ đàn hồi gan bằng siêu âm định lượng trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan là phương pháp khoa học khách quan, không phụ thuộc vào tính chủ quan của người thực hiện cũng như đối tượng nghiên cứu nhưng lại cho ra giá trị chính xác. Dựa vào các chỉ số đo độ đàn hồi gan nhằm chẩn đoán mức độ xơ hóa gan.

+ **Ý nghĩa thực tiễn**

Xác định giá trị ngưỡng để chẩn đoán các mức độ xơ hoá gan bằng phương pháp đo độ đàn hồi gan. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của phương pháp đo độ đàn hồi gan trong đánh giá mức độ xơ hóa gan so với sinh thiết gan. Theo dõi và tiên lượng mức độ xơ hóa gan trong bệnh gan mạn.

- **Đóng góp mới của luận án**

Luận án là một trong số ít đề tài nghiên cứu về đánh giá xơ hóa gan đề cập đến ở Việt Nam. Luận án đã có đóng góp lớn cho chuyên ngành nội tiêu hóa, đặc biệt trong lĩnh vực chẩn đoán mức độ xơ hóa gan ở những bệnh nhân bệnh gan mạn tính, nhằm có hướng điều trị kịp thời cho bệnh nhân.

- **Cấu trúc luận án**

Gồm 123 trang: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 34 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 23 trang, kết quả nghiên cứu 26 trang, bàn luận 35 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 39 bảng, 14 hình, 17 biểu đồ, có 124 tài liệu tham khảo: 27 tài liệu tiếng Việt, 96 tài liệu tiếng Anh 1 tài liệu tiếng Pháp.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. BỆNH GAN MẠN TÍNH

1.1.1 Định nghĩa

Bệnh gan mạn tính (Chronic liver disease) được định nghĩa là bệnh cảnh có bằng chứng rối loạn chức năng gan liên tục cả về lâm sàng và sinh hóa kéo dài hơn 6 tháng.

1.1.2 Dịch tễ học

Việt Nam là nước thuộc khu vực Đông Nam Á, nơi có tỷ lệ viêm gan virus B và C cao. Có tới 8,4 triệu người (10,7%) nhiễm HBV mạn tính ở nước ta, tần suất này thay đổi tùy theo yếu tố nguy cơ kèm theo, khá cao ở người tiêm chích ma túy và người nhiễm HIV, nhóm dùng ma túy tiêm chích cao hơn (17,4%), nhóm chạy thận nhân tạo là 14,3%, nhóm nguy cơ thấp là 9,4%. Mặt khác, tình hình lạm dụng rượu ngày càng phổ biến và bệnh nhân nhập viện vì bệnh gan do rượu ngày càng tăng.

Trong một điều tra của Lavanchy, tần suất nhiễm virus viêm gan C trên toàn cầu khoảng 2,35%, ảnh hưởng đến 160 triệu người viêm gan virus C mạn tính. Giữa các nước Đông Á, tỉ lệ lưu hành của HCV trong cộng đồng có sự thay đổi khác nhau, khoảng 0,5% tại Singapore và Hong Kong, khoảng 6% tại Việt Nam và Thái Lan, và vượt quá 10% tại Myanma, tỷ lệ tại Trung Quốc khoảng 2-3% (khoảng 30 triệu người).

1.1.3 Nguyên nhân bệnh gan mạn tính

Việt Nam là một nước thuộc khu vực Đông Nam Á, nơi có tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B và C cao. Những nhóm nguyên nhân chính gây bệnh bệnh gan mạn: Virus, độc chất và thuốc, chuyển hóa, bệnh tự miễn và nguyên nhân khác.

1.1.4 Sinh lý bệnh của xơ hóa gan và xơ gan

Xơ hóa gan là hậu quả của đáp ứng làm lành tổn thương gan trước những tổn thương lặp đi lặp lại liên tục.

1.1.4.1 Cấu trúc gan bình thường

Bình thường, các tế bào gan được bao phủ bởi lớp nội mô có các khe. Tế bào Kupffer - còn gọi là đại thực bào - nằm trong lòng

xoang, sát thành lớp nội mô. Hoạt hóa tế bào sao có thể làm tích tụ chất nền ngoại bào (ECM)

1.1.4.2 Thay đổi cấu trúc gan khi bị tổn thương

Thâm nhiễm tế bào lympho viêm vào chủ mô gan. Một số tế bào gan chết theo chương trình. Tế bào Kupffer được hoạt hóa. Phóng thích hóa chất trung gian tạo sợi.

Tăng sinh tế bào sao lên nhiều lần và được bao quanh một lượng lớn chất nền protein ngoại bào.

1.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN

Đánh giá mức độ xơ hóa gan có nhiều ý nghĩa to lớn, nó không những chẩn đoán giai đoạn xơ hóa gan, mà còn đưa ra phương án điều trị chính xác, theo dõi và tiên lượng trong bệnh lý bệnh gan mạn tính.

1.2.1. Đánh giá xơ hóa gan xâm lấn - mô bệnh học

Dù đã được áp dụng từ hơn 115 năm nay, nhưng sinh thiết gan hiện nay vẫn được xem là “tiêu chuẩn vàng” trong đánh giá mô học gan, mức độ bệnh, nguyên nhân và xơ hóa gan.

Các hệ thống thang điểm chính đánh giá tổn thương mô học của gan được biết đến nhiều nhất hiện nay: Thang điểm HAI-Knodell, HAI Ishak-Knodell (HAI-Knodell cải biên), và hệ thống điểm Metavir.

1.2.2. Các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm lấn

1.2.2.1. Các xét nghiệm huyết thanh đánh giá xơ hóa gan

Những dấu ấn huyết thanh ngày càng đề cập đến việc đo lường một hoặc nhiều phân tử trong máu hoặc trong mẫu huyết thanh như là một chất đại diện xơ hóa trong gan.

1.2.2.2 Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh đánh giá xơ hóa gan

Trong khi vẫn chưa có những đánh giá lâm sàng và các dấu ấn sinh hóa chính xác hơn trong chẩn đoán xơ hóa, sự phát triển nhanh chóng kỹ thuật hình ảnh có thể là cách tiếp cận không xâm lấn mới trong bệnh gan mạn tính.

Siêu âm: Là kỹ thuật dễ thực hiện, không xâm lấn. Siêu âm B mode cho phép nhìn thấy lá gan rất rõ về hình thể, cấu trúc đường mật, mạch máu. CTscan, MRI: Những kỹ thuật này cho thấy hình ảnh của

gan và các cấu trúc lân cận. Những dấu hiệu chủ yếu (lách to, thùy đuôi lớn, giãn lớn tĩnh mạch) có thể giúp chẩn đoán tăng áp lực tĩnh mạch cửa với độ đặc hiệu cao, đặc biệt ở bệnh nhân có bệnh gan biết trước.

- **Các phương pháp đo độ đàn hồi gan:** (xem phần 1.2.2.3)

1.2.2.3. *Đo độ đàn hồi gan thoáng qua (Transient elastography)*

- **Phân loại đo độ đàn hồi gan:**

Ngoài MRE, siêu âm có nhiều cách tạo hình biến dạng mô, hiện có các máy siêu âm để phân tích định tính và định lượng biến dạng mô và độ đàn hồi. Phân làm 2 loại chính: tĩnh và động.

- **Chỉ định FibroScan:** chỉ định tốt trong các bệnh lý sau.

Xác định mức độ xơ hóa gan, trong bệnh lý chủ mô gan mạn tính do viêm gan virus: đặc biệt là viêm gan virus B và C. Viêm gan do rượu. Gan thoái hóa mỡ. Theo dõi diễn biến phục hồi của bệnh lý gan nhằm xác định mức độ xơ hóa gan, điều này rất hữu ích cho các nhà lâm sàng trong chẩn đoán cũng như trong điều trị và theo dõi điều trị.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Từ tháng 7 năm 2007 đến tháng 9 năm 2013, chúng tôi nghiên cứu trên 92 bệnh nhân bệnh gan mạn tính.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên được chẩn đoán BGMT bằng giải phẫu bệnh do 1 hay nhiều nguyên nhân trong 4 nhóm nguyên nhân chính sau: virus viêm gan B, virus viêm gan C, rượu, và không rõ nguyên nhân.

2.1.1.1. Chẩn đoán bệnh gan mạn

Thâm nhiễm tế bào viêm mạn: trên kết quả giải phẫu bệnh có bạch cầu đơn nhân với chủ yếu là lympho bào ở khoảng cửa, có thể có xơ hóa gan.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán nguyên nhân

2.1.1.3. *Tiêu chuẩn chẩn đoán mô bệnh học:* theo Metavir.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Rối loạn đông máu nặng: thời gian prothrombin kéo dài ($\geq 3-5$ giây so với chứng); INR $> 1,5$; tiểu cầu $< 50.000/mm^3$.

- Xơ gan mật bù khi có biến chứng của tăng áp TM cửa như báng bụng, giãn TM thực quản, bệnh não gan, hội chứng gan thận.

- Có bệnh khác gây giảm tiêu cầu, sung huyết gan do bệnh lý tim mạch hay phổi nặng. Béo phì (BMI ≥ 25).

- Mẫu sinh thiết gan không đạt chuẩn để xác định mô bệnh học: < 6 khoảng cửa hoặc chiều dài < 1,5cm).

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

- Mô tả cắt ngang.

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 7/2007 đến tháng 9/2013.

2.2.2. Tính cỡ mẫu

Từ các nghiên cứu nước ngoài, kỹ thuật đo độ đàn hồi gan thoáng qua này có độ đặc hiệu (psp) đáng kể, với xơ hóa nặng và xơ gan từ 85%-95%. Sai số của độ đặc hiệu dao động trên dưới 5% ($w = 0,05$). Tính được $n = 91,2$. Chúng tôi sẽ tiến hành chọn mẫu ít nhất là 92 bệnh nhân.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

2.2.3.1. *Tuổi và phân nhóm tuổi*

2.2.3.2. *Giới:*

2.2.3.3. *Tiền sử:*

2.2.3.4. *Triệu chứng cơ năng:*

2.2.3.4. *Triệu chứng thực thể:*

2.2.3.5. *BMI*

2.2.3.6. *Xét nghiệm huyết học, hóa sinh gan mật*

2.2.3.7. *Siêu âm bụng*

2.2.3.8. *Độ đàn hồi gan thoáng qua:* Đơn vị tính là kiloPascal (kPa).

2.2.3.9. *Mẫu sinh thiết*

2.2.3.10. *Biến chứng sinh thiết*

Các biến chứng như là đau, xuất huyết nội, nhiễm trùng... và cách xử trí các biến chứng và kết quả.

2.2.3.11. *Chẩn đoán nguyên nhân*

Chia làm 7 nhóm: do virus viêm gan B, virus viêm gan C, rượu, virus viêm gan B + virus viêm gan C, virus viêm gan B + rượu, virus viêm gan C + rượu, và không rõ nguyên nhân.

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.4.1. *Chuẩn bị bệnh nhân*

Các bệnh nhân trong diện nghiên cứu đều được hỏi kỹ về bệnh sử, khám lâm sàng và làm các xét nghiệm theo phiếu ghi nhận thông tin bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ:

2.2.4.2. *Thực hiện các xét nghiệm*

Tiến hành định lượng một số xét nghiệm máu trong nghiên cứu theo đúng nguyên tắc và kỹ thuật xét nghiệm.

2.2.4.3. Thực hiện kỹ thuật FibroScan

Tất cả các bệnh nhân được đo độ đàn hồi gan thoáng qua tại Trung tâm Chẩn Đoán Y khoa (Medic) Tp.HCM bằng máy FibroScan 502 với đầu dò M của hãng Echosen của Pháp. Quá trình này được thực hiện ít nhất 2 giờ sau khi ăn.

2.2.4.4. Sinh thiết gan

Tất cả các bệnh nhân trong diện nghiên cứu sẽ được sinh thiết gan qua da tại phòng siêu âm dưới hướng dẫn của siêu âm 2D. Sinh thiết gan được chính tác giả nghiên cứu và bác sĩ khoa Tiêu hóa thực hiện, kết quả mô bệnh học được đọc tại khoa Giải Phẫu bệnh Đại học Y-Dược Tp.HCM.

Mẫu mô gan được ngâm vào lọ chứa dung dịch formol 10% và gửi đến khoa Giải Phẫu Bệnh bệnh viện Đại học Y-Dược Tp.HCM trong vòng 24 giờ. Mẫu mô gan được đúc trong paraffin, và 16 giờ sau nhuộm Hematoxylin Eosin thường quy và nhuộm thêm bằng phương pháp hóa mô miễn dịch (IHC) với dấu ấn Vimentin và Trichrome giúp quan sát rõ hơn mô liên kết collagen và phân biệt mô liên kết với cơ trơn tốt hơn.

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý số liệu theo chương trình SPSS 14.0.

Đánh giá: $p > 0,05$: Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê; $p < 0,05$: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê; $p < 0,01$: Sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê; $p < 0,001$: Sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê rất lớn.

So sánh trung bình hai tổng thể và suy đoán thống kê bằng cách sử dụng T-test trên chương trình SPSS 14.0.

Nếu muốn so sánh trị trung bình của một tổng thể với một giá trị cụ thể nào đó, ta thực hiện phép kiểm định giả thuyết về trung bình của tổng thể. SPSS sử dụng lệnh One-Sample T-Test.

Nếu muốn so sánh hai trị trung bình của hai nhóm tổng thể riêng biệt, ta thực hiện phép kiểm định giả thuyết về sự bằng nhau của 2 trung bình tổng thể dựa trên hai mẫu độc lập rút từ hai tổng thể này. SPSS sử dụng lệnh Independent-Sample T-Test.

Nếu muốn so sánh hai trị trung bình của hai nhóm tổng thể riêng biệt có đặc điểm là mỗi phần tử quan sát trong tổng thể này có sự tương đồng theo cặp với 1 phần tử ở tổng thể bên kia, ta thực hiện phép kiểm định giả thuyết về sự bằng nhau của 2 trung bình tổng thể dựa trên dữ liệu mẫu rút từ hai tổng thể theo cách phối hợp từng cặp. SPSS sử dụng lệnh Pair-Sample T-Test.

Nếu muốn mở rộng so sánh cho trị trung bình của nhiều nhóm tổng thể độc lập, ta thực hiện phép kiểm định giả thuyết về sự bằng nhau của trung bình nhiều tổng thể. Phương pháp kiểm định là phân tích phương sai (ANOVA). SPSS sử dụng lệnh One-way ANOVA.

Đường cong ROC được thiết lập để phát hiện những bệnh nhân có độ xơ hóa gan theo METAVIR giai đoạn 2 hoặc hơn ($F \geq 2$), giai đoạn 3 hoặc hơn ($F \geq 3$) và xơ gan ($F=4$). Từ đó, xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương (PPV), giá trị tiên đoán âm (NPV) của phương pháp đo độ đàn hồi gan.

2.2.6. *Không chế sai số*

2.2.7 *Đạo đức trong nghiên cứu*

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm về dịch tễ học

3.1.1.1. Tuổi

Bảng 3.1: Tuổi và Phân bố bệnh nhân theo các nhóm tuổi

Nhóm tuổi (năm)	n	Tần suất (%)	Tần suất cộng dồn (%)	Trung bình \pm SD
16 - 25	5	5,43	5,43	
>25 - 35	11	11,96	17,39	
>35 - 45	20	21,74	39,13	
>45 - 55	23	25,00	64,13	
>55 - 65	14	15,22	79,35	
> 65	19	20,65	100,00	
	92	100		50,43 \pm 15,03

Nhân xét: Tuổi trung bình bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu: 50,43 \pm 15,03. Tuổi nhỏ nhất: 16. Tuổi lớn nhất: 79. Đa số tập trung ở độ tuổi trung niên: >45-55 là 25 %. Nhóm tuổi >35-45 đứng hàng thứ 2: 21,74%. Nhóm tuổi 16-25 là 5,43% chiếm tỷ lệ thấp nhất. Nhóm lớn tuổi nhất (>65) chiếm tỉ lệ khá cao, 20,65%.

3.1.1.2. Giới tính

Bảng 3.2: Phân bố bệnh nhân theo giới tính

	n	Tần suất (%)	$p > 0,05$
Nam	55	59,78	
Nữ	37	40,22	

Nhân xét: Trong mẫu nghiên cứu, có 55 bệnh nhân nam (59,78%) và 37 bệnh nhân nữ (40,22%). Tỷ lệ nam/nữ: 1,49.

3.1.1.3. Nguyên nhân

Bảng 3.3: Nguyên nhân bệnh lý chủ mô gan mạn tính

Nguyên nhân	n	Tần suất (%)
Viêm gan virus B	26	28,26
Viêm gan virus C	28	30,43
Rượu	6	6,52
Viêm gan virus B + rượu	8	8,70
Viêm gan virus C + rượu	10	10,87
Viêm gan virus B + C	4	4,35
Nguyên nhân khác	10	10,87

Nhân xét: Tần suất bệnh nhân viêm gan virus B và C trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương tự nhau, chiếm 28,26% và 30,43%. Viêm gan do rượu đơn thuần chỉ 6 trường hợp (6,52%), viêm gan virus B kết hợp viêm gan do rượu là 8 trường hợp (8,7%).

3.1.1.4. BMI

Bảng 3.4: Phân bố Chỉ số khối cơ thể (BMI)

BMI	n	Trung bình \pm SD	Nhỏ nhất	Lớn nhất
	92	22,2 \pm 2,12	18,7	24,3

Nhân xét: BMI trung bình bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu: 22,2 \pm 2,12. BMI nhỏ nhất: 18,7. Và BMI lớn nhất: 24,3.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

3.1.2.1. Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.5: Triệu chứng cơ năng của bệnh lý chủ mô gan mạn tính

	n	Tần suất (%)
Giảm khả năng lao động	25	27,17
Đau hạ sườn phải	27	29,34
Rối loạn giấc ngủ	35	38,04
Đầy bụng, khó tiêu	68	73,91
Mệt mỏi, chán ăn	75	81,52

Nhân xét: Các triệu chứng cơ năng thường gặp ở bệnh nhân có bệnh gan mạn là mệt mỏi, chán ăn, 75 bệnh nhân (chiếm 81,52%).

3.1.2.2. Triệu chứng thực thể

Bảng 3.6: Triệu chứng thực thể của bệnh lý chủ mô gan mạn tính

	n	Tần suất (%)
Xuất huyết tiêu hóa	1	1,09
Xuất huyết da niêm	8	8,70
Lách to	14	15,21
Vàng da	15	16,30
Gan to	18	19,57
Sao mạch	19	20,65
Lồng bàn tay son	21	22,82
Giãn mạch gò má	36	39,10
Xạm da	68	73,90

Nhân xét: Các triệu chứng thực thể thường gặp: xạm da có 68 bệnh nhân (73,9%). Tiếp đến là giãn mạch gò má (39,10%), lồng bàn tay son (22,82%). Vàng da và xuất huyết da niêm chiếm tỉ lệ 16,3% và 8,7%.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

3.1.3.1. Một số đặc điểm sinh hóa và huyết học

Bảng 3.7: Một số xét nghiệm máu bệnh nhân bệnh gan mạn tính

	Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Đơn vị
Albumine	4,39 ± 0,85	2,17	5,9	mg/dL
Tiểu cầu	171,9 ± 71,9	57	419	G/L
Creatinin	0,93 ± 0,19	0,5	1,42	mg/dL
INR	1,03 ± 0,13	0,85	1,47	
AST	72,17 ± 53,96	13	293	U/L
ALT	55,24 ± 38,52	10	174	U/L
Bilirubin toàn phần	8,5 ± 11,17 Trung vị: 2,65	0,2	72,2	mol/L

Nhân xét: Với biến có giá trị SD lớn hơn giá trị trung bình, chọn giá trị trung vị (Median) để bàn luận. Giá trị bilirubin toàn phần dao động lớn nên ta chọn giá trị trung vị để phân tích.

3.1.3.2. Đặc điểm siêu âm

Bảng 3.8: Các đặc điểm trên siêu âm 2D

Đặc điểm siêu âm	n	Tần suất (%)
Bình thường	19	20,65
Cấu trúc nhu mô gan thô	35	38,04
Có 2 dấu hiệu siêu âm (Cấu trúc nhu mô gan thô + Bờ gan không đều)	24	26,09
Có cả 3 dấu hiệu siêu âm (Cấu trúc nhu mô gan thô + bờ gan không đều + lách to)	14	15,22

Nhân xét: Có 19 bệnh nhân siêu âm bình thường (20,65%). Bệnh nhân có hình ảnh cấu trúc nhu mô gan thô: 35 (38,0%) và có 14 trường hợp (15,22%) hội đủ cả 3 dấu hiệu trên siêu âm.

3.1.3.3. Nội soi thực quản dạ dày

Bảng 3.9: Kết quả nội soi thực quản dạ dày

Bệnh gan mạn tính	n	Tần suất (%)
Giãn TM thực quản	Có	13 14,10
	Không	79 85,90

Nhân xét: Bệnh nhân giãn tĩnh mạch thực quản đơn thuần có 13 trường hợp (14,1%). Không có trường hợp nào giãn tâm phình vị.

3.2. MÔ BỆNH HỌC BỆNH GAN MẠN TÍNH

Trong số 92 bệnh nhân thực hiện sinh thiết gan, có 7 bệnh nhân chúng tôi phải thực hiện sinh thiết 2 lần, chiếm tần suất 7,6%, không có bệnh nhân nào phải thực hiện sinh thiết gan từ 3 lần trở lên.

3.2.1. Kết quả mô bệnh học (Metavir)

Bảng 3.10: Phân loại mức độ xơ hóa gan theo thang điểm Metavir

Mức độ xơ hóa	n	Tần suất (%)	$p < 0,01$
F0	7	7,61	
F1	19	20,65	
F2	24	26,09	
F3	22	23,90	
F4	20	21,75	
	92	100	

Nhân xét: F0 chiếm 7,61%. F1 có 19 bệnh nhân (20,65%). Xơ hóa có ý nghĩa (F2) là 24 (26,09%). Xơ hóa nặng F3 có 22 trường hợp (23,9%) và xơ gan (F4) là 20 trường hợp (21,75%).

3.2.2. Biện chứng

Bảng 3.11: Các biện chứng sinh thiết gan

Biện chứng	n	Tần suất (%)
Đau	59	64,10
Xuất huyết nội	0	–
Viêm phúc mạc mật	0	–
Tổn thương các cơ quan khác	0	–
Tử vong	0	–

Nhân xét: Biện chứng thường gặp nhất đau. Đau tại nơi sinh thiết có 59 bệnh nhân, chiếm tần suất 64,1%. Với mức độ đau tính theo thang điểm 5, có 50 bệnh nhân (54,3%) đau mức 3/5 phải dùng thuốc giảm đau uống. Có 9 trường hợp (9,78%) đau ở mức 4/5, phải dùng đến thuốc giảm đau tiêm bắp.

3.3. ĐỘ ĐÀN HỒI GAN

3.3.1. Phân độ mô bệnh học Metavir tương ứng với FibroScan

Bảng 3.12: Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô bệnh học Metavir (F) của sinh thiết gan

Giai đoạn Metavir (F)	n	(%)	Trung bình \pm SD (kPa)	Dao động (kPa)	Khoảng tin cậy 90%(CI)
0	7	7,61	7,34 \pm 2,16	5,3 - 11,8	5,34 - 9,34
1	19	20,65	7,08 \pm 2,99	3,8 - 14,1	5,64 - 8,52
2	24	26,09	14,59 \pm 15,31	4,8 - 72,1	8,12 - 21,05
3	22	23,91	23,64 \pm 16,20	8,8 - 75,0	16,46-30,83
4	20	21,74	37,56 \pm 20,12	11,1 - 75,0	28,14- 46,98
	92		19,64 \pm 18,23	3,8-75	

Nhân xét: Ở nhóm nghiên cứu, đo độ đàn hồi gan thành công 92 trường hợp, trị số trung bình 19,64 \pm 18,23 kPa, dao động: 3,8-75 kPa. Tỷ lệ bệnh nhân có phân loại Metavir F2 cao nhất (26,09%) với độ đàn hồi trung bình là 14,59 \pm 15,31kPa.

3.3.2. Chỉ số FibroScan (kPa) theo từng nguyên nhân bệnh gan mạn tính

Bảng 3.13: Chỉ số FibroScan (kPa) theo từng nguyên nhân bệnh gan mạn tính

	n	Trung bình (kPa) ± SD	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Viêm gan virus B mạn tính	26	15,52 ± 17,76	3,8	72,1
Viêm gan virus C mạn tính	28	19,82 ± 18,85	4,3	75
Viêm gan do rượu	6	44,82 ± 23,16	8,1	75
Viêm gan virus B + rượu	8	15,26 ± 9,27	5,6	32
Viêm gan virus C + rượu	10	19,92 ± 7,51	7,8	31
Viêm gan virus B + C	4	22,45 ± 14,34	5,9	39,8
Nguyên nhân khác	10	16,88 ± 20,66	5,3	75

Nhận xét: Bệnh gan mạn do rượu có trung bình độ đàn hồi gan cao nhất.
Bảng 3.14: Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô bệnh học Metavir (F) trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính

Giai đoạn phân loại Metavir	n	Trung bình ± SD (kPa)
F0	2	6,15 ± 1,2
F1	8	5,76 ± 1,8
F2	10	19,04 ± 23,34
F3	5	22,52 ± 15,34
F4	1	42,2
	26	15,52 ± 17,76

Nhận xét: Giá trị trung bình độ đàn hồi gan là 15,52 ± 17,76 kPa.

Bảng 3.15: Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô bệnh học Metavir (F) trên bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính

Giai đoạn phân loại Metavir	n	Trung bình ± SD (kPa)
F0	2	6,3 ± 0,71
F1	4	6,75 ± 2,54
F2	7	10,16 ± 2,67
F3	8	29,72 ± 21,77
F4	7	29,5 ± 22,62
	28	19,82 ± 18,85

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân xơ gan (F4) và xơ hóa nặng (F3) chiếm tỷ lệ cao (gần 30%). Giá trị trung bình độ đàn hồi gan cao, đến 19,82 kPa. Viêm gan virus C mạn tính chiếm tỷ lệ cao nhất trong các nguyên nhân (30,43%).

Bảng 3.16: Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô bệnh học Metavir (F) trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính + rượu

Giai đoạn phân loại Metavir (F)	n	Trung bình \pm SD (kPa)
F1	1	5,6
F2	4	12,5 \pm 3,96
F3	1	8,8
F4	2	28,85 \pm 4,45
	8	15,26 \pm 9,27

Nhận xét: Có 8 bệnh nhân viêm gan do rượu kèm siêu vi B mạn tính, chiếm tỉ lệ nhỏ. Giá trị độ đàn hồi trung bình 15,26 kPa.

Bảng 3.17: Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô bệnh học Metavir (F) trên bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính + rượu

Giai đoạn phân loại Metavir (F)	n	Trung bình \pm SD (kPa)
F1	1	14,1
F2	3	12,87 \pm 4,4
F3	3	21,37 \pm 6,7
F4	3	27,47 \pm 3,06
	10	19,92 \pm 7,51

Nhận xét: Có 10 bệnh nhân viêm gan do rượu kèm siêu vi C mạn tính, chiếm tỉ lệ nhỏ. Giá trị độ đàn hồi trung bình 19,92 kPa.

Bảng 3.18: Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô bệnh học Metavir (F) trên bệnh nhân viêm gan do nguyên nhân khác

Giai đoạn phân loại Metavir (F)	n	Trung bình \pm SD (kPa)
F0	2	9,2 \pm 3,68
F1	4	8,95 \pm 3,53
F3	3	13,2 \pm 0,69
F4	1	75,0
	10	16,88 \pm 20,66

Nhận xét: Có 10 bệnh nhân bệnh gan mạn tính chưa rõ nguyên nhân, chiếm tỉ lệ nhỏ. Giá trị độ đàn hồi trung bình 16,88 kPa.

3.3.3. Phân độ mức độ hoạt động viêm Metavir (A) theo FibroScan

Bảng 3.19: Giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với hoạt độ Metavir (A)

Hoạt độ Metavir (A)	n	Trung bình (kPa) ± SD	Dao động (kPa)	Khoảng tin cậy 90% (CI)
A0	8	8,15 ± 2,45	5,3 – 12,1	6,1 – 10,2
A1	34	15,51 ± 17,94	3,8 – 75	9,25 – 21,78
A2	45	22,9 ± 17,77	3,8 – 75	17,57 – 28,24
A3	5	36,76 ± 18,23	14 – 75	8,32 – 65,2
	92	19,65 ± 18,23	3,8 – 75	15,87 – 23,42

Nhân xét: Mức độ hoạt độ A theo thang điểm Metavir ở những bệnh nhân bệnh gan mạn tính đa số là giai đoạn A1 và A2, chiếm đến 85,9%.

3.3.4. Xác định giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan bằng FibroScan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau

3.3.5.1. Giá trị của FibroScan trong chẩn đoán xơ hóa gan $\geq F2$

Nhân xét: Khi giá trị chỉ số FibroScan > 7,3 thì nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ $F \geq 2$ với diện tích dưới đường cong (AUC) 0,95 (khoảng tin cậy 95%: 0,91 - 0,98); độ nhạy 92,06% và độ đặc hiệu 90,98%. PPV: 84,1%. NPV: 95,7%. $p < 0,001$.

3.3.5.2. Giá trị của FibroScan trong chẩn đoán xơ hóa nặng ($\geq F3$)

Nhân xét: Khi giá trị chỉ số FibroScan > 8,7 thì nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ $F \geq 3$ với AUC 0,93 (khoảng tin cậy 95%: 0,89 - 0,96); độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 83,78%. PPV: 60,7%. NPV: 100%. $p < 0,001$.

3.3.5.3. Giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ gan (F4)

Nhân xét: Khi giá trị chỉ số FibroScan > 12,9 thì sẽ có nguy cơ bị xơ gan (F4) với AUC 0,94 (khoảng tin cậy 95%: 0,90-0,97), độ nhạy 95% và độ đặc hiệu 85,45%. PPV: 44,2%, NPV: 99,3%. $p < 0,001$.

3.3.5. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV, AUC của độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau

Bảng 3.20: Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV, AUC của độ đàn hồi gan

Các giá trị	$\geq F2$	$\geq F3$	F4
Giá trị ngưỡng (kPa)	7,3	8,7	12,9
Độ nhạy (%)	92,06	100	95
Độ đặc hiệu (%)	90,98	83,78	85,45
PPV (%)	84,10	60,70	44,20
NPV (%)	95,70	100	99,30
AUC	0,95	0,93	0,94

Nhân xét: Độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp đo FibroScan khá cao, độ nhạy >90%, độ đặc hiệu > 80%. AUC cũng rất cao, > 0,9.

3.3.6 Xác định giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau trong viêm gan virus B mạn tính

Nhân xét: Khi giá trị chỉ số FibroScan > 7, nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ $F \geq 2$ với AUC 0,89 (khoảng tin cậy 95%: 0,71- 0,97), độ nhạy 83,33% và độ đặc hiệu 90%. PPV: 93,7%. NPV: 75%. $p < 0,001$.

Nhân xét: Khi giá trị chỉ số FibroScan > 9,1 thì sẽ có nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ $F \geq 3$ với diện tích dưới đường cong (AUC) 0,8 (khoảng tin cậy 95%: 0,61 - 0,93), độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 69,57%. PPV: 41,7%. NPV: 100%. $p < 0,001$.

Bảng 3.21: Xác định giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau của viêm gan virus B mạn tính

Giai đoạn Metavir (F)	n	Ngưỡng (kPa)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	95%CI	PPV	NPV	<i>p</i>
Metavir $F \geq 2$	18	7	83,33	90	0,89	0,71-0,97	93,7	75	<0,001
Metavir $F \geq 3$	5	9,1	100	69,57	0,80	0,61-0,93	41,7	100	<0,001

3.3.7 Xác định giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau trong viêm gan virus C mạn tính

Nhân xét: Khi giá trị chỉ số FibroScan > 8,3 thì sẽ có nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ $F \geq 2$ với diện tích dưới đường cong (AUC) 0,95 (khoảng tin cậy 95%: 0,80 - 0,99), độ nhạy 86,96% và độ đặc hiệu 83,33%. PPV: 95,2%. NPV: 62,5%. $p < 0,001$.

Nhân xét: Khi giá trị chỉ số FibroScan > 11 thì sẽ có nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ $F \geq 3$ với diện tích dưới đường cong (AUC) 0,88 (khoảng tin cậy 95%: 0,70 - 0,97), độ nhạy 86,67% và độ đặc hiệu 78,57%. PPV: 81,3%. NPV: 84,6%. $p < 0,001$.

Nhân xét: Khi giá trị chỉ số FibroScan > 12,9 thì sẽ có nguy cơ bị xơ gan ($F = 4$) với diện tích dưới đường cong (AUC) 0,79 (khoảng tin cậy 95%: 0,60 - 0,92), độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 71,43%. PPV: 53,8%. NPV: 93,8%. $p < 0,001$.

Bảng 3.22: Xác định giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan bằng FibroScan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau của viêm gan C mạn tính

Giai đoạn Metavir (F)	n	Ngưỡng (kPa)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AU C	PPV	NPV	95%CI	p
Metavir F \geq 2	23	8,3	86,96	83,33	0,95	95,2	62,5	0,80-0,99	<0,001
Metavir F \geq 3	15	11	86,67	78,57	0,88	81,3	84,6	0,70-0,97	<0,001
Metavir F=4	8	12,9	87,5	71,43	0,79	53,8	93,8	0,60-0,92	<0,001

3.4 CÁC MỐI LIÊN QUAN, TƯƠNG QUAN GIỮA ĐỘ ĐÀN HỒI GAN VỚI MỨC ĐỘ XƠ HÓA THEO METAVIR VÀ THÔNG SỐ HUYẾT HỌC, SINH HÓA LIÊN QUAN XƠ GAN

3.4.1 Tương quan (hồi quy) giữa chỉ số FibroScan (kPa) và mức độ xơ hóa gan F (Metavir)

Nhân xét: Mỗi tương quan thuận mức độ vừa giữa FibroScan (kPa) và mức độ xơ hóa gan F (Metavir) theo phương trình $Y = 0,0457 X + 1,9397$; $r = 0,6$ ($p < 0,01$).

3.4.2 Mỗi tương quan giữa mức độ xơ hóa gan với transaminase, INR, bilirubin máu và tiểu cầu

3.4.2.1. Nhóm viêm gan mạn tính chung

Bảng 3.23: Mỗi tương quan giữa số đo độ đàn hồi gan với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, Albumin và INR (n = 92)

		AST	ALT	Bilirubin	Tiểu cầu	Alb	INR
Fibroscan (kPa)	r	0,379	0,125	0,448	-0,532	-0,446	0,554
	p	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Nhân xét: Độ đàn hồi gan có mỗi tương quan vừa với các chỉ số trên, trừ ALT, tương quan khá chặt với INR (0,554) và số lượng tiểu cầu.

Bảng 3.24: Mỗi tương quan giữa mức độ xơ hóa gan tính theo F-Metavir với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, Albumin, INR

		AST	ALT	Tiểu cầu	Bilirubin toàn phần	Alb	INR
Xơ hóa gan Metavir	r	0,299	0,122	-0,441	0,186	-0,196	0,416
	p	<0,001	>0,05	<0,001	<0,05	<0,01	<0,001

Nhân xét: Mức độ xơ hóa gan (Metavir) tương quan rất ít đến vừa với chỉ số AST, tiểu cầu, và INR. Không tương quan với bilirubin, ALT.

3.4.2.2. Nhóm viêm gan virus B mạn tính

Bảng 3.25: Môi tương quan giữa độ đàn hồi gan với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, Albumin, INR ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính

		AST	ALT	Tiểu cầu	Bilirubin toàn phần	Alb	INR
Fibroscan (kPa)	r	0,464	0,079	-0,59	0,398	-0,52	0,737
	p	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05	<0,01	<0,001

Nhân xét: Độ đàn hồi gan (kPa) có môi tương quan rất ít cho đến vừa với các chỉ số AST, bilirubin, và tương quan khá chặt với tiểu cầu, albumin và INR. Không tương quan với ALT.

3.4.2.3. Nhóm viêm gan virus C mạn tính

Bảng 3.26: Môi tương quan giữa độ cứng FibroScan với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, Alb, INR ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính

		AST	ALT	Tiểu cầu	Bilirubin toàn phần	Alb	INR
FibroScan (kPa)	r	0,389	0,359	-0,487	0,684	-0,719	0,694
	p	<0,05	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001

Nhân xét: Độ đàn hồi gan tương quan rất ít cho đến vừa với AST, tiểu cầu. Tương quan khá chặt với bilirubin, albumin và INR, không tương quan với ALT.

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG MẪU NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

4.1.1.1. *Đặc điểm về tuổi:* Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi ($50,43 \pm 15,03$) tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả trong và ngoài nước.

4.1.1.2. *Đặc điểm về giới:* Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ: 1,49 - số bệnh nhân nam gấp rưỡi lần số nữ. Kết quả này khá phù hợp với một số các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước.

4.1.2. Đặc điểm về nguyên nhân gây bệnh lý chủ mô gan mạn tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân gây bệnh lý chủ mô gan mạn tính do virus chiếm ưu thế, gần 60%, trong đó, viêm gan virus B và C gần bằng nhau, 28,26% và 30,43%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ viêm gan do virus kết hợp rượu là 19,57%. Theo Atif Zaman, nguyên nhân xơ gan do virus đơn thuần không cao (33%), viêm gan do virus C và rượu có tỷ lệ cao nhất.

Trong nghiên cứu của tác giả G.Wong (Hong Kong), ghi nhận tỷ lệ viêm gan do virus B là 52% và virus C là 14%. Ngoài ra còn có tỷ lệ lớn bệnh nhân có bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (26%) và nguyên nhân khác là 9%.

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng mệt mỏi và chán ăn gặp ở phần lớn bệnh nhân, chiếm 81,52%. Điều này cũng phù hợp với lý thuyết vì đây là những triệu chứng xuất hiện đầu tiên.

4.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng

4.1.4.1. Một số xét nghiệm sinh hóa và huyết học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, AST và ALT có thay đổi bất thường. AST ($72,17 \pm 53,96$), ALT ($55,24 \pm 38,52$). Đây cũng là lý do chính khiến bệnh nhân đi khám bệnh và tầm soát nguyên nhân gây bệnh.

Kết quả nghiên cứu của các tác giả như Foucher AST (59,5), ALT (79,2), Gomez-dominguez AST (58 ± 47), ALT (86 ± 80).

4.1.4.2. Siêu âm 2D: Nhìn chung, dấu hiệu nhu mô gan thô là dấu hiệu thường gặp trong bệnh lý chủ mô gan mạn tính.

4.1.4.3. Nội soi dạ dày thực quản

Xơ gan là một bệnh thường gặp ở Việt Nam, trong các đợt tiến triển của bệnh, có thể xuất hiện những biến chứng nguy hiểm gây tử vong như: hôn mê gan, xuất huyết tiêu hóa (XHTH).

4.2. SINH THIẾT GAN

4.2.1. Tỷ lệ thành công

Có 4 trường hợp số khoảng cửa thu được không đủ chuẩn nên bị loại. Tỷ lệ thành công là 95,83%. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên và một số các nghiên cứu của các tác giả Foucher và cs, Ziol và cs tỷ lệ thành công là 92,3%.

4.2.2. *Biến chứng trong sinh thiết gan*

Đau là biến chứng nhỏ thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Đau tại nơi sinh thiết chiếm tần suất 64,1% bệnh nhân, mức độ đau tính theo thang điểm 5 thường là 3/5 (50 bệnh nhân, 54,3%).

4.2.3. *Kết quả mô bệnh học*

4.2.3.1. *Phân loại giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir (F)*

Qua một số nghiên cứu, ta nhận thấy rằng phân bố tần suất xơ hóa gan theo Metavir tương tự nhau giữa các nghiên cứu. Nhìn chung tỷ lệ bệnh nhân xơ hoá giai đoạn F0,1 chiếm tỷ lệ cao, xơ hóa nặng F3, và xơ gan F4 chiếm tỷ lệ thấp hơn. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Foucher, Gomez-dominguez và cs.

4.2.3.2. *So sánh diễn tiến mức độ hoạt độ viêm theo Metavir*

Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của Ziolo, phần lớn bệnh nhân cũng tập trung ở mức độ hoạt độ viêm A1, và A2. Cụ thể trong nghiên cứu của Ziolo, A1 chiếm đến 66,5% và A2 là 30,3%, còn A0 và A3 chiếm tần suất không đáng kể.

4.3. ĐO ĐỘ ĐÀN HỒI GAN

4.3.1. *Đo độ đàn hồi gan bằng FibroScan*

Trung bình độ đàn hồi của gan trong nghiên cứu chúng tôi (19,64 kPa) cao hơn so với các nghiên cứu của Foucher, Ganne-Carrie và Castera (6,3 -7,4 kPa).

4.3.2. *Đo độ đàn hồi gan theo giai đoạn mô học Metavir (F)*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ đàn hồi trung bình của gan ở giai đoạn F0 và F1 là 7,08-7,34 kPa. Giai đoạn F2 là 14,59 kPa (khoảng tin cậy 90%: 8,12 - 21,05). Giai đoạn F3 là 23,64 kPa (khoảng tin cậy 90%: 16,46-30,83). Và cao nhất là F4: 37,56 kPa (khoảng tin cậy 90%: 28,14 - 46,98).

Trong nghiên cứu của Foucher, độ đàn hồi trung bình từng giai đoạn theo mô bệnh học Metavir lần lượt F0,1 là 6,9 kPa, F2 là 9,2 kPa, F3 là 18,7 kPa, F4 là 31,1 kPa.

4.3.3. *Kết quả đo độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau*

4.3.3.1. *Kết quả đo độ đàn hồi gan trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa ($\geq F2$)*

Trong nghiên cứu này, với việc sử dụng đường cong ROC, chúng tôi xác định được giá trị ngưỡng tối ưu nhất nhằm chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa ($\geq F2$) là 7,3 kPa, diện tích dưới đường cong ROC (AUC) tương ứng là 0,95. Độ nhạy: 92,06%, độ đặc hiệu: 90,98%.

So với kết quả nghiên cứu của Ziolo, giá trị ngưỡng trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa của chúng tôi có sự khác biệt nhẹ.

4.3.3.2. Kết quả đo độ đàn hồi gan trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nặng ($\geq F3$)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đường cong ROC xác định được giá trị ngưỡng tối ưu nhất chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nặng ($\geq F3$) là 8,7 kPa, và diện tích dưới đường cong ROC (AUC) tương ứng là 0,93.

Kết quả giá trị ngưỡng của chúng tôi (8,7 kPa) thấp hơn so với nghiên cứu của các tác giả Foucher (12,5 kPa), Gomez (11 kPa). Trong khi đó, kết quả nghiên cứu của chúng tôi gần giống với kết quả của Ziolo và Castera.

4.3.3.3. Kết quả đo độ đàn hồi gan trong chẩn đoán xơ gan (F4)

Đường cong ROC cũng giúp chúng tôi xác định được giá trị ngưỡng tối ưu nhất để chẩn đoán xơ gan (F4) là 12,9 kPa, AUC tương ứng là 0,94, độ nhạy 95%, độ đặc hiệu 85,45%, PPV 44,2% và NPV 99,3%. Ta thấy giá trị ngưỡng chẩn đoán xơ gan trong nghiên cứu của chúng tôi (12,9) gần giống với nghiên cứu của Castera là 12,5 kPa, nhưng thấp hơn so với một số nghiên cứu của các tác giả khác.

4.3.4. Giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau trong một số nguyên nhân bệnh gan mạn tính

4.3.4.1. Giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau của viêm gan B mạn tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi giá trị ngưỡng $F \geq 2$ là 7 kPa, AUC 0,89 (khoảng tin cậy 95%: 0,71- 0,97), độ nhạy 83,33% và độ đặc hiệu 90%, PPV là 93,7% và NPV là 75% nhìn chung cũng khá tương đồng nghiên cứu trên.

4.3.4.2. Giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau của viêm gan C mạn tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, với ngưỡng $F \geq 2$ là 8,3 kPa thì giá trị AUC là 0,95, độ nhạy 86,96% , độ đặc hiệu 83,33%, PPV là 95,2%, NPV là 62,5%. Khi chọn ngưỡng là 11, nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ

$F \geq 3$ với AUC 0,88, độ nhạy 86,67%, độ đặc hiệu 78,57%, PPV 81,3%, NPV 84,6%. Khi chọn ngưỡng là 12,9, nguy cơ bị xơ gan ($F = 4$) với AUC là 0,79, độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 71,43%, PPV là 53,8% và NPV là 93,8%.

4.4. MỐI LIÊN QUAN, TƯƠNG QUAN GIỮA ĐỘ ĐÀN HỒI GAN VỚI MỨC ĐỘ XƠ HÓA THEO METAVIR VÀ THÔNG SỐ HUYẾT HỌC, HÓA SINH LIÊN QUAN XƠ GAN

4.4.1. Mối liên quan giữa độ đàn hồi gan (kPa) với phân độ mô học Metavir(F)

Trong một nghiên cứu tiền cứu, chẩn đoán xơ gan bằng phương pháp đo độ đàn hồi gan ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính do nhiều nguyên nhân khác nhau, Foucher và cs đã kết luận rằng giữa độ đàn hồi gan (kPa) và các mức độ xơ hóa (F) theo Metavir có sự khác biệt có ý nghĩa và có mối tương quan khá chặt chẽ với nhau ($r = 0,73$; $p < 0,05$).

4.4.2. Mối tương quan giữa mức độ xơ hóa gan với một số chỉ số sinh hóa và huyết học

Độ đàn hồi gan có thể bị ảnh hưởng bởi sự gia tăng nồng độ ALT, BMI và/hoặc chứng nhiễm mỡ, nên giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan cũng nên tùy trường hợp mà điều chỉnh theo những yếu tố này [89].

4.4.2.1. Nhóm viêm gan mạn tính chung

Sagir đo độ đàn hồi gan 20 bệnh nhân viêm gan cấp và theo dõi tiếp sau đó. 15/20 bệnh nhân trong giai đoạn cấp đo độ đàn hồi gan gợi ý xơ gan, nhưng không có bất kỳ dấu hiệu nào của xơ gan trên lâm sàng, siêu âm hoặc hình ảnh mô học (thực hiện 11/15 bệnh nhân). Có 6 bệnh nhân được tiếp tục theo dõi nhận thấy giá trị độ đàn hồi của gan giảm dưới ngưỡng xơ gan khi transaminase giảm về bình thường.

4.4.2.2. Nhóm viêm gan virus B và virus C mạn tính

Tác giả Fung (2008), Hồng Kông, đã tiến hành đo độ đàn hồi gan của 1268 bệnh nhân viêm gan B mạn với các giá trị ngưỡng là $> 8,1$ kPa và $> 10,3$ kPa để xác định là xơ hoá nặng ($F \geq F2$) và xơ gan (F4). Kết quả độ đàn hồi gan tương quan thuận với bilirubin, phosphatase kiềm, GGT, AST, ALT, globulin, AFP và nồng độ HBV-DNA, đồng thời cũng tương quan nghịch với albumin và số lượng tiểu cầu.

KẾT LUẬN

1. Xác định giá trị ngưỡng, độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV và độ chính xác của đo đàn hồi gan thoáng qua đối chiếu với mô bệnh học ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính:

- Độ đàn hồi gan trung bình $19,64 \pm 18,23$ kPa, dao động 3,8-75 kPa. Xơ hóa gan phân loại Metavir: 7 trường hợp F0 (7,61%), F1 có 19 BN (20,65%), xơ hóa có ý nghĩa (F2) là 24 BN (26,09%), xơ hóa nặng (F3) 22 BN (23,91%) và xơ gan (F4) là 20 BN (21,74%).

- Để chẩn đoán xơ hóa gan có ý nghĩa ($F \geq 2$): Với giá trị ngưỡng là 7,3 kPa thì nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ $F \geq 2$ với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,95 (khoảng tin cậy 95%: 0,91 - 0,98). Độ nhạy 92,06%, độ đặc hiệu 90,98%. PPV là 84,1%, NPV là 95,7%.

- Để chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nặng ($F \geq 3$): Với giá trị ngưỡng là 8,7 kPa thì nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ $F \geq 3$ với AUC 0,93 (khoảng tin cậy 95%: 0,89 - 0,96). Độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 83,78%. PPV là 60,7%, NPV là 100%.

- Để chẩn đoán xơ gan (F4): Với giá trị ngưỡng là 12,9 kPa thì nguy cơ bị xơ gan (F4) với AUC 0,94 (khoảng tin cậy 95%: 0,90-0,97). Độ nhạy là 95% và độ đặc hiệu là 85,45%. PPV là 44,2%, NPV là 99,3%.

Giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau trong bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính:

- Trong nghiên cứu của chúng tôi giá trị ngưỡng $F \geq 2$ là 7 kPa, AUC 0,89 (khoảng tin cậy 95%: 0,71- 0,97). Độ nhạy 83,33% và độ đặc hiệu 90%. PPV là 93,7%. NPV là 75%.

- Khi chọn ngưỡng là 9,1 kPa thì nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ $F \geq 3$ với AUC là 0,8, độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 69,57%, PPV là 41,7%, và NPV là 100%.

Giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau trong bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính:

- Với ngưỡng $F \geq 2$ là 8,3 kPa giá trị AUC là 0,95, độ nhạy 86,96% , độ đặc hiệu 83,33%, PPV là 95,2%, NPV là 62,5%.

- Chọn ngưỡng là 11, nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ $F \geq 3$ với AUC 0,88, độ nhạy 86,67%, độ đặc hiệu 78,57%, PPV 81,3%, NPV 84,6%.

- Chọn ngưỡng là 12,9, nguy cơ bị xơ gan ($F = 4$) với AUC là 0,79, độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 71,43%, PPV là 53,8% và NPV là 93,8%.

2. Mối tương quan của đo đàn hồi gan thoáng qua theo các mức độ xơ hóa của gan với một số chỉ số huyết học và hóa sinh.

- Độ đàn hồi gan (kPa) có mối tương quan vừa với các chỉ số AST, bilirubin toàn phần, albumin máu, tương quan khá chặt chẽ với số lượng tiểu cầu ($r = -0,53$) và INR ($r = 0,55$). Không tương quan với ALT.
- Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa độ đàn hồi gan (kPa) và mức độ xơ hóa gan F (Metavir) ($r = 0,6$; $p < 0,01$).
- Mức độ xơ hóa gan theo kết quả mô bệnh học (Metavir) có mối tương quan mức độ rất ít đến vừa với các chỉ số AST, tiểu cầu, và INR. Không tương quan với bilirubin và ALT.

KIẾN NGHỊ

Việc chẩn đoán không xâm lấn các giai đoạn xơ hóa gan trong bệnh lý chủ mô gan mạn tính bằng đo độ đàn hồi gan là biện pháp có ích, nên được chỉ định rộng rãi, tăng số chỉ định làm Fibroscan F1, F2. Điều này cũng phù hợp với xu hướng chung hiện nay trong vấn đề chẩn đoán không xâm lấn các mức độ xơ hóa gan trong bệnh lý gan mạn tính.

Từ những hạn chế của nghiên cứu, chúng tôi mong muốn có một nghiên cứu đa trung tâm hơn, thời gian nghiên cứu dài hơn với cỡ mẫu lớn hơn và có thể so sánh với một số các phương pháp không xâm lấn khác (như Fibrotest) hoặc kết hợp giữa FibroScan với các dấu ấn huyết thanh để có được kết quả mang tính đại diện cao và độ chính xác cao hơn.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Trần Bảo Nghi, Hoàng Trọng Thăng, Nguyễn Tiên Linh, Trương Thị Duyên Hương, Ngô Quốc Đạt, Phan Đăng Anh Thư, Bùi Hồng Lĩnh (2013), “Đánh giá mức độ xơ hóa gan qua đo độ đàn hồi thoáng qua đối chiếu với mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan siêu vi C mạn tính”, *Tạp chí Y học TP.Hồ Chí Minh*, Tập 17, Phụ bản số 3, tr.315-322.
2. Trần Bảo Nghi, Ngô Thị Thanh Quýt, Hoàng Trọng Thăng, Lê Thành Lý, Nguyễn Phương, Bùi Hữu Hoàng, Nguyễn Tiên Linh, Trương Thị Duyên Hương, Ngô Quốc Đạt, Phan Đăng Anh Thư, Bùi Hồng Lĩnh (2014), “Đánh giá mức độ xơ hóa gan qua đo độ đàn hồi thoáng qua đối chiếu với mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan mạn tính”, *Tạp chí Y Dược học, trường Đại học Y Dược Huế*, số 24, tr.59-65.

**HUE UNIVERSITY
COLLEGE OF MEDICINE AND PHARMACY**

TRAN BAO NGHI

**STUDY OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS
WITH CHRONIC LIVER DISEASES BY
TRANSIENT ELASTOGRAPHY AND
COMPARISON WITH HISTOPATHOLOGY**

Speciality : Gastroenterology

Code : 62 72 01 43

SYNOPSIS OF DOCTORAL DISSERTATION

Hue - 2016

The research was implemented at:

**HUE UNIVERSITY
COLLEGE OF MEDICINE AND PHARMACY**

Supervisor:

HOANG TRONG THANG, Prof, Ph. D

Examiner 1:

Examiner 2:

Examiner 3:

The dissertation will be defended before the Dissertation
Evaluation Council of Hue University, 3 Le Loi Street, ..., .. 2016.

The research can be accessed in:

National Library of Vietnam

Learning Resource Center - Hue University

Library of College of Medicine and Pharmacy

INTRODUCTION

Chronic liver diseases always have a continuous progression of destruction and recovery of the ultimate tissue, resulting in liver fibrosis and cirrhosis, it is known as a major cause of death in many countries around the world.

Chronic liver diseases include some subclinical diseases with different causes, particularly the hepatitis B virus, hepatitis C virus and liver inflammation caused by alcohol play an important role. In the world, about 400 million people are infected with HBV. Most people with chronic HBV infection are living in Asian, African and the Mediterranean countries.

Liver fibrosis is now known by clinicians with a new look. Previously, liver fibrosis was deemed as an irreversible process because normal liver tissue cells are replaced by collagen-based tissues; Today, thanks to advances in the understanding of liver fibrosis, the molecular level in two decades allows to open how to treat the fibrosis, liver fibrosis process may be terminated or recovered if treated appropriately.

Before this fact, early and accurate detection of liver fibrosis plays an important role in the monitoring of patients with chronic liver diseases. Today, liver biopsy is required for the early detection of liver fibrosis, it is considered as the "gold standard" in the diagnosis of liver fibrosis. Liver biopsy is an invasive technique, both patients and doctors are afraid to perform.

Among the non-invasive methods which are noticed today, the transient liver elastography (FibroScan[®]) is a promising technique. Therefore, we have performed this study to investigate the feasibility and accuracy of this method to assess the liver fibrosis.

Transient liver elastography is a new, non-invasive, quick, easy method and can be repeated - allows to assess the degrees of liver fibrosis. Based on the indicators of liver elastography to diagnose the degree of liver fibrosis, thereby a accurate treatment and appropriate prophylaxis plan will be made. The monitoring and prognosis of the liver fibrosis degree in patients with chronic liver diseases should be made

Therefore, we have studied the title of "***Study of liver fibrosis in patients with chronic liver diseases by transient elastography and comparison with histopathology***" with the following objectives:

1. Determine the threshold value, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of transient liver elastography and compare with histopathology in patients with chronic liver diseases.

2. Assess the correlation of transient liver elastography according to the degrees of liver fibrosis with some haematological and biochemical indicators in the studied patients.

- **Scientific and practical significance of the thesis**

+ *Scientific significance*

Transient liver elastography is a new, non-invasive, quick, easy method and can be repeated - allows to assess the degrees of liver fibrosis. The use of indicators for liver elastography with quantitative ultrasound in diagnosis of the degrees of liver fibrosis is an objective scientific method, not dependent on the subjectivity of the practitioner as well as research subjects, but give correct values. Based on the indicators of liver elastography to diagnose the degrees of liver fibrosis

+ *Practical significance*

Determine the threshold value for the diagnosis of liver fibrosis degrees by liver elastography. Determine the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of liver elastography to assess the degrees of liver fibrosis compared to liver biopsy. Monitor and predict the degrees of liver fibrosis in chronic liver diseases.

- **New contributions of the thesis**

The thesis is one of the few research projects on assessment of liver fibrosis in Vietnam. It has a major contribution to the internal digestion, especially in the diagnosis of the extent of liver fibrosis in patients with chronic liver diseases for prompt treatment.

- **Thesis structure:**

Includes 124 pages: 2 pages of questioning, 34 pages of literature review, 23 page of subjects and study methods, 26 page of research findings, 36 pages of discussions, 2 pages of conclusions, 1 page of recommendations. The thesis has 39 tables, 14 figures, 17 charts, 124 references: 27 documents in Vietnamese, 96 documents in English, 01 document in France.

Chapter 1

OVERVIEW

1.1. CHRONIC LIVER DISEASE

1.1.1 Definition

Chronic liver disease is defined as an illness with continuous liver dysfunction clinically and biochemically longer than 6 months.

1.1.2 Epidemiology

Vietnam is a country within the Southeast Asian region, where the rates of hepatitis B and C are higher. Up to 8.4 million people (10.7%) with chronic HBV infection are available in our country, this frequency varies according to the risky factors, quite high for those who are injecting drugs and living with HIV, group with drug injection is higher (17.4%), hemodialysis group is 14.3%, low risk group is 9.4%. On the other hand, alcohol abuse is increasingly common, and patients who are hospitalized with alcoholic-based liver disease are increasing.

In a survey of Lavanchy, the frequency of hepatitis C virus infection worldwide is about 2.35%, affecting 160 million people with chronic hepatitis C virus. Among East Asian countries, the prevalence of HCV in the community has various changes, about 0.5% in Singapore and Hong Kong, about 6% in Vietnam and Thailand, and over 10% in Myanmar, about 2-3% (about 30 million people) in China.

1.1.3 Causes of chronic liver disease

Vietnam is a country of Southeast Asia, where the prevalence of hepatitis B and C is high. The major causes of chronic liver disease include: Virus, toxins and drugs, metabolism, autoimmune diseases and other causes

1.1.4 Pathophysiology of liver fibrosis and cirrhosis

Liver fibrosis is a consequence of the healing response of liver damages for the repeated continuously damage.

1.1.4.1 Normal liver structure

Normally, liver cells are covered by endothelium with slots. Kupffer cell is known as macrophage which located in the cavity heart, close to the endothelial layer. Activation of astrocytes can cause accumulation of extracellular matrix (ECM)

1.1.4.3 Change of the damaged liver structure

Infiltration of inflammatory lymphocytes into all liver tissues. Some liver cells are removed from the program. Kupffer cells are activated. Intermediate fiber chemical is released.

Cell proliferation is repeated and surrounded a large amount of extracellular matrix proteins.

1.2. METHODS OF ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS

. Assessment of the degree of liver fibrosis has many of great significances, it not only diagnose the liver fibrosis, but also gives precise treatment methods, monitors and predicts those with chronic liver diseases.

1.2.1. Assessment of invasive liver fibrosis - histopathology

Despite liver biopsy has been applied from more than 115 years, but it is still considered as the "gold standard" in the assessment of liver histology, extent of disease, causes and fibrosis.

1.2.1.2. Scales of histopathology

Scales to assess the histological lesions of the liver is well known today: HAI-Knodell, HAI Ishak-Knodell (arranged HAI-Knodell), and Metavir scoring system.

1.2.2. Assessment of non-invasive liver fibrosis

1.2.2.1. Serological tests to assess liver fibrosis

Serum markers increasingly refer to the measurement of one or more molecules in blood or serum sample as an agent of liver fibrosis

1.2.2.2 Methods to diagnose the liver fibrosis imaging

While there are no accurate clinical assessment and biochemical markers in diagnosis of fibrosis, the rapid development of imaging techniques may be a new non-invasive approach in chronic liver diseases. Ultrasound: is an easy technique to perform, noninvasive. B-mode ultrasound may see the appearance, biliary structures, blood vessels of the livers. CT scan, MRI: These techniques show images of the livers and surrounding structures. The major signs (splenomegaly, large tail lobes, dilated veins) can diagnose the portal vein hypertension with high specificity, particularly in patients with liver diseases which are known in advance

Methods of liver elastography (see section 1.2.2.3)

1.2.2.3. Transient elastography

Classification of liver elastography:

In addition to MRE, ultrasound has many way to create the deformed tissues, there are ultrasound machines to analyze qualitative and quantitative tissue deformation and elasticity. It is divided into two main types: static and dynamic.

FibroScan: is well indicated in the following pathologies. Determine the degrees of liver fibrosis in chronic liver tissue pathology caused by hepatitis viruses: especially hepatitis B and C viruses. Alcoholic hepatitis. Hepatic steatosis. Monitoring of changes in

recovery of liver diseases is to determine the degrees of liver fibrosis, very useful for clinicians in the diagnosis as well as in the treatment and supervision.

Chapter 2

SUBJECTS AND METHODS OF THE STUDY

2.1. SUBJECTS

From July 2007 to September 2013, we studied 92 patients with chronic liver diseases

2.1.1. Patient selection criteria

Patients aged 16 and older were diagnosed with BGMT via pathology BGMT by 1 or more of the causes of the following 4 main groups: hepatitis B virus, hepatitis C virus, alcohol, and unknown causes.

2.1.1.1. Chronic liver disease diagnosis

Chronic inflammatory cell infiltration: mononuclear lymphocytes may appear liver fibrosis on the report of pathology

2.1.1.2. Criteria for diagnosis

2.1.1.3. Criteria for histopathological diagnosis: according Metavir.

2.1.2. Exclusion criteria

- Patients' disagreement to participate in this study
- Severe coagulopathy: prolonged prothrombin time (≥ 3 -5 seconds compared to symptoms); INR > 1.5 ; platelets $< 50,000 / \text{mm}^3$
- Decompensated cirrhosis with the complications of portal vein hypertension, such as ascites, esophageal varices, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome
- Other diseases cause thrombocytopenia, hepatic congestion due to heart or severe lung disease. Obesity (BMI ≥ 25)
- Liver biopsy samples are substandard to determine the histopathology: < 6 ports or length < 1.5 cm)

2.2. RESEARCH METHODS

2.2.1. Study design:

- Cross-sectional description.
- Study period: from July 2007 to September 2013.

2.2.2. Same size

From foreign studies, this transient liver elastography has a significant specificity (psp) with severe fibrosis and cirrhosis from 85% -95%. Error of specificity fluctuates around 5% ($w = 0.05$). $n = 91.2$. We will test at least 92 patients.

2.2.3. Study variables

2.2.3.1. *Ages and age subgroups*

2.2.3.2. *Genders:*

2.2.3.3. *Health history:*

2.2.3.4. *Functional symptoms:*

2.2.3.4. *Physical symptoms:*

2.2.3.5. *BMI*

2.2.3.6. *Haematological, biochemical tests of livers and bile ducts*

2.2.3.7. *Abdominal ultrasound*

2.2.3.8. *Transient liver elastography: Unit in kiloPascal (kPa).*

2.2.3.9. *Biopsies*

2.2.3.10. *Biopsy complications*

Complications includes pain, hemorrhage, infection ... and how to manage these complications and outcomes.

2.2.3.11. *Diagnosis of causes*

Divided into 7 groups: hepatitis B virus, hepatitis C virus, alcohol, hepatitis B virus + hepatitis C virus, hepatitis B virus + alcohol + hepatitis C virus + alcohol, and unknown causes.

2.2.4. Research steps

2.2.4.1. *Patients*

All patients in the study were asked about their medical history, clinically examined and tested according to their information to meet the medical criteria and exclusion criteria:

2.2.4.2. *Tests*

Some blood tests were quantified in accordance with the principles and techniques of testing.

2.2.4.3. *FibroScan*

All patients were received with transient liver elastography at the Medical Diagnostic Center (Medic) HCM City with FibroScan 502 whose M probe was produced by Echosen in France. This procedure was carried out at least 2 hours after eating.

2.2.4.4. *Liver biopsy*

All patients in the study would be received with percutaneous liver biopsy at the ultrasound room under the guidance of 2D ultrasound. Liver biopsy was studied by the author and performed by the gastrointestinal specialist, histopathological results were read at the Department of Pathology of HCMC University of Medicine & Pharmacy.

A liver tissue sample was soaked in bottle containing 10% formalin solution and sent to the Department of Pathology of HCMC University of Medicine & Pharmacy within 24 hours. Liver tissue sample was placed in paraffin, and 16 hours after routine Hematoxylin Eosin staining and immunohistochemistry (IHC), Vimentin and Trichrome markers can support to better observe the connective collagen tissue and differentiate the connective tissue with the smooth muscle.

2.2.5. *Data processing methods*

Data processing with program SPSS 14.0.

Assessment: $p > 0.05$: Difference was not statistically significant; $p < 0.05$: Difference was statistically significant; $p < 0.01$: Difference had a very statistical significance; $p < 0.001$: Difference had a greatly statistical significance.

Average comparison of two overall groups and statistical prediction were made by using T-test on SPSS 14.0. To compare the average value of a group with a particular value, the testing of hypotheses about the overall average should be made. SPSS using One-Sample T-Test.

To compare two average values of two separate groups whose each observable elements has the similarity in pairs with the other element, the testing of hypotheses for the equality of 2 overall averages should be based on data from 2 groups by coordinating each pair. SPSS using Pair-Sample T-Test

To extend the comparison to the mean of many independent groups, the testing of hypotheses for the equality of several overall averages should be made. Testing method is the analysis of variance (ANOVA). SPSS using One-way ANOVA

ROC curve was set to detect patients with liver fibrosis according to METAVIR in phase 2 or more METAVIR ($F \geq 2$), phase 3 or more ($F \geq 3$) and cirrhosis ($F = 4$). Thereby, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) of the method of liver elastography would be determined.

2.2.6. *Erroe control*

2.2.7 *Ethics in research*

Chapter 3 RESEARCH FINDINGS

3.1. GENERAL FEATURES OF RESEARCH GROUP

3.1.1. Epidemiological features

3.1.1.1. Ages

Table 3.1: Distribution of patients by age groups of patients with chronic liver disease

Age group (year)	n	Frequency (%)	Cumulative Frequency (%)	Mean \pm SD
16 - 25	5	5,43	5,43	
>25 - 35	11	11,96	17,39	
>35 - 45	20	21,74	39,13	
>45 - 55	23	25,00	64,13	
>55 - 65	14	15,22	79,35	
> 65	19	20,65	100,00	
	92	100		50,43 \pm 15,03

Comment: The average age of patients in the research group: 50,43 \pm 15,03. Youngest age: 16. Oldest age: 79. Mostly in middle age: 45-55 accounted for 25%. Age group > 35-45 the second position: 21,74%.. Age group 16-25 accounted for 5.43% rate with the lowest percentage. The oldest group (> 65) accounted for a high percentage, 20.65%

3.1.1.2. Genders

Table 3.2: Distribution of patients by gender

	n	Frequency (%)	$p > 0,05$
Male	55	59,78	
Female	37	40,22	

Comment: In the study sample, there were 55 male patients (59,78%) and 37 female patients (40,22%). Proportion of male/female patient: 1,49.

3.1.1.3. Causes

Table 3.3: Pathological causes of chronic liver tissue

Cause	n	Frequency (%)
Hepatitis B virus	26	28,26
Hepatitis C virus	28	30,43
Alcohol	6	6,52
Hepatitis B virus + alcohol	8	8,70
Hepatitis C virus + alcohol	10	10,87
Hepatitis B + C viruses	4	4,35
Others	10	10,87

Comment: The frequency of patients with hepatitis B and C viruses in our study was nearly similar, accounting for 28,26% and 30,43%. Alcoholic hepatitis had merely 6 cases (6.52%), hepatitis B in combination with alcoholic hepatitis had 8 cases (8,7%).

3.1.1.4 BMI

Table 3.4: Distribution of body mass index (BMI)

BMI	n	Mean \pm SD	Min.	Max.
	92	22,2 \pm 2,12	18,7	24,3

Comment: Average BMI of patients in the study group: 22,2 \pm 2,12. Lowest BMI: 18.7. And the highest BMI: 24,3.

3.1.2. Clinical features

3.1.2.1 Functional symptoms

Table 3.5: Symptoms of functional liver tissues

	n	Frequency (%)
Low labor capacity	25	27,17
Right upper quadrant pain	27	29,34
Sleep disorders	35	38,04
Bloating, indigestion	68	73,91
Fatigue, anorexia	75	81,52

Comment: The common functional symptoms in patients with chronic liver diseases included fatigue, anorexia, 75 patients (representing 81,52%).

3.1.2.2 Physical symptoms

Table 3.6: Physical symptoms of chronic liver tissues

	n	Frequency (%)
Gastrointestinal bleeding	1	1,09
Subcutaneous haemorrhage	8	8,70
Splenomegaly	14	15,21
Jaundice	15	16,30
hepatomegaly	18	19,57
Star-shaped vessels	19	20,65
Ochre palms	21	22,82
Cheekbone vasodilation	36	39,10
Skin darkening	68	73,90

Comment: The common physical symptoms included: 68 patients (73.9%) with skin darkening. Cheekbone vasodilation (39.10%), Ochre palms (22.82%). Jaundice and Subcutaneous haemorrhage accounted for 16,3% and 8,7%.

3.1.3. Subclinical features

3.1.3.1. Biochemical and hematological features

Table 3.7: Some blood tests of patients with chronic liver diseases

	Mean	Min.	Max.	Unit
Albumine	4,39 ± 0,85	2,17	5,9	mg/dL
Platelet	171,9 ± 71,9	57	419	G/L
Creatinin	0,93 ± 0,19	0,5	1,42	mg/dL
INR	1,03 ± 0,13	0,85	1,47	
AST	72,17 ± 53,96	13	293	U/L
ALT	55,24 ± 38,52	10	174	U/L
Total Biliburin	8,5 ± 11,17 Trung vị: 2,65	0,2	72,2	mol/L

Comment: When SD variable was greater than the mean, the mean (Median) was selected to discuss. Total bilirubin value had a great fluctuation, so the mean was chosen to analyze.

3.1.3.2. Ultrasonic features

Table 3.8: 2D ultrasound features

Ultrasound features	n	Frequency (%)
Normal ultrasound	19	20,65
Raw liver parenchyma structure	35	38,04
Two ultrasonic signals (Raw liver parenchyma structure + irregular liver bank)	24	26,09
Three ultrasonic signals (liver parenchyma structure + irregular liver bank + splenomegaly)	14	15,22

Comment: There were 19 patients with normal ultrasound (20,65%). Their liver parenchyma structure was raw: 35 (38,0%) and 14 cases (15.22%) met all three signs on ultrasound

3.1.3.3. Endoscopy of the esophagus, stomach.

Table 3.9: Esophagus, stomach endoscopy report

Chronic liver disease		n	Frequency (%)
Esophageal varices	Yes	13	14,10
	No	79	85,90

Comment: Patients with esophageal varices have merely 13 cases (14,1%). No case of aneurysm dilation was detected.

3.2. HISTOPATHOLOGY OF CHRONIC LIVER DISEASES

Of the 92 patients who were received with liver biopsies, 7 patients were received 2 biopsies, accounting for 7.6% frequency, no patient with more than 3 liver biopsies was detected.

3.2.1. Histopathology report (Metavir)

Table 3.10: Classification of the degrees of Metavir

Degree of fibrosis	n	Frequency (%)	<i>p</i> <0,01
F0	7	7,61	
F1	19	20,65	
F2	24	26,09	
F3	22	23,90	
F4	20	21,75	
	92	100	

Comment: 7 cases with histological diagnosis were F0 accounting for 7,61%. 19 patients were F1(20,65%). Thus, 26 patients were diagnosed with F0,1 (28,26%). Significant fibrosis (F2) was 24 (26,09%). 22 cases with severe fibrosis F3 (23.9%) and 20 cases with cirrhosis (F4) (21,75%).

3.2.2. Complications

Table 3.11: Liver biopsy complications

Complication	n	Tần suất (%)
Pain	59	64,10
Internal bleeding	0	–
Bile peritonitis	0	–
Injuries to other organs	0	–
Death	0	–

Comment: The most common complications was pain. 59 patients had pains at the biopsy site, accounting for 64,1% frequency. 50 patients had the level of pain of 5 (54,3%) oral painkillers should be used for pain level at 3/5. 9 cases (9,78%) has a pain at 4/5, intramuscular painkillers should be used.

3.3. LIVER ELASTOGRAPHY

3.3.1. Final report of liver elastography and histopathological grading of Metavir corresponding to FibroScan

Table 3.12: Values of liver elasticity (kPa) with histopathological grading of Metavir (F) of the liver biopsy

Metavir (F)	n	(%)	Mean \pm SD (kPa)	Oscillation (kPa)	Reliability 90%(CI)
0	7	7,61	7,34 \pm 2,16	5,3 - 11,8	5,34 - 9,34
1	19	20,65	7,08 \pm 2,99	3,8 - 14,1	5,64 - 8,52
2	24	26,09	14,59 \pm 15,31	4,8 - 72,1	8,12 - 21,05
3	22	23,91	23,64 \pm 16,20	8,8 - 75,0	16,46-30,83
4	20	21,74	37,56 \pm 20,12	11,1 - 75,0	28,14- 46,98
	92	100	19,64 \pm 18,23	3,8 - 75	

Comment: In the study group, the liver elastography was successful with 92 cases, mean of 19,64 \pm 18,23 kPa, oscillation: 3,8-75 kPa. The percentage of patients with the highest Metavir F2 (26.09%) with average elasticity was 14,59 \pm 15,31kPa

3.3.2. FibroScan index (kPa) by each cause of chronic liver disease

Table 3.13: FibroScan index (kPa) by each cause of chronic liver disease

	n	Mean (kPa) \pm SD	Min.	Max.
Chronic hepatitis B virus	26	15,52 \pm 17,76	3,8	72,1
Chronic hepatitis C virus	28	19,82 \pm 18,85	4,3	75
Alcoholic hepatitis	6	44,82 \pm 23,16	8,1	75
hepatitis B virus + alcohol	8	15,26 \pm 9,27	5,6	32
Hepatitis C virus + alcohol	10	19,92 \pm 7,51	7,8	31
hepatitis B virus + C	4	22,45 \pm 14,34	5,9	39,8
Others	10	16,88 \pm 20,66	5,3	75

Comment: Chronic liver disease due to alcohol had the highest liver elasticity mean.

Table 3:14: Value of liver elasticity (kPa) with histopathological grading of Metavir (F) in patients with chronic hepatitis B virus

Metavir grading phase (F)	n	Mean \pm SD (kPa)
F0	2	6,15 \pm 1,2
F1	8	5,76 \pm 1,8
F2	10	19,04 \pm 23,34
F3	5	22,52 \pm 15,34
F4	1	42,2
	26	15,52 \pm 17,76

Comment: The mean of liver elasticity was 15,52 \pm 17,76 kPa

Table 3.15: Value of liver elasticity (kPa) with histopathological grading of Metavir (F) in patients with chronic hepatitis C virus

Metavir grading phase (F)	n	Mean \pm SD (kPa)
F0	2	6,3 \pm 0,71
F1	4	6,75 \pm 2,54
F2	7	10,16 \pm 2,67
F3	8	29,72 \pm 21,77
F4	7	29,5 \pm 22,62
	28	19,82 \pm 18,85

Comment: The proportion of patients with cirrhosis (F4) and severe fibrosis (F3) had a high percentage (nearly 30%). The value of liver

elasticity was up to 19,82 kPa. Chronic hepatitis C virus accounted for the highest percentage in most causes (30,43%).

Table 3.16: Value of liver elasticity (kPa) with histopathological grading of Metavir (F) in patients with chronic hepatitis B virus + alcohol

Metavir grading phase (F)	n	Mean \pm SD (kPa)
F1	1	5,6
F2	4	12,5 \pm 3,96
F3	1	8,8
F4	2	28,85 \pm 4,45
	8	15,26 \pm 9,27

Comments: 8 patients with chronic alcoholic hepatitis B accounting for a small proportion. Average elasticity value was 15,26 kPa.

Table 3.17: Value of liver elasticity (kPa) with histopathological grading of Metavir (F) in patients with chronic hepatitis C virus + alcohol

Metavir grading phase (F)	n	Mean \pm SD (kPa)
F1	1	14,1
F2	3	12,87 \pm 4,4
F3	3	21,37 \pm 6,7
F4	3	27,47 \pm 3,06
	10	19,92 \pm 7,51

Comment: There were 10 patients with chronic alcoholic hepatitis C accounting for a small proportion. Average elasticity value was 19,92 kPa.

Table 3.18: Value of liver elasticity (kPa) with histopathological grading of Metavir (F) in patients with hepatitis due to other causes

Metavir grading phase (F)	n	Mean \pm SD (kPa)
F0	2	9,2 \pm 3,68
F1	4	8,95 \pm 3,53
F3	3	13,2 \pm 0,69
F4	1	75,0
	10	16,88 \pm 20,66

Comments: There were 10 patients with unknown causes of chronic liver disease, accounting for a small proportion. Average elasticity value was 16,88 kPa

3.3.3. Inflammatory Metavir Grading (A) under FibroScan

Table 3.19: Value of liver elasticity (kPa) corresponding to Metavir activity (A)

Metavir activity (A)	n	Average (kPa)	Oscillation (kPa) \pm SD	Confidence interval 90% (CI)
A0	8	8,15 \pm 2,45	5,3 – 12,1	6,1 – 10,2
A1	34	15,51 \pm 17,94	3,8 – 75	9,25 – 21,78
A2	45	22,9 \pm 17,77	3,8 – 75	17,57 – 28,24
A3	5	36,76 \pm 18,23	14 – 75	8,32 – 65,2
	92	19,65 \pm 18,23	3,8 – 75	15,87 – 23,42

Comment: The level of activity A on the scale Metavir in patients with chronic liver disease mostly in A1 and A2 stages, accounting for 85.9%.

3.3.4. Determine the threshold value of liver elasticity by FibroScan in the diagnosis of various degrees of fibrosis

3.3.4.1. FibroScan value in the diagnosis of liver fibrosis with significant ($\geq F2$)

Comment: When FibroScan index value > 7.3 , the risk of liver fibrosis $F \geq 2$ with an area under the curve (AUC) 0.95 (confidence interval of 95%: 0.91 – 0.98); sensitivity of 92.06% and specificity of 90.98%. PPV: 84.1%. NPV: 95.7%. $p < 0.001$.

3.3.5.2. FibroScan value in the diagnosis of serious liver fibrosis ($\geq F3$)

Comment: When FibroScan index value > 8.7 , the risk of liver fibrosis $F \geq 3$ with AUC of 0.93 (confidence interval of 95%: 0.89 to 0.96); sensitivity of 100% and specificity of 83.78%. PPV: 60.7%. NPV: 100%. $p < 0.001$.

3.3.5.3. Fibroscan value in the diagnosis of cirrhosis (F4)

Comment: When the index value of FibroScan > 12.9 , there would be the risk of cirrhosis (F4) with AUC of 0.94 (confidence interval of 95%: 0.90 - 0.97), sensitivity of 95% and specificity of 85.45%. PPV: 44.2%, NPV: 99.3%. $p < 0.001$.

3.3.5. Sensitivity, specificity, PPV, NPV, AUC of liver elasticity in diagnosing liver fibrosis degree

Table 3:20: Sensitivity, specificity, PPV, NPV, AUC of liver elasticity in diagnosing liver fibrosis degree

Values	$\geq F2$	$\geq F3$	F4
Threshold value (kPa)	7,3	8,7	12,9
Sensitivity (%)	92,06	100	95
Specificity (%)	90,98	83,78	85,45
PPV (%)	84,10	60,70	44,20
NPV (%)	95,70	100	99,30
AUC	0,95	0,93	0,94

Comment: Sensitivity and specificity of the method measuring FibroScan are quite high, sensitivity > 90%, specificity > 80%. AUC is also very high, from 0.9 upwards.

3.3.6 Determine the elasticity threshold value in diagnosing hepatic fibrosis degree in chronic hepatitis virus B

Comment: When FibroScan index value > 7, the risk of liver fibrosis $F \geq 2$ with AUC 0.89 (confidence interval of 95%: 0.71- 0.97), sensitivity of 83.33% and specificity of 90%. PPV: 93.7%. NPV: 75%. $p < 0.001$.

Comment: When FibroScan index value > 9.1, there will be the risk of liver fibrosis with $F \geq 3$ with an area under the curve (AUC) of 0.8 (confidence interval of 95%: 0.61 - 0.93), sensitivity of 100% and specificity of 69.57%. PPV: 41.7%. NPV: 100%. $p < 0.001$.

Table 3:21: Determine the liver elasticity threshold value in diagnosing liver fibrosis degree of chronic hepatitis virus B

Metavir (F)	n	Thresh old (kPa)	Sens	Spe	AUC	95% CI	PP V	NP V	<i>p</i>
Metavir $F \geq 2$	18	7	83,33	90	0,89	0,71-0,97	93,7	75	<0,001
Metavir $F \geq 3$	5	9,1	100	69,57	0,80	0,61-0,93	41,7	100	<0,001

3.3.7 Determine liver elasticity threshold in diagnosing hepatic fibrosis degree in chronic hepatitis virus C

Comment: When FibroScan index value > 8.3, there will be the risk of liver fibrosis $F \geq 2$ with an area under the curve (AUC) of 0.95 (confidence interval of 95%: 0.80 - 0.99), sensitivity of 86.96% and specificity of 83.33%. PPV: 95.2%. NPV: 62.5%. $p < 0.001$.

Comment: When the index value of FibroScan > 11, there would be the risk of liver fibrosis with $F \geq 3$ with an area under the curve (AUC) of 0.88 (confidence interval of 95%, 0.70 - 0.97), sensitivity of 86.67% and specificity of 78.57%. PPV: 81.3%. NPV: 84.6%. $p < 0.001$.

Comment: When the index value of FibroScan > 12.9, there would be the risk of cirrhosis ($F = 4$) with an area under the curve (AUC) of 0.79 (confidence interval of 95%: 0.60 to 0.92), sensitivity of 87.5% and specificity of 71.43%. PPV: 53.8%. NPV: 93.8%. $p < 0.001$.

Table 3.22: Determine the threshold value of hepatic elasticity by FibroScan in the diagnosis of various degrees of fibrosis of chronic hepatitis C

Stage classifying Metavir (F)	n	Threshold (kPa)	Sens	Spe	AUC	PPV	NPV	95%CI	p
Metavir $F \geq 2$	23	8,3	86,96	83,33	0,95	95,2	62,5	0,80-0,99	<0,001
Metavir $F \geq 3$	15	11	86,67	78,57	0,88	81,3	84,6	0,70-0,97	<0,001
Metavir $F = 4$	8	12,9	87,5	71,43	0,79	53,8	93,8	0,60-0,92	<0,001

3.4 IMPLICATIONS, CORRELATIONS BETWEEN LIVER ELASTICITY AND FIBROSIS LEVEL BY METAVIR AND HEMATOLOGY BIOCHEMISTRY PARAMETERS RELATED TO CIRRHOSIS

3.4.1 Correlation (regression) between FibroScan index (kPa) and the degree of liver fibrosis F (Metavir)

Comment: The agreeable relationship of moderate level between FibroScan (kPa) and the degree of liver fibrosis F (Metavir) according to the equation $Y = 0.0457 X + 1.9397$; $r = 0.6$ ($p < 0.01$).

3.4.2 The correlation between the degree of liver fibrosis and transaminases, INR, platelet and blood bilirubin

3.4.2.1. Group of common chronic hepatitis

Table 3.23: The correlation between the number of liver elastography and transaminases, bilirubin, platelets, albumin and INR (n = 92)

		AST	ALT	Bilirubin	Platelet	Alb	INR
Fibroscan (kPa)	r	0,379	0,125	0,448	-0,532	-0,446	0,554
	p	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Comment: Liver elasticity has moderate correlation with indicators above, except ALT, closely correlated with INR (0.554) and platelet quantity.

Table 3:24: The correlation between the degree of liver fibrosis based on F-Metavir and transaminases, bilirubin, platelets, albumin, INR

		AST	ALT	Platelets	Full bilirubin	Alb	INR
Liver fibrosis according to Metavir	r	0,299	0,122	-0,441	0,186	-0,196	0,416
	p	<0,001	>0,05	<0,001	<0,05	<0,01	<0,001

Comment: The level of liver fibrosis (based in histopathology Metavir) correlates from very little to moderately with indicators AST, platelet, and INR. No correlation with bilirubin and ALT.

3.4.2.2. Groups of chronic hepatitis virus B

Table 3:25: The correlation between liver elasticity and transaminases, bilirubin, platelets, albumin, INR in patients with chronic hepatitis virus B

		AST	ALT	Platelets	Full bilirubin	Alb	INR
Fibroscan (kPa)	r	0,464	0,079	-0,59	0,398	-0,52	0,737
	p	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05	<0,01	<0,001

Comment: Liver elasticity (kPa) has little or moderate correlation with indicators AST, bilirubin, and correlates quite closely with platelets, albumin and INR. No correlation with ALT.

3.4.2.3. Groups of chronic hepatitis virus C

Table 3:26: The correlation between hardness of FibroScan and transaminases, bilirubin, platelet, Alb, INR in patients with chronic hepatitis virus C

		AST	ALT	Platelets	Full bilirubin	Alb	INR
FibroScan (kPa)	r	0,389	0,359	-0,487	0,684	-0,719	0,694
	p	<0,05	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001

Comment: The elasticity of liver correlates very little or moderate with AST, platelet. It quite closely correlates with bilirubin, albumin and INR, and does not correlate with ALT.

Chapter 4 DISCUSSION

4.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF RESEARCH SAMPLE

4.1.1. Characteristics of old age and sex

4.1.1.1. *Characteristics of old age:* The average age in our study (50.43 ± 15.03) is similar to the research results of domestic and foreign authors.

4.1.1.2. *Gender characteristics:* In our study, the proportion of male / female: 1.49 - number of male patients is half as many as female. This result is quite consistent with some studies of local and foreign authors.

4.1.2. Characteristics of the causes of chronic liver tissue

In our study, the causes of chronic liver tissue is viral predominance, almost 60%, in which, hepatitis virus B and C are about equal, 28.26% and 30.43%.

In our study the proportion of hepatitis due to virus and alcohol combination is 19.57%. According to Atif Zaman, cirrhosis simply due to virus is not high (33%), hepatitis due to virus C and alcohol has the highest rates.

In the study by author G.Wong (Hong Kong), it is recorded that the percentage of hepatitis due to virus B is 52% and virus C is 14%. There is also a large proportion of patients with nonalcoholic fatty liver (26%) and other causes of 9%.

4.1.3. Clinical features

Fatigue and anorexia occur in most patients, accounting for 81.52%. This is also consistent with the theory, as these are the first symptoms to appear.

4.1.4. Subclinical features

4.1.4.1. *Some biochemical and hematology tests*

In our study, AST and ALT change abnormally. AST (72.17 ± 53.96), ALT (55.24 ± 38.52). This is also the main reason why patients seek medical care and control pathogens.

The research results of authors such as Foucher AST (59.5), ALT (79.2), Gomez-Dominguez AST (58 ± 47), ALT (86 ± 80).

4.1.4.2. *2D ultrasound:* In general, signs of raw liver parenchyma are common signs of chronic liver tissue.

4.1.4.3. *Esophageal gastroscopy*

Cirrhosis is a common disease in Vietnam, in the course of disease progression, there may appear dangerous complications causing death such as liver coma, gastrointestinal bleeding (XHTH).

4.2. LIVER BIOPSY

4.2.1. Success rate

There are 4 cases that fail to reach standard, so they should be rejected. The success rate is 95.83%. This result is similar to the study by Lam Hoang Cat Tien and a number of studies of the authors Foucher et al, Zioli et al, success rate is 92.3%.

4.2.2. Complications of liver biopsy

Pain is the most common minor complications in our study. Pain at the biopsy site accounts for 64.1% of patients, the frequency and severity of pain evaluated on a scale of 5 is usually 3/5 (50 patients, 54.3%).

4.2.3. Histopathological results

4.2.3.1. Stage liver fibrosis according to Metavir (F)

Through some research, we found that the frequency distribution of liver fibrosis according to Metavir is similar between studies. Overall, the rate of fibrosis for stages F 0, 1 in patients is high, serious fibrosis F3, F4 is lower. This result is consistent with the findings of Foucher, Gomez-Dominguez et al.

4.2.3.2. Compare inflammatory activity progression according to Metavir

This result is consistent with study of Zioli, most patients also focus at the level of inflammatory activity of A1, and A2. Specifically in the study of Zioli, A1 accounts for 66.5% and A2 of 30.3%, while A3 and A0 occupy negligible frequency.

4.3. ELASTOGRAPHY OF LIVER

4.3.1. Measure liver elastography with FibroScan

Average elasticity of liver in our study (19.64 kPa) is higher than the study by Foucher, Ganne-Carrie and Castera (6.3 -7.4 kPa).

4.3.2. Measure liver elastography according to histological stage Metavir (F)

The results of our study show that the average elasticity of liver in the period F0 and F1 is from 7.08 to 7.34 kPa. Period F2 is 14.59 kPa (confidence interval 90%: 8.12 to 21.05). Stage F3 is 23.64 kPa (confidence interval 90%: 16.46 to 30.83). Highest is F4: 37.56 kPa (confidence interval 90%: 28.14 to 46.98).

In the study by Foucher, the average elasticity for each stage according to histopathology Metavir for F 0, 1 is 6.9 kPa, F2 is 9.2 kPa, F3 is 18.7 kPa, F4 is 31.1 kPa.

4.3.3. Result of liver elastography measurement in diagnosing liver fibrosis degree

4.3.3.1. Result of liver elastography in diagnosing liver fibrosis with significant level ($\geq F2$)

In this study, with the use of the ROC curve, we determine the optimal threshold value to diagnose liver fibrosis with significant level ($\geq F2$) of 7.3 kPa, the area under the curve ROC (AUC) is 0.95 respectively. Sensitivity: 92.06%, specificity: 90.98%.

Compare with the findings of Ziol, our threshold value in the diagnosis of liver fibrosis differ slightly.

4.3.3.2. Result of liver elastography in diagnosing liver fibrosis with serious level ($\geq F3$)

In our study, the ROC curve identifies the optimal threshold value in diagnosing severe liver fibrosis ($\geq F3$) of 8.7 kPa, and the area under the ROC curve (AUC) is 0.93 respectively.

Result of our threshold value (8.7 kPa) is lower than the study of the authors Foucher (12.5 kPa), Gomez (11 kPa). Meanwhile, the result of our study is similar to the results of Ziol and Castera.

4.3.3.3. Liver elastography results in the diagnosis of liver cirrhosis (F4)

ROC curve also helps us determine the optimal threshold value for the diagnosis of cirrhosis (F4) of 12.9 kPa, respectively AUC is 0.94, sensitivity is 95%, specificity is 85.45% , PPV is 44.2% and NPV is 99.3%. We find a threshold value of cirrhosis diagnosis in our study (12.9) is nearly identical to the study of Castera, which is 12.5 kPa, but lower than some studies of other authors.

4.3.4. Liver elasticity threshold value in diagnosing liver fibrosis extent in some of the causes of chronic liver disease

4.3.4.1. Elasticity threshold value in diagnosing different liver fibrosis of chronic hepatitis B

In our study, the threshold value $F \geq 2$ is 7 kPa, AUC 0.89 (confidence interval 95%: 0.71- 0.97), sensitivity 83.33% and specificity 90%, PPV 93.7% and NPV 75%, generally they are quite similar with studies.

4.3.4.2. Liver elasticity threshold value in diagnosing different liver fibrosis degree of chronic hepatitis C

In our study, if threshold $F \geq 2$ is 8.3 kPa, the AUC values is 0.95, sensitivity is 86.96%, specificity is 83.33%, PPV is 95.2%, NPV is 62.5%. When choosing the threshold of 11, the risk of liver fibrosis degree is $F \geq 3$ with AUC of 0.88, sensitivity of 86.67%, specificity of 78.57%, PPV of 81.3%, NPV of 84.6%. When choosing the threshold of 12.9, the risk of cirrhosis ($F = 4$) has AUC of 0.79, sensitivity of 87.5% and specificity of 71.43%, PPV of 53.8% and NPV of 93,8%.

4.4. CORRELATION, CORRELATION BETWEEN LIVER ELASTICITY AND FIBROSIS LEVEL UNDER METAVIR AND HEMATOLOGY, BIOCHEMISTRY PARAMETERS RELATED TO CIRRHOSIS

4.4.1. The relationship between liver elasticity (kPa) and histologic grading Metavir (F)

In a prospective study, diagnosis of liver fibrosis by measuring liver elasticity in patients with chronic liver disease shows many different causes, Foucher et al concludes that liver elasticity (kPa) and the degree of fibrosis (F) according to Metavir differ significantly and correlate fairly closely ($r = 0.73$; $p < 0.05$).

4.4.2. The correlation between the degree of liver fibrosis and some biochemical and hematological indices

Liver elasticity can be affected by the increase in ALT, BMI and / or steatosis, so the threshold value of liver elasticity should also be adjusted depending on circumstances of these factors [89].

4.4.2.1. Group of common chronic hepatitis

Sagir measures liver elastography of 20 patients suffering from acute hepatitis and monitored subsequently. 15/20 patients in the acute phase of liver elastography suggest cirrhosis, but there are any signs of clinical cirrhosis, ultrasound or histological images (done on 11/15 patients). There are 6 patients continuing to be monitored and then realized the value of liver elasticity falls below the threshold of cirrhosis when transaminases are reduced to normal.

4.4.2.2. Group of chronic hepatitis virus B and C

Author Raymond (2008), Hong Kong, has measured liver elasticity of 1268 patients with chronic hepatitis virus B, the threshold value is > 8.1 kPa and > 10.3 kPa to determine that it is severe fibrosis ($F \geq F2$) and cirrhosis (F4). Result of liver elasticity is correlated with bilirubin, alkaline phosphatase, GGT, AST, ALT, globulin, AFP and HBV-DNA

level, and is also inversely correlated with albumin and platelet quantity.

CONCLUSIONS

1. Determine the threshold value, sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy of measuring liver elasticity when comparing with histopathology in patients with chronic liver disease:

- Average liver elasticity 19.64 ± 18.23 kPa, oscillating from 3.8 to 75 kPa. Metavir fibrosis classification: 7 cases of F0 (7.61%), F1 has 19 patients (20.65%), significant fibrosis (F2) has 24 patients (26.09%), severe fibrosis (F3) has 22 patients (23.91%) and cirrhosis (F4) has 20 patients (21.74%).

- To diagnose significant liver fibrosis ($F \geq 2$): With threshold value of 7.3 kPa, the risk of liver fibrosis ≥ 2 degree F with an area under the curve (AUC) of 0.95 (confidence interval 95%: 0.91 to 0.98). Sensitivity 92.06%, specificity 90.98%. PPV 84.1%, NPV 95.7%.

- To diagnose serious liver fibrosis ($F \geq 3$): With a threshold value of 8.7 kPa, the risk of liver fibrosis is $F \geq 3$ with AUC of 0.93 (confidence interval 95%: 0.89 - 0.96). Sensitivity 100%, specificity 83.78%, PPV 60.7%, NPV 100%.

- To diagnose liver fibrosis (F4): With threshold value of 12.9 kPa, the risk of cirrhosis (F4) with AUC of 0.94 (confidence interval 95%: 0.90 to 0.97). Sensitivity 95% and specificity 85.45%. PPV 44.2%, NPV 99.3%.

Liver elasticity threshold value in diagnose different hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis virus B:

- In our study the threshold value $F \geq 2$ is 7 kPa, AUC 0.89 (confidence interval 95%: 0.71- 0.97). Sensitivity 83.33% and specificity 90%. PPV 93.7%. NPV 75%.

- When choosing a threshold of 9.1 kPa, the risk of liver fibrosis is $F \geq 3$ with AUC of 0.8, a sensitivity of 100%, a specificity of 69.57%, PPV of 41.7%, and NPV of 100%.

Liver elasticity threshold value in diagnosing different hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis virus C:

- With threshold $F \geq 2$ is 8.3 kPa, AUC value is 0.95, sensitivity 86.96%, specificity 83.33%, PPV 95.2%, NPV 62.5%.

- When selecting the threshold of 11, the risk of liver fibrosis is $F \geq 3$ with AUC 0.88, sensitivity 86.67%, specificity 78.57%, PPV 81.3%, NPV 84.6%.

- When choosing the threshold of 12.9, the risk of cirrhosis is ($F = 4$) with the AUC 0.79, sensitivity 87.5% and specificity 71.43%, PPV 53.8% and NPV 93, 8%.

2. Correlation of transient hepatic elasticity according to the degree of liver fibrosis with some indicators of hematology and biochemistry.

- Liver elasticity (kPa) is correlated with indicators AST, full bilirubin, blood albumin, and is quite closely correlated with platelet quantity ($r = -0.53$) and INR ($r = 0.55$). No correlation with ALT.

- There is a positive moderate correlation between hepatic elasticity (kPa) and the degree of liver fibrosis F (Metavir) ($r = 0.6$; $p < 0.01$).

- The degree of fibrosis according to histopathology (Metavir) correlates from very little to moderately level with indicators AST, platelet, and INR. No correlation with bilirubin and ALT.

REQUEST

The non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in all pathological tissue with chronic liver elastography is a useful measure, it should be widely specified, increased Fibroscan F1, F2. This is also consistent with the current trend in the matter of non-invasive diagnosis of liver fibrosis degree in chronic liver disease.

From the limitations of the study, we want a more multi-center study, a longer duration with larger sample sizes and can compare with some of the other non-invasive methods (such as Fibrotest) or a combination between FibroScan and blood markers to obtain highly representative and higher accurate results.

LIST OF RELATED SCIENTIFIC PROJECTS PUBLISHED

1. Tran Bao Nghi, Hoang Trong Thang, Nguyen Tien Linh, Truong Thi Duyen Huong, Ngo Quoc Dat, Phan Dang Anh Thu, Bui Hong Linh (2013), "Assess the extent of liver fibrosis due to transient elastography compared with histopathology in patients with chronic hepatitis virus C", Journal of Ho Chi Minh City Medicine, Volume 17, Appendix 3, p.315-322.

2. Tran Bao Nghi, Ngo Thi Thanh Quyt, Hoang Trong Thang, Le Thanh Ly, Nguyen Phuong, Bui Huu Hoang, Nguyen Tien Linh, Truong Thi Duyen Huong, Ngo Quoc Dat, Phan Dang Anh Thu, Bui Hong Linh (2014), "Assess the extent of liver fibrosis due to transient elastography compared with histopathology in patients with chronic hepatitis", Journal of Medicine and Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy, No. 24, p.59 -65.