

**BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

TRẦN THỊ KHÁNH TƯỜNG

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN XƠ HÓA GAN
BẰNG PHỐI HỢP KỸ THUẬT ARFI
VỚI APRI Ở CÁC BỆNH NHÂN VIÊM GAN MẠN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2015

**BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

TRẦN THỊ KHÁNH TƯỜNG

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN XƠ HÓA GAN
BẰNG PHỐI HỢP KỸ THUẬT ARFI
VỚI APRI Ở CÁC BỆNH NHÂN VIÊM GAN MẠN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Chuyên ngành: NỘI TIÊU HÓA

Mã số: 62.72.01.43

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. HOÀNG TRỌNG THẮNG

HUẾ - 2015

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành được luận án này, tôi xin chân thành cảm ơn:

Ban Giám đốc Đại học Huế, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch đã tạo điều kiện cho tôi thực hiện nghiên cứu sinh tại Đại học Huế.

Ban Sau đại học Đại Học Huế, Phòng Đào tạo sau đại học Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Chủ nhiệm khoa Nội tiêu hóa và khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Nhân Dân 115, Ban Giám đốc Trung tâm Chẩn đoán Medic thành phố Hồ Chí Minh đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

GS.TS. Hoàng Trọng Thắng, người thầy trực tiếp hướng dẫn, tận tình chỉ dạy cho tôi và dành nhiều tâm huyết đỡ đầu cho nghiên cứu này.

PGS.TS. Trần Văn Huy, Trưởng Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế đã giúp đỡ, động viên và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Quý Thầy, Cô giáo trong Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế, Bộ môn Nội Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch và Quý đồng nghiệp đã hỗ trợ tôi trong suốt quá trình học tập nghiên cứu.

Xin chân thành cảm ơn Quý bệnh nhân, những người đã tình nguyện cho tôi lấy mẫu xét nghiệm để tiến hành nghiên cứu này.

Cuối cùng, tôi xin dành trọn tình cảm và lòng biết ơn đến cha mẹ, chồng và các con, anh chị em và toàn thể đại gia đình đã chăm lo, giúp đỡ, quan tâm và động viên tôi trong những năm tháng học tập và thực hiện luận án này.

Xin gửi đến tất cả mọi người với lòng biết ơn vô hạn.

Huế, ngày 15 tháng 3 năm 2015

Trần Thị Khánh Tường

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi.

Các số liệu và kết quả nêu lên trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào khác.

Ngày 15 tháng 03 năm 2015

TRẦN THỊ KHÁNH TƯỜNG

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa

Lời cam đoan

Mục lục

Danh mục các ký hiệu và các chữ viết tắt

Danh mục các bảng

Danh mục các hình vẽ, biểu đồ, sơ đồ

ĐẶT VẤN ĐỀ01

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU05

1.1. Viêm gan mạn.....05

1.1.1. Định nghĩa05

1.1.2. Nguyên nhân05

1.1.3. Chẩn đoán.....06

1.2. Xơ hóa gan07

1.2.1. Cơ chế bệnh sinh07

1.2.2. Các giai đoạn và mức độ xơ hóa gan09

1.2.3. Vai trò của đánh giá xơ hóa gan..... 10

1.3. Các phương pháp đánh giá xơ hóa gan.....12

1.3.1. Sinh thiết gan..... 12

1.3.2. Chỉ điểm sinh học..... 17

1.3.3. Chẩn đoán hình ảnh..... 19

1.4. Các phương pháp không xâm nhập sử dụng trong nghiên cứu24

1.4.1. APRI..... 24

1.4.2. Kỹ thuật ghi hình xung lực xạ âm.....26

1.5. Các nghiên cứu liên quan đến đề tài31

1.5.1. Nước ngoài 31

1.5.2. Trong nước 35

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	38
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	39
2.2 Phương pháp nghiên cứu.....	39
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	39
2.2.2. Tính cỡ mẫu	40
2.2.3. Các biến số nghiên cứu	40
2.2.4. Các bước tiến hành.....	45
2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu.....	57
2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu	59
Chương 3: KẾT QUẢ	61
3.1. Đặc điểm của dân số nghiên cứu.....	61
3.1.1. Tuổi	61
3.1.2. Giới tính	62
3.1.3. Chỉ số khối cơ thể (BMI)	62
3.1.4. Đặc điểm lâm sàng	63
3.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng	65
3.1.6. Sinh thiết gan.....	67
3.1.7. Nguyên nhân	69
3.2. Vận tốc sóng biến dạng, APRI và mối tương quan với giai đoạn xơ hóa gan	70
3.2.1. Vận tốc sóng biến dạng	70
3.2.2. APRI.....	72
3.3. Giá trị của APRI, kỹ thuật ARFI và phối hợp 2 phương pháp trong chẩn đoán xơ hóa gan.....	74
3.3.1. Giá trị của APRI.....	74
3.3.2. Giá trị của kỹ thuật ARFI.....	76

3.3.3. Giá trị của sự phối hợp kỹ thuật ARFI và APRI.....	78
Chương 4: BÀN LUẬN.....	81
4.1. Đặc điểm của dân số nghiên cứu.....	81
4.1.1. Tuổi	81
4.1.2. Giới tính	81
4.1.3. Chỉ số khối cơ thể (BMI)	82
4.1.4. Đặc điểm lâm sàng.....	82
4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng	83
4.1.6. Sinh thiết gan.....	85
4.1.7. Nguyên nhân	92
4.2. Vận tốc sóng biến dạng, APRI và mối tương quan với giai đoạn xơ hóa gan	94
4.2.1. Vận tốc sóng biến dạng.....	94
4.2.2. APRI.....	98
4.3. Giá trị của APRI, kỹ thuật ARFI và phối hợp 2 phương pháp trong chẩn đoán xơ hóa gan	99
4.3.1. Giá trị của APRI.....	99
4.3.2. Giá trị của kỹ thuật ARFI.....	103
4.3.3. Giá trị của sự phối hợp kỹ thuật ARFI và APRI.....	108
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	112

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

Phiếu thu thập số liệu

Phiếu thông tin và chấp thuận tham gia nghiên cứu

Một số hình ảnh minh họa

Danh sách bệnh nhân

CÁC KÝ HIỆU VÀ CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TIẾNG VIỆT

- ĐLC : Độ lệch chuẩn
ĐTĐ : Đái tháo đường
GPB : Giải phẫu bệnh
KTC : Khoảng tin cậy
RLMM : Rối loạn mỡ máu
SA : Siêu âm
TB : Trung bình
VGM : Viêm gan mạn
XG : Xơ gan
XHG : Xơ hóa gan

TIẾNG ANH

- ALP : Alkaline phosphatase
ALT : Alanine aminotransferase
APRI : The Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index (Chỉ số tỉ số AST/ tiểu cầu)
ARFI : Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
AST : Aspartate aminotransferase
AUROC : Areas Under ROC Curves (Diện tích dưới đường cong ROC)
BMI : Body Mass Index (Chỉ số khối cơ thể)
CT : Computed Tomography (Chụp cắt lớp điện toán)
GGT : Gamma-glutamyl transferase
INR : International Normalized Ratio (Tỷ số bình thường hóa quốc tế)
MRE : Magnetic Resonance Elastography (Đo độ đàn hồi cộng hưởng từ)
MRI : Magnetic resonance imaging (Chụp cộng hưởng từ)
NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu)
NASH : Non-Alcoholic Steatohepatitis (Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu)
NPV : Negative predictive value (Giá trị dự đoán âm)
PPV : Positive Predictive Value (Giá trị dự đoán dương)
ROC : Receiver Operating Characteristic (Đường cong ROC)
ROI : Region Of Interest (Vùng khảo sát)
RTE : Real-Time Elastography (Đo độ đàn hồi thời gian thực)
SSI : Supersonic Shear wave Imaging (Ghi hình sóng biến dạng siêu thanh)
SWE : Shear Wave Elastography (Đo độ đàn hồi sóng biến dạng)
SWV : Shear Wave Velocity (Vận tốc sóng biến dạng)
TE : Transient Elastography (Đo độ đàn hồi thoáng qua)

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1. Giai đoạn XHG theo các thang điểm	09
Bảng 1.2. Phân loại các phương pháp đánh giá XHG	12
Bảng 1.3. Các chỉ điểm sinh học gián tiếp chính.....	17
Bảng 1.4. Giá trị của kỹ thuật ARFI trong chẩn đoán XHG.....	28
Bảng 1.5. Độ chính xác của kỹ thuật ARFI giữa các nguyên nhân	29
Bảng 1.6. Độ nhạy, độ đặc hiệu và AUROC của kỹ thuật ARFI và TE.....	29
Bảng 2.1. Phân loại BMI.....	42
Bảng 2.2. Biến số nghiên cứu	44
Bảng 2.3. Cách tính độ nhạy, độ đặc hiệu và các giá trị dự đoán	58
Bảng 3.1. Triệu chứng thực thể.....	64
Bảng 3.2. Đặc điểm về các xét nghiệm cơ bản	65
Bảng 3.3. Đặc điểm về bilan lipid.....	65
Bảng 3.4. Đặc điểm các xét nghiệm sinh hóa gan	66
Bảng 3.5. Đặc điểm của SA gan	66
Bảng 3.6. Độ hoạt động theo Metavir.....	67
Bảng 3.7. Giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir	68
Bảng 3.8: Mối tương quan của một số đặc điểm với giai đoạn XHG.....	68
Bảng 3.9. Mức độ XHG theo Metavir.....	69
Bảng 3.10. Giai đoạn XHG theo nguyên nhân	70
Bảng 3.11. Giá trị SWV tương ứng với giai đoạn XHG.....	71
Bảng 3.12. Tương quan của một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với SWV	71
Bảng 3.13. Tương quan giữa SWV với giai đoạn XHG	72
Bảng 3.14. Giá trị APRI tương ứng với giai đoạn XHG.....	73
Bảng 3.15. Tương quan giữa APRI với SWV	73
Bảng 3.16. Tương quan giữa APRI với giai đoạn XHG.....	74
Bảng 3.17. Độ chính xác của APRI	75

Bảng 3.18. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của APRI	75
Bảng 3.19. Độ chính xác của APRI đối với VGM do và không do rượu	76
Bảng 3.20. Độ chính xác của kỹ thuật ARFI	76
Bảng 3.21. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của kỹ thuật ARFI	77
Bảng 3.22. Độ chính xác của phối hợp 2 phương pháp	79
Bảng 3.23. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của phối hợp 2 phương pháp	79
Bảng 3.24. Độ chính xác của APRI, kỹ thuật ARFI và phối hợp 2 phương pháp	80
Bảng 3.25. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của APRI, kỹ thuật ARFI và phối hợp 2 phương pháp.....	80
Bảng 4.1. Đặc điểm tuổi và giới trong một số nghiên cứu	89
Bảng 4.2. Giai đoạn XHG trong một số nghiên cứu.....	93
Bảng 4.3. Nguyên nhân của VGM trong một số nghiên cứu.....	96
Bảng 4.4. Tương quan một số đặc điểm với SWV trong một số nghiên cứu	98
Bảng 4.5. Tương quan giữa SWV với giai đoạn XHG trong một số nghiên cứu ...	100
Bảng 4.6. AUROC của APRI trong một số nghiên cứu	102
Bảng 4.7. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của APRI trong một số nghiên cứu ..	106
Bảng 4.8. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV và AUROC của APRI trong một số nghiên cứu.....	104
Bảng 4.9 Giá trị ngưỡng của SWV cho các mức độ xơ hóa	106

DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

	Trang
Hình 1.1. Kiểu hình và các đặc tính của tế bào sao hoạt hóa.....	08
Hình 1.2. Các giai đoạn XHG theo Metavir	10
Hình 1.3. Nguyên tắc vật lý của kỹ thuật ARFI	27
Hình 2.1. Máy SA Siemens Acuson S2000 và đầu dò 4C1 cài đặt tính năng ARFI Trung tâm Y Khoa Medic	50
Hình 2.2. Thực hiện kỹ thuật ARFI tại Trung Tâm Y Khoa Medic	50
Hình 2.3. Hình ảnh SA dùng để đo SWV	52
Hình 2.4. Súng sinh thiết và kim sinh thiết Bard Magnum.....	53
Hình 2.5. Sinh thiết gan dưới hướng dẫn của SA	54
Hình 2.6. Kính hiển vi Olympus BX51	56
Hình 2.7. Tiêu bản mẫu sinh thiết gan	56
Hình 2.8. Mẫu sinh thiết gan được nhuộm HE, PAS và Trichrome	56
Hình 2.9. Giá trị J cao nhất của đường cong ROC	58
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	57
Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo các nhóm tuổi	61
Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo giới tính	62
Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo BMI	62
Biểu đồ 3.4: Lý do khám bệnh.....	63
Biểu đồ 3.5: Triệu chứng cơ năng.....	64
Biểu đồ 3.6: Mức độ nhiễm mỡ	67
Biểu đồ 3.7. Nguyên nhân gây VGM.....	69
Biểu đồ 3.8. Đồ thị biểu thị sự tương quan giữa SWV và giai đoạn XHG.....	72
Biểu đồ 3.9. Đồ thị biểu thị sự tương quan giữa APRI và SWV... ..	73
Biểu đồ 3.10. Đồ thị biểu thị sự tương quan giữa APRI và giai đoạn XHG	74
Biểu đồ 3.11. Đường cong ROC của kỹ thuật ARFI và APRI đối với xơ hóa đáng kể	77
Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC của kỹ thuật ARFI và APRI đối với xơ hóa nặng ...	

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Tần suất viêm gan mạn trên thế giới ngày càng tăng không chỉ ở Châu Âu mà cả ở Châu Á [123] do tần suất bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ngày càng gia tăng, trong khi đó bệnh gan mạn do rượu và vi-rút viêm gan B, C vẫn chưa giảm, đặc biệt ở Châu Á. Việt Nam được xếp vào vùng dịch tễ lưu hành cao của vi-rút viêm gan B. Theo một số nghiên cứu, tỷ lệ nhiễm vi-rút viêm gan B từ 16% - 20% [3], [4], [5]. Tần suất nhiễm vi-rút viêm gan C ở nước ta cũng khá cao (6,1%) [89]. Bên cạnh đó, do sự thay đổi lối sống và chế độ dinh dưỡng không hợp lý, bệnh đái tháo đường, béo phì và hội chứng chuyển hóa trong khu vực Châu Á Thái Bình Dương ngày càng nhiều, đưa đến tần suất bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu cũng gia tăng [16]. Hầu hết bệnh gan mạn do bất cứ nguyên nhân gì nếu không được điều trị đều dẫn đến xơ hóa gan, cuối cùng tiến triển đến xơ gan và ung thư gan.

Xơ hóa gan là hậu quả của tổn thương mạn tính ở gan, biểu hiện bởi sự tích tụ cơ chất gian bào do sự mất cân bằng giữa sản xuất, lắng đọng và phá hủy. Xơ hóa gan sẽ diễn tiến từ từ đến xơ gan. Mức độ xơ hóa gan là yếu tố dự đoán biến chứng và tử vong liên quan đến bệnh gan rất quan trọng và có ý nghĩa. Đánh giá mức độ xơ hóa gan rất cần thiết trong chỉ định điều trị, theo dõi và tiên lượng viêm gan mạn, góp phần quan trọng nhằm giảm tỷ lệ tiến triển đến xơ gan và ung thư gan.

Cho đến nay, sinh thiết gan vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá xơ hóa gan và phân loại xơ hoá gan theo Metavir đang được sử dụng phổ biến nhất. Tuy nhiên, sinh thiết gan là phương pháp xâm nhập, có thể có biến chứng và một số hạn chế. Do đó, các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập trên

thế giới ngày càng phát triển, đã và đang được áp dụng rộng rãi nhằm hạn chế nhu cầu sinh thiết gan. Các phương pháp này bao gồm các chỉ điểm sinh học và các phương pháp chẩn đoán hình ảnh mà chủ yếu là đo độ đàn hồi gan. Trong các chỉ điểm sinh học, chỉ số tỷ số AST trên tiểu cầu (The Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index: APRI) có công thức tính đơn giản nhất và có độ chính xác tốt, chỉ hơi thấp hơn Fibrotest trong đánh giá xơ hóa đáng kể, nhưng không khác biệt trong đánh giá xơ gan [37]. Trong các phương pháp đo độ đàn hồi, kỹ thuật ARFI là một kỹ thuật mới, đánh giá độ cứng gan một cách nhanh chóng, không xâm nhập và có giá trị tương đương với kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng qua [20]. APRI, kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng qua và kỹ thuật ARFI có lẽ là những phương pháp không xâm nhập, nhanh chóng, đơn giản, giúp đánh giá xơ hóa gan phù hợp với tình hình nước ta hiện nay.

Các nghiên cứu về kỹ thuật ARFI và APRI trên thế giới khá nhiều, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào phối hợp 2 phương pháp này trong đánh giá xơ hóa gan. Các nghiên cứu trong nước về 2 phương pháp này có đối chiếu với giải phẫu bệnh còn ít với cỡ mẫu khá nhỏ. Vì vậy, chúng tôi nhận thấy cần có một nghiên cứu trong nước về giá trị của kỹ thuật ARFI, APRI và phối hợp 2 phương pháp này trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa gan trên bệnh nhân bị viêm gan mạn có đối chiếu với giải phẫu bệnh, từ đó có thể kiến nghị việc áp dụng các phương pháp này trong thực hành lâm sàng. Đây là lý do khiến chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

2. MỤC TIÊU CỦA LUẬN ÁN

- 2.1. Khảo sát vận tốc sóng biến dạng đo bằng kỹ thuật ARFI và APRI ở bệnh nhân viêm gan mạn và mối tương quan với giai đoạn xơ hóa gan theo phân loại giải phẫu bệnh Metavir.
- 2.2. Xác định giá trị ngưỡng, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương, giá trị dự đoán âm và độ chính xác của APRI, kỹ thuật ARFI và sự phối hợp 2 phương pháp này trong chẩn đoán xơ hóa gan ở các bệnh nhân viêm gan mạn.

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC

Bệnh gan mạn nói chung hay viêm gan mạn ngày càng phổ biến khắp nơi trên thế giới. Hầu hết viêm gan mạn do bất kỳ nguyên nhân gì đều dẫn đến xơ hóa gan, cuối cùng đưa đến xơ gan và ung thư gan. Đánh giá xơ hóa gan rất quan trọng và có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng, giúp các nhà lâm sàng có thể tiên lượng bệnh và can thiệp kịp thời. Sinh thiết gan vẫn là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá xơ hóa gan tuy nhiên đây là phương pháp xâm nhập và có một số hạn chế nhất định. Các phương pháp không xâm nhập, đặc biệt khi phối hợp 2 phương pháp không xâm nhập có thể giúp đánh giá xơ hóa gan chính xác và hạn chế một phần sinh thiết gan.

Nghiên cứu cho biết độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu và các giá trị dự đoán của kỹ thuật ARFI, APRI và sự phối hợp của 2 phương pháp này trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa, do đó làm rõ vai trò của hai phương pháp này cũng như sự phối hợp của chúng trong đánh giá xơ hóa gan ở các bệnh nhân bị viêm gan mạn.

Nghiên cứu còn làm rõ mối tương quan giữa vận tốc sóng biến dạng đo bằng kỹ thuật ARFI, APRI với giai đoạn xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan mạn

và bước đầu cung cấp giá trị ngưỡng của vận tốc sóng biến dạng đo bằng kỹ thuật ARFI cho các mức độ xơ hóa gan của người Việt Nam có đối chiếu với giải phẫu bệnh.

4. Ý NGHĨA THỰC TIỄN

Khuyến khích việc áp dụng đo độ cứng của gan bằng kỹ thuật ARFI phối hợp APRI trên thực hành lâm sàng để đánh giá xơ hóa gan đối với viêm gan mạn, từ đó chúng ta có thể chỉ định điều trị đúng và kịp thời cũng như giúp theo dõi và tiên lượng bệnh.

Có thể đánh giá xơ hóa gan bằng kỹ thuật ARFI phối hợp APRI một cách rộng rãi, lặp lại nhiều lần đối với viêm gan mạn, do đó rất có ý nghĩa trong việc phát hiện và theo dõi diễn tiến bệnh, nhất là theo dõi đáp ứng về mặt giảm mức độ xơ hóa sau điều trị viêm gan mạn do vi-rút, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và bệnh gan rượu. Ngoài ra, đây là những phương pháp không xâm nhập, không gây biến chứng và chi phí thấp nên người bệnh rất dễ chấp nhận, có thể thay thế một phần sinh thiết gan trong đánh giá xơ hóa gan và có thể áp dụng cho các bệnh viện tuyến tỉnh.

Việc bước đầu xác định được giá trị của kỹ thuật ARFI, APRI và sự phối hợp hai phương pháp này ở các đối tượng viêm gan mạn sẽ định hướng cho các nghiên cứu về sau và mở rộng vai trò của 2 phương pháp và sự phối hợp 2 phương pháp này trong chỉ định điều trị, theo dõi, tiên lượng và đánh giá đáp ứng điều trị viêm gan mạn.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. VIÊM GAN MẠN

1.1.1. Định nghĩa

Viêm gan mạn (VGM) là tình trạng tổn thương của gan ở nhiều mức độ, do nhiều nguyên nhân khác nhau, trong đó tình trạng viêm và hoại tử kéo dài liên tục ít nhất 6 tháng [67], [68].

1.1.2. Nguyên nhân

Các nguyên nhân gây VGM có thể được phân loại như sau [68]:

- Do vi-rút: vi-rút viêm gan B, C, D, Cytomegalo vi-rút, Epstein Barr vi-rút.
- Do thuốc và độc tố: rượu, thuốc như Nitrofurantoin, Amiodarone, Methotrexate, Isoniazid, Methyldopa, Phenytoin...
- Bệnh chuyển hóa: bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: NAFLD), bệnh ứ sắt di truyền (Hemochromatosis) và ứ đồng di truyền (bệnh Wilson)
- Tự miễn: viêm gan tự miễn, viêm đường mật xơ hóa nguyên phát, xơ gan ứ mật nguyên phát
- Nguyên nhân khác: do ký sinh trùng, thiếu Alpha 1 antitrypsin...

Nghiên cứu của Dionysos và cs (1994) ở Ý từ 1991 đến 1993 trên 10.150 người cho thấy tần suất bệnh gan mạn là 17,5%, trong đó vi-rút viêm gan B, C chiếm 37% và rượu chiếm 26% là những nguyên nhân chính [18].

Trong những năm gần đây, NAFLD trở thành một trong các nguyên nhân thường gặp nhất gây bệnh gan mạn, bên cạnh vi-rút gây viêm gan B, C và rượu.

Theo Younossi ZM tại Hoa Kỳ (2011) [130]: từ 1998 đến 2008 tần suất bệnh gan mạn là 11,78% (1988-1994), 15,66% (1999-2004) và 14,78% (2005-

2008). Trong khoảng thời gian này, tần suất của các nguyên nhân chính như vi-rút viêm gan B, C và rượu vẫn ổn định, ngoại trừ NAFLD tăng lên rõ rệt. NAFLD chiếm 46,8% (1988-1994), 62,84% (1994-2004) và lên 75,1% (2005-2008) do tăng tần suất của béo phì, đề kháng insulin và đái tháo đường týp 2.

Một nghiên cứu ở Hàn Quốc (2012) khảo sát từ năm 2005 đến 2010 trên 6.307 bệnh nhân có bệnh gan cho thấy VGM chiếm tỷ lệ cao nhất là 62,7%. Trong đó, VGM do vi-rút viêm gan B, C chiếm tỷ lệ 51,2%; NAFLD chiếm 33,3% và rượu là 13% [73].

Tại Châu Âu, theo Hiệp hội Nghiên cứu Gan mật Châu Âu năm 2013, 4 nguyên nhân chính gây bệnh gan mạn bao gồm cả xơ gan và ung thư gan là vi-rút viêm gan B, C, rượu và NAFLD [19].

Nguyên nhân chính gây bệnh gan mạn ở nước ta hiện nay cũng theo khuynh hướng chung của thế giới. Việt Nam được xếp vào vùng dịch tễ lưu hành cao của vi-rút viêm gan B. Theo một số nghiên cứu, tỷ lệ nhiễm vi-rút viêm gan B từ 16-20% [3], [4], [5]. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, tỷ lệ nhiễm vi-rút viêm gan C có thể lên đến 6,1% [89] liên quan đến tiêm chích ma túy, quan hệ tình dục và truyền máu... [1]. Bên cạnh đó, với sự thay đổi lối sống và chế độ dinh dưỡng không hợp lý, bệnh đái tháo đường, béo phì và hội chứng chuyển hóa trong khu vực Châu Á Thái Bình Dương, trong đó có nước ta ngày càng tăng, đưa đến tần suất NAFLD cũng gia tăng [16].

Như vậy hiện nay 4 nguyên nhân chính gây bệnh gan mạn nói chung hay VGM nói riêng trên thế giới bao gồm vi-rút viêm gan B, C, rượu và NAFLD.

1.1.3. Chẩn đoán

Chẩn đoán VGM gồm 3 bước quan trọng sau

- Chẩn đoán viêm mạn:

- Hai phần ba trường hợp VGM không có triệu chứng hay có các triệu chứng cơ năng mơ hồ như mệt mỏi, chán ăn... trừ khi diễn tiến đến XƠ GAN [10], [67]. Do đó, lâm sàng thường không giúp ích để chẩn đoán VGM.

- Cận lâm sàng: Aminotransferase tăng từ 1,5 - 5 lần, thường dưới 10 lần giới hạn bình thường trên, kéo dài từ 6 tháng trở lên. ALP và GGT tăng nhẹ, bilirubin, albumin và INR thường bình thường trừ khi bệnh tiến triển hay nặng [67]. Siêu âm (SA), chụp cắt lớp điện toán (Computed Tomography: CT) hay chụp cộng hưởng từ (Magnetic resonance imaging: MRI) gợi ý tình trạng VGM bằng các dấu hiệu thay đổi cấu trúc của gan. Biểu hiện mô học của VGM là sự thâm nhiễm tế bào viêm đơn nhân mà chủ yếu là tế bào lympho ở khoảng cửa [83].

- Xác định nguyên nhân để điều trị đặc hiệu như điều trị kháng vi-rút đối với vi-rút viêm gan B, C; ngưng rượu tuyệt đối với viêm gan rượu... nhằm điều trị lành bệnh hay ngăn chặn tiến triển bệnh.

- Xác định mức độ tổn thương gan gồm độ hoạt động và đặc biệt là giai đoạn XHG để chỉ định điều trị, theo dõi điều trị và tiên lượng bệnh.

1.2. XƠ HÓA GAN

Hầu hết VGM đều dẫn đến XHG và tiến triển đến xơ gan. Xơ hóa là hậu quả của tổn thương mạn tính ở gan, biểu hiện bởi sự tích tụ cơ chất gian bào, trong khi đó những tổn thương gan cấp tính tự giới hạn không gây xơ hóa, trừ khi tổn thương diễn tiến thành mạn tính.

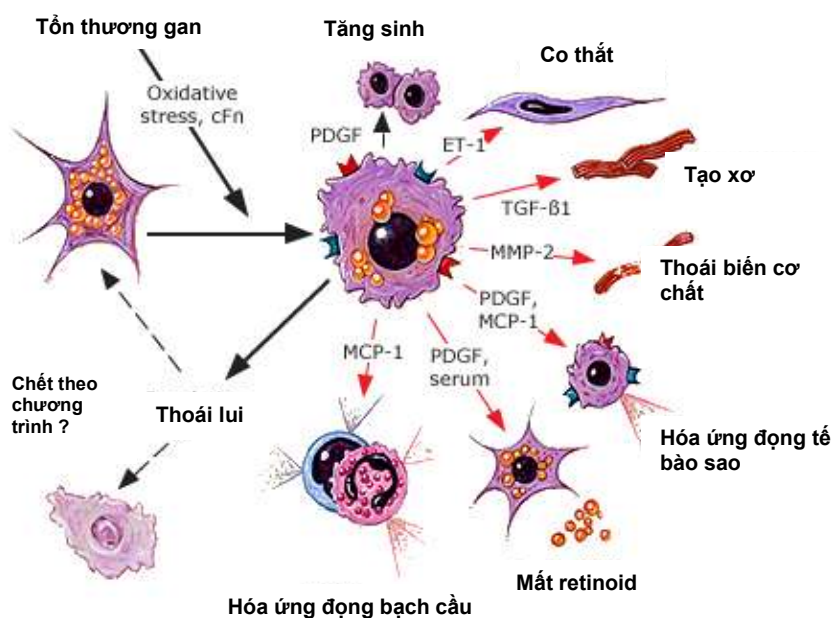
1.2.1. Cơ chế bệnh sinh

Khởi phát XHG thường yên lặng, âm ỉ, không có triệu chứng và diễn tiến từ từ thành xơ gan nếu không điều trị. XHG xảy ra do sự mất cân bằng giữa quá trình sản xuất và thoái hóa cơ chất gian bào. Cơ chất gian bào được sản xuất chủ

yếu bởi tế bào sao của gan. Tế bào sao nằm trong khoảng Disse, giữa tế bào gan và tế bào nội mạc xoang gan. Bình thường, tế bào sao ở trạng thái nghỉ ngơi và là nơi dự trữ chính vitamin A. Khi gan bị tổn thương mạn tính, tế bào sao được hoạt hóa để tăng sản xuất và giảm thoái hóa cơ chất gian bào. Quá trình hoạt hóa tế bào sao gồm 2 giai đoạn [53]:

- Giai đoạn khởi đầu: liên quan đến những thay đổi sớm trong biểu hiện gen và kiểu hình giúp tế bào phản ứng với các cytokine và những kích thích khác. Khởi đầu chủ yếu từ sự kích thích của paracrine, là những chất được tiết ra từ các tế bào kế cận như tế bào nội mạc xoang gan, Kupffer, tế bào gan và tiểu cầu.

- Giai đoạn duy trì: ảnh hưởng của những kích thích kéo dài nhằm duy trì kiểu hình đã hoạt hóa. Hậu quả lâu dài này liên quan đến autocrine (chất được tiết ra từ tế bào và tác động lên chính thụ thể của tế bào đó) cũng như paracrine. Hoạt hóa tế bào sao kéo dài làm thay đổi các đặc tính riêng biệt của nó như tăng sinh, hóa ứng động, tạo xơ, co thắt, giảm thoái hóa cơ chất... (hình 1.1). Hậu quả của những thay đổi này là nhằm tăng sự tích tụ cơ chất gian bào.



Hình 1.1: Kiểu hình và các đặc tính của tế bào sao hoạt hóa [53]

Nguồn: Friedman SL, *J Biol Chem*, 2000.

1.2.2. Các giai đoạn và mức độ xơ hóa gan

Có nhiều hệ thống điểm mô bệnh học để phân độ giai đoạn XHG như Knodell IV (kết hợp cả điểm hoại tử, viêm và xơ hóa), Ishak (Knodell cải tiến), Scheuer, Batts-Ludwing (Scheuer cải tiến), Metavir... (bảng 1.1).

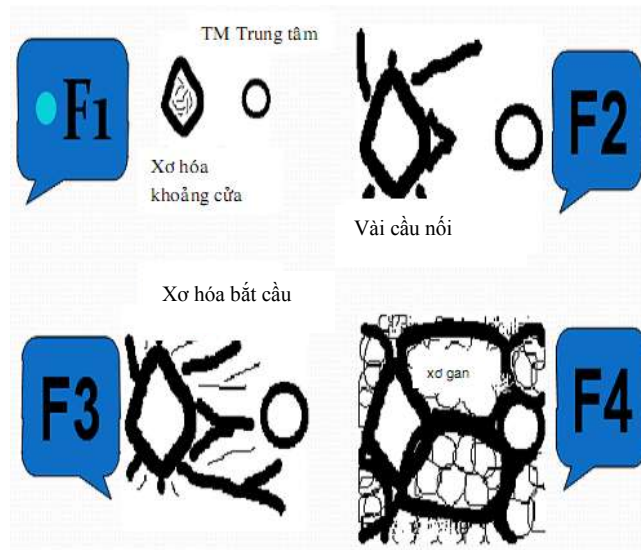
Theo Metavir, có 5 giai đoạn XHG bao gồm F0: không xơ hóa, F1: xơ hóa khoảng cửa, F2: xơ hóa khoảng cửa và vài cầu nối, F3: xơ hóa với nhiều cầu nối hay xơ hóa bắt cầu, F4: xơ gan [104]. Ngoài ra, hệ thống điểm Metavir còn đánh giá độ hoạt động (grade of activity) bao gồm A0: không hoạt tính viêm hoại tử, A: độ hoạt động nhẹ, A2: độ hoạt động trung bình, A3: độ hoạt động nặng [104]

Hệ thống điểm Metavir đơn giản và được sử dụng nhiều nhất. Các phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập hiện nay hầu hết đều phân độ giai đoạn XHG tương ứng theo phân loại của Metavir (hình 1.2).

Bảng 1.1: Giai đoạn xơ hoá gan theo các thang điểm

	Bậc hoặc điểm số tương đương		
	Knodell(IV)	Ishak-Knodell	METAVIR
Không xơ hóa	0	0	F0
Xơ hóa vài khoảng cửa	1	1	F1
Xơ hóa nhiều khoảng cửa	1	2	F1
Vài cầu nối xơ	3	3	F2
Nhiều cầu nối xơ	3	4	F3
Xơ gan không hoàn toàn	4	5	F4
Xơ gan thực sự	4	6	F4

Dựa vào các giai đoạn, XHG được chia làm 3 mức độ là xơ hóa nhẹ khi F0, F1; xơ hóa đáng kể (significant fibrosis) khi \geq F2; xơ hóa nặng (advanced fibrosis) khi \geq F3 và xơ gan (F4).



Hình 1.2: Các giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir [104]
 Nguồn: Poynard T, *Semin Liver Dis*, 2000

1.2.3. Vai trò của đánh giá xơ hóa gan

Đánh giá XHG có 3 vai trò chính sau đây [58]:

- Xác định mức độ tổn thương gan để quyết định thời điểm bắt đầu điều trị, tránh tiến triển đến xơ gan, đặc biệt khi có xơ hóa đáng kể.
- Thiết lập chế độ theo dõi đặc biệt, xác định thời gian tối ưu để bắt đầu tầm soát biến chứng (ung thư gan, dẫn tĩnh mạch thực quản) đối với xơ hóa nặng và xơ gan.
- Tiên lượng, theo dõi và dự đoán đáp ứng điều trị.

1.2.3.1. Đánh giá ban đầu để quyết định điều trị

Đánh giá ban đầu của bất kỳ bệnh gan mạn tính nào đều cần xác định mức độ XHG để có quyết định điều trị phù hợp. Đặc biệt VGM do vi-rút, việc đánh giá XHG trước điều trị rất quan trọng và đã được khuyến cáo trong nhiều hướng dẫn thực hành của các hiệp hội nghiên cứu bệnh gan trên thế giới.

Đối với VGM do vi-rút viêm gan C, cần phải đánh giá XHG để quyết định điều trị. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Bệnh gan Hoa kỳ năm 2014 có thể tạm hoãn điều trị đối với F0, F1, F2, chờ cho đến khi có thuốc mới hiệu quả hơn trong

trong lai [117] và theo khuyến cáo của Hiệp hội Bệnh gan Châu Âu năm 2014, chỉ định điều trị ưu tiên hàng đầu đối với bệnh nhân xơ hóa nặng, xơ gan còn bù, chờ ghép gan và có biểu hiện ngoài gan nặng [48]. Ngoài ra, đánh giá XHG rất quan trọng trước điều trị giúp tiên lượng, dự đoán đáp ứng và thay đổi thời gian điều trị. Cũng theo khuyến cáo của Hiệp hội Bệnh gan Châu Âu năm 2014, đối với bệnh nhân đạt đáp ứng vi-rút nhanh và có tải lượng vi-rút ban đầu thấp, thời gian điều trị có thể rút ngắn. Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân bị XHG nặng và xơ gan nên điều trị đủ thời gian.

Mức độ XHG là yếu tố tiên lượng chính giúp xác định khả năng đáp ứng với điều trị kháng vi-rút đối với VGM do vi-rút viêm gan B [75]. Chỉ định điều trị VGM do vi-rút viêm gan B liên quan đến mức độ XHG. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Bệnh gan Châu Á Thái Bình Dương năm 2012 [79]: bệnh nhân có lượng vi-rút sao mã bình thường kéo dài hay ALT tăng nhẹ không nên điều trị trừ khi có XHG nặng hay xơ gan (khuyến cáo 2). Đánh giá XHG được khuyến cáo ở bệnh nhân có tải lượng vi-rút bình thường cao hay ALT bình thường cao hay tăng nhẹ (1-2 lần giới hạn bình thường trên) và bệnh nhân > 40 tuổi để quyết định điều trị, trừ khi bệnh nhân có bằng chứng xơ gan trên lâm sàng (khuyến cáo 3). Theo khuyến cáo của Hiệp hội Bệnh gan Châu Âu năm 2012, bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan B có ngưỡng HBV DNA > 2000 IU/mL, ALT tăng hơn giới hạn bình thường trên có chỉ định điều trị kháng vi-rút khi tình trạng viêm hoại tử hay xơ hóa từ mức độ đáng kể trở lên [46].

1.2.3.2. Thiết lập chế độ theo dõi

Mức độ XHG tương quan với nguy cơ ung thư gan, ung thư gan chủ yếu xảy khi XHG nặng hay xơ gan. Đánh giá XHG giúp ước tính thời gian phát triển xơ gan, xác định thời gian tối ưu để bắt đầu tầm soát và phân tầng nguy cơ ung thư gan và sự mất bù của gan. Xơ hóa càng nặng thì nguy cơ ung thư gan càng

cao. Bệnh nhân bị xơ gan đều phải được tầm soát ung thư gan mỗi 6 tháng [24].

1.2.3.3. Tiên lượng, theo dõi và dự đoán đáp ứng điều trị

Giai đoạn XHG giúp tiên lượng và dự đoán khả năng đáp ứng điều trị với Interferon đối với bệnh nhân bị VGM do vi-rút viêm gan C. Bệnh nhân bị xơ hóa nặng và xơ gan đạt đáp ứng vi-rút kéo dài thấp hơn so với mức độ xơ hóa nhẹ hơn. Đáp ứng vi-rút kéo dài ở bệnh nhân không xơ gan cao gấp 2,5 lần so với xơ gan khi điều trị kết hợp boceprevir, peg-Interferon và ribavirin [99].

Đánh giá XHG tiến triển hay thoái triển sau một thời gian điều trị đối với bất kỳ bệnh gan mạn tính nào đều cần thiết để xác định hiệu quả của một phương thức điều trị, đặc biệt trong các thử nghiệm lâm sàng.

1.3. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN

Đánh giá XHG bao gồm các phương pháp xâm nhập và không xâm nhập.

Bảng 1.2: Phân loại các phương pháp đánh giá xơ hóa gan

Xâm nhập	Sinh thiết gan
Không xâm nhập	<p>Chỉ điểm sinh học</p> <ul style="list-style-type: none"> - Các chỉ điểm xơ hóa gián tiếp - Các chỉ điểm xơ hóa trực tiếp: Không chuyên biệt, chuyên biệt <p>Chẩn đoán hình ảnh</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hình ảnh cắt ngang - Đo độ đàn hồi gan <ul style="list-style-type: none"> Tĩnh: Đo độ đàn hồi thời gian thực (Real-Time Elastography: RTE) Động: Đo độ đàn hồi thoáng qua (Transient Elastography : TE) Đo độ đàn hồi bằng cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Elastography: MRE) Kỹ thuật ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse: ARFI) Đo độ đàn hồi sóng biến dạng (Shear Wave Elastography : SWE) hay ghi hình sóng biến dạng siêu thanh (Supersonic Shear wave Imaging: SSI)

1.3.1. Sinh thiết gan

1.3.1. 1. Sơ lược về lịch sử

Sinh thiết gan đã được ứng dụng trong lâm sàng từ hơn một thế kỷ nay. Năm 1883, Paul Ehrlich là người đầu tiên thực hiện sinh thiết gan qua da để khảo sát hàm lượng glycogen trong gan ở bệnh nhân bị đái tháo đường tại Đức [23]. Tuy nhiên, sinh thiết vẫn chưa được áp dụng nhiều vì thời gian lưu kim ở trong gan kéo dài từ 6 đến 15 phút, do đó có khá nhiều biến chứng [23]. Cho đến khi Menghini cải tiến kỹ thuật hút mô gan nhanh bằng kim trong vòng một giây vào năm 1950, đã giảm đáng kể các biến chứng của sinh thiết gan, kỹ thuật này mới được áp dụng rộng rãi hơn [23].

1.3.1.2. Các kỹ thuật sinh thiết

Nhiều kỹ thuật sinh thiết gan như sinh thiết mù qua da, dưới hướng dẫn của SA hay CT, qua tĩnh mạch cảnh, qua nội soi ổ bụng hay mở ổ bụng. Kỹ thuật sinh thiết gan qua da bao gồm sinh thiết kim kiểu hút (Menghini, Jamshidi hay Klatskin) và sinh thiết kiểu cắt (Trucut hay súng sinh thiết tự động). Súng sinh thiết tự động cho thấy có nhiều ưu điểm vượt trội so với sinh thiết bằng kim hút. Súng sinh thiết tự động dễ sử dụng hơn, có thể điều chỉnh độ sâu, thời gian lưu kim trong gan ngắn hơn nhưng cho mẫu mô dài hơn, nguyên vẹn không bị gãy khúc, do đó tránh phải sinh thiết nhiều lần do mẫu mô không đạt chuẩn [63]. Sử dụng SA hai chiều để xác định vị trí sinh thiết và định hướng đường đi cho kim đã giảm tỷ lệ biến chứng và tăng độ chính xác của sinh thiết gan [32]. SA có thể giúp đánh dấu vị trí sinh thiết (image-guided) hay thực hiện cùng lúc sinh thiết để theo dõi hướng đi của kim (real-time image-guided).

1.3.1.3. Chỉ định và chống chỉ định sinh thiết gan qua da

- **Chỉ định chung**

- + Chẩn đoán:

- Bệnh nhu mô gan
- Xét nghiệm gan bất thường không rõ nguyên nhân
- Bất thường khu trú hay lan tỏa trong gan

+ Tiên lượng: đánh giá giai đoạn bệnh nhu mô gan đã biết

+ Điều trị: phát triển kế hoạch điều trị dựa vào kết quả GPB [44].

- **Chỉ định đối với VGM do một số nguyên nhân**

+ Vi-rút viêm gan B: đối với HBeAg (+), chỉ định sinh thiết khi HBV

DNA >20.000 IU/ml, có ALT từ 1-2 lần giới hạn bình thường trên và bệnh nhân >40 tuổi, đối với HBeAg (-) khi HBV DNA 2000-20.000 IU/mL, ALT từ 1-2 lần giới hạn bình thường trên, với giới hạn bình thường trên của ALT là 19U/L ở nữ và 30 U/L ở nam [78].

+ Vi-rút viêm gan C: đánh giá mức độ xơ hóa để quyết định điều trị kháng vi-rút như với genotype 1, 4, 6 [48].

+ Viêm gan rượu: theo chỉ định chung của VGM

- Chẩn đoán không rõ ràng dựa vào lâm sàng và cận lâm sàng
- Kèm thêm nguyên nhân khác gây VGM
- Bệnh nhân mong muốn biết tiên lượng bệnh của mình.

+ Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-Alcoholic Steatohepatitis: NASH [34]

- Chẩn đoán xác định NASH để quyết định điều trị.
- Loại trừ nguyên nhân khác gây VGM

- **Chống chỉ định**

+ Tuyệt đối:

- Bệnh nhân không hợp tác;
- Rối loạn đông máu nặng như thời gian Prothrombin tăng ≥ 3 giây so với chứng hay INR $\geq 1,5$ và số lượng tiểu cầu $< 60.000/mm^3$;

- Nhiễm trùng vùng gan;
- Tắc mật ngoài gan [44].

+ Tương đối

- Bóng bụng
- Nghi ngờ bệnh Amyloidosis, u mạch máu, bệnh nang gan do ký sinh trùng [44].

Đối với các trường hợp bóng bụng và rối loạn đông máu có thể tiến hành sinh thiết gan qua tĩnh mạch cảnh, kỹ thuật này chưa áp dụng tại Việt Nam.

1.3.1. 5. Biến chứng

Biến chứng do sinh thiết gan qua da thường hiếm gặp, 60% biến chứng xảy ra trong vòng 2 giờ đầu và 96% trong vòng 24 giờ sau thủ thuật [98]. Nghiên cứu của McGill DB và cs trên 9.212 trường hợp sinh thiết gan qua da cho thấy tỷ lệ tử vong là 0,11% và chảy máu nhưng không tử vong là 0,24% [84]. Tỷ lệ tử vong cao chủ yếu do chảy máu nhiều sau sinh thiết trên ở bệnh nhân có u ác tính hay xơ gan.

Các biến chứng bao gồm:

- Đau là biến chứng thường gặp nhất, xảy ra khoảng 25%. Đau âm ỉ vùng hạ sườn phải hoặc vai phải, đau tăng lên khi hít sâu. Đau thường nhẹ và không kéo dài, nếu đau nhiều có thể có biến chứng nghiêm trọng như chảy máu hay viêm phúc mạc [23].
- Chảy máu là biến chứng quan trọng nhất chiếm khoảng 0,3% [44]. Đa số chảy máu ít, tự giới hạn tại chỗ đâm kim. Chảy máu nặng thường xảy ra trong vòng 1-3 giờ sau thủ thuật, đòi hỏi truyền máu hay cầm máu bằng kỹ thuật gây huyết khối qua động mạch hoặc phẫu thuật cấp cứu. Tỷ lệ chảy máu nặng là 1/2.500-1/10.000 đối với sinh thiết qua da ở những bệnh nhân có sang thương gan lan tỏa [44]. Chảy máu ít nghiêm trọng hơn, chỉ gây

đau, mạch nhanh và giảm huyết áp không cần truyền máu và can thiệp cầm máu, chiếm tỷ lệ 1/500 [44].

- Các biến chứng ít gặp hơn như viêm phúc mạc mật, tổn thương cơ quan kế cận như thận, túi mật, đại tràng, tràn khí tràn máu màng phổi, chảy máu dưới bao gan, máu tụ trong gan, chảy máu đường mật...

1.3.1.6. Ưu điểm và hạn chế

Cho đến nay, sinh thiết gan vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá XHG, hiện chưa có phương pháp nào có thể thay thế hoàn toàn sinh thiết gan. Ngoài ra, sinh thiết còn cung cấp nhiều thông tin quan trọng khác cho bệnh lý gan mạn như mức độ viêm hoại tử, gợi ý nguyên nhân... Tuy nhiên, mẫu mô gan qua sinh thiết chỉ đại diện cho 1/50.000 thể tích của toàn bộ lá gan [23] và có các hạn chế:

- Đây là phương pháp xâm nhập, có thể có biến chứng nguy hiểm như xuất huyết nội, do đó cả bệnh nhân và thầy thuốc đều e ngại thực hiện.
- Kích thước mẫu sinh thiết gan và vị trí sinh thiết có thể ảnh hưởng đến kết quả giải phẫu bệnh (GPB). Đánh giá XHG không chính xác do mẫu sinh thiết không đạt lên đến 25% [88]. Nghiên cứu của Regev A (2002) cho thấy có sự khác biệt đáng kể về độ hoạt động, giai đoạn xơ hóa khi so sánh kết quả của thùy trái với phải [105]. Tiêu chuẩn mẫu sinh thiết là một trong những yếu tố quyết định độ chính xác của sinh thiết gan. Mẫu sinh thiết đạt chuẩn khi có ít nhất 6 khoảng cửa [23] và hoặc dài hơn 1cm [35].
- Kết quả sinh thiết gan phụ thuộc nhiều vào nhà GPB. Sự khác biệt về kết quả sinh thiết gan giữa các nhà GPB có thể lên đến 25% [44].

Sử dụng hệ thống điểm Metavir trong đánh giá XHG đơn giản và có sự đồng thuận cao, hạn chế sự sai biệt giữa các nhà GPB, đặc biệt trong đánh giá XHG. Kinh nghiệm của các nhà GPB (chuyên môn, thời gian làm việc và nơi

làm việc) ảnh hưởng đến kết quả nhiều hơn là đặc tính của mẫu sinh thiết [108].

1.3.2. Chỉ điểm sinh học

1.3.2.1. Phân loại :

- **Các chỉ điểm gián tiếp:** Các chỉ điểm sinh học gián tiếp chính, sử dụng nhiều được trình bày ở bảng 1.3.

Bảng 1.3: Các chỉ điểm sinh học gián tiếp chính

Chỉ điểm	Các thông số cần có	Nguyên nhân	XHG	AUROC
APRI	AST, tiểu cầu	Vi-rút viêm gan C [77]	Đáng kể Nặng xơ gan	0,77 0,80 0,83
FIB4	Tuổi, AST, ALT, tiểu cầu	Vi-rút viêm gan C [118] NAFLD [97]	Nặng xơ gan Nặng	0,85 0,91 0,74
Fibrotest	A2M, GGT, haptoglobin, apoA1, bilirubin	Bệnh gan mạn [102] (NAFLD, vi-rút, rượu) Vi-rút viêm gan C [37]	Đáng kể Đáng kể xơ gan	0,84 0,79 0,86
Hepascore	Tuổi, giới, HA, A2M, GGT, bilirubin	Vi-rút viêm gan C [37] Rượu [87]	Đáng kể xơ gan Đáng kể xơ gan	0,79 0,89 0,83 0,92
Fibrometre	Tuổi, HA, A2M, PT, tiểu cầu, urea, AST	Vi-rút viêm gan C [37]	Đáng kể xơ gan	0,82 0,91

A2M: Alpha-2-Macroglobulin, HA: Hyaluronic acid, PT: Prothrombin time

Các chỉ điểm sinh học được tính toán dựa vào thông số của một số xét nghiệm. Một số chỉ điểm đơn giản chỉ dựa vào một vài thông số có sẵn như chỉ số ARRI, FIB4, điểm xơ hóa NAFLD; một số được tính toán và đòi hỏi nhiều thông số phức tạp hơn như Fibrotest, Fibrosure, Fibrometre... Các chỉ điểm gián tiếp khác bao gồm chỉ số Forns, Lok, FibroIndex, Actitest ... Ngoài ra, một số chỉ điểm được dùng để đánh giá XHG trong một số bệnh gan riêng biệt như điểm xơ hóa NAFLD, điểm BART và BAAT trong NAFLD; chỉ số PGA và PGAA trong bệnh gan rượu.

Nghiên cứu phân tích tổng hợp (2013) gồm 172 nghiên cứu về các chỉ điểm

sinh học trên bệnh nhân nhiễm vi-rút viêm gan C mạn cho thấy: trong đánh giá xơ hóa đáng kể (F2→F4) theo Metavir hay 3→6 theo thang điểm Ishak), nhóm có độ chính xác từ khá đến tốt ($0,7 \leq \text{AUROC} < 0,8$) gồm số lượng tiểu cầu, hyaluronic acid, chỉ số tiểu cầu-tuổi, APRI, FIB-4, FibroIndex, Fibrotest, Forns và Hepascore; nhóm có độ chính xác tốt ($0,8 \leq \text{AUROC} < 0,9$) gồm ELF (The Enhanced Liver Fibrosis), Fibrometer và FibroSpect II và không có phương pháp nào có độ chính xác rất tốt ($\text{AUROC} \geq 0,9$) [37].

- Các chỉ điểm trực tiếp

Các chỉ điểm sinh học trực tiếp phản ánh quá trình tổng hợp và thoái biến collagen và các men liên quan đến quá trình sinh tổng hợp hay thoái hóa glycoprotein của cơ chất gian bào và proteoglycans / glycosaminoglycans.

Các chỉ điểm trực tiếp gồm: (1) không chuyên biệt như FibroSpect II, -SHASTA, bảng XHG châu Âu, (2) chuyên biệt liên quan đến lắng đọng cơ chất gian bào như Procollagen type I carboxy-terminal peptide, Procollagen type III amino-terminal peptide, Collagens I, IV; liên quan đến thoái biến cơ chất gian bào như Matrix metalloproteinase-2, 3, 9, TIMP-1, -2 và Cytokin và Chemokin liên quan đến XHG. Cũng như các chỉ điểm gián tiếp, vẫn chưa có chỉ điểm trực tiếp nào được xem là đạt chuẩn và hiện đang sử dụng rất ít trong thực hành lâm sàng và cần nghiên cứu nhiều hơn.

1.3.2.2. Ưu điểm và hạn chế

Các chỉ điểm sinh học có độ chính xác tốt giúp xác định hay loại trừ xơ hóa nặng và xơ gan. Bất lợi chung của các chỉ điểm sinh học là kém nhạy ở các giai đoạn xơ hóa sớm và không chuyên biệt cho gan. Do đó, kết quả có thể bị ảnh hưởng khi có tình trạng viêm, xơ hóa các tạng ngoài gan và bị ảnh hưởng do giảm tốc độ thải trừ khi suy thận, suy gan hay ứ mật. Hiện nay vẫn chưa có chỉ điểm sinh học nào được xem là đạt chuẩn và lựa chọn chỉ điểm nào để đánh giá

XHG tùy thuộc vào khả năng thực hiện của từng cơ sở y tế.

1.3.3. Chẩn đoán hình ảnh

1.3.3.1. Hình ảnh cắt lớp qua gan

Các phương tiện như SA, CT và MRI không thể phát hiện XHG ở giai đoạn sớm, chỉ có thể tin cậy đối với một số biểu hiện xơ gan như nốt tăng sinh và dấu hiệu tăng áp tĩnh mạch cửa (tăng đường kính và giảm vận tốc dòng chảy tĩnh mạch cửa). Vai trò chính của các phương pháp này là xác nhận xơ gan ở những bệnh nhân có bệnh cảnh lâm sàng của bệnh gan mạn tiến triển.

1.3.3.2. Đo độ đàn hồi gan

Các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan đều dựa trên một nguyên lý chung là đo sự biến dạng của mô gan dưới tác động của một lực. Sự biến dạng này tùy thuộc vào độ cứng của gan. Kỹ thuật đo độ đàn hồi gồm 3 bước:

(1) Tạo lực tác động lên mô gan gây ra sự biến dạng:

Độ đàn hồi tĩnh như đo độ đàn hồi thời gian thực (Real-Time Elastography: RTE), lực được tạo ra bởi sự đè nén cơ học. Trong khi đối với đo độ đàn hồi động, lực tạo ra do nhiều nguồn khác nhau, tác động lên mô gan tạo ra sóng biến dạng. Vận tốc sóng biến dạng (Shear Wave Velocity: SWV) càng cao thì mô gan càng cứng, tương ứng với độ xơ hóa càng nhiều. Đối với kỹ thuật TE với máy Fibroscan, lực được tạo ra bởi sự rung cơ học thoáng qua hay liên tục như đo độ đàn hồi bằng cộng hưởng từ (Magnetic resonance imaging: MRE). Đối với kỹ thuật ARFI và ghi hình sóng biến dạng siêu thanh (Supersonic Shear wave Imaging: SSI) lực được tạo ra bởi xung lực xạ âm.

(2) Ghi nhận sự biến dạng hay SWV bằng chùm SA theo dõi.

(3) Xử lý và cho kết quả độ cứng của gan

Độ cứng của gan gồm 2 thành phần: tĩnh (độ đàn hồi: elasticity) do mức độ xơ hóa quyết định và động (độ nhớt: viscosity) liên quan đến áp lực thủy tĩnh

và áp lực thẩm thấu trong mô gan. Hai áp lực này thay đổi trong trường hợp viêm cấp, phù nề, sung huyết, ứ mật trong gan và tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm do bệnh lý tim phổi, do đó bất lợi chung của các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan là không chính xác trong những trường hợp nêu trên.

- **Kỹ thuật đo độ đàn hồi thời gian thực (RTE)**

+ **Nguyên lý** : Người làm tạo một áp lực nhẹ nhàng bằng đầu dò SA để tạo ra biến dạng mô bên dưới. Trong trường hợp này, chỉ có mô bị biến dạng do đè nén được đo, chứ không phải trực tiếp đo độ cứng. Đây là một phương pháp định tính hay bán định lượng đối với RTE cải tiến.

+ **Ưu điểm**: Nhanh, không đau, có thể đo lại và kết quả có ngay tức thì. Kỹ thuật không bị hạn chế bởi bàng bụng. RTE được tích hợp vào máy SA qui ước, do đó đánh giá được đồng thời hình ảnh SA B mode và Doppler mode.

+ **Hạn chế**: Kỹ thuật không định lượng, phụ thuộc vào người làm do sử dụng hệ thống đè nén bằng tay và thiếu thông tin do chưa nghiên cứu nhiều.

+ **Giá trị sử dụng**: nghiên cứu trước đây cho thấy RTE không tốt bằng các kỹ thuật SA đàn hồi khác. Tuy nhiên, nghiên cứu gần đây của Colombo S và cs (2012) cho thấy với RTE cải tiến, không có sự khác biệt đáng kể so với kỹ thuật TE, kỹ thuật ARFI trong chẩn đoán xơ gan, nhưng kỹ thuật TE và kỹ thuật ARFI tốt hơn RTE trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể với AUROC lần lượt là 0,897; 0,815; 0,715 [39]. RTE có khá nhiều hạn chế, do vậy hiện chưa được đề nghị sử dụng trên lâm sàng.

- **Kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng qua (TE)**

+ **Nguyên lý**: Máy Fibroscan của hãng Echosen đo độ cứng gan dựa vào kỹ thuật TE. Sóng biến dạng được tạo ra bởi xung cơ học bên ngoài qua bộ rung có tần số SA thấp 50 Hz. SWV được đo bằng đầu dò SA một chiều với tần số 3,5 MHz. Kết quả được tính bằng công thức Young, biểu thị bằng đơn vị kPa

(kilopascals) và được đo ở độ sâu 25mm - 65mm trong vùng khảo sát (Region of Interest: ROI) có kích thước 1cm x 4cm, lớn hơn 200 lần so với mẫu mô gan sinh thiết [58].

+ **Ưu điểm:** Thực hiện nhanh, đơn giản, không đau và có kết quả ngay. Kỹ thuật này có sự đồng thuận và độ chính xác tốt trong đánh giá XHG, đã nghiên cứu nhiều và được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp thuận.

+ **Hạn chế:** Khó đo khi khoang gian sườn hẹp, thành ngực dày trong trường hợp béo phì và không đo được khi bóng bụng, tỷ lệ thất bại chung là 3,1% và không đáng tin cậy là 15,8% [30]. ROI không chọn được, không khảo sát nhu mô gan do không có SA B mode.

+ **Giá trị sử dụng:** Có vài nghiên cứu phân tích tổng hợp về giá trị của kỹ thuật TE đã được công bố đối với bệnh gan mạn do vi-rút B [36], do vi-rút C [116] và do nhiều nguyên nhân khác nhau [54]. Các nghiên cứu đều cho thấy TE có độ chính xác cao trong đánh giá XHG. Độ chính xác của kỹ thuật TE để chẩn đoán xơ hóa đáng kể, xơ hóa nặng và xơ gan lần lượt là 0,84; 0,89 và 0,94 trong nghiên cứu phân tích tổng hợp của Friedrich Rust M [54]. Hiện nay máy Fibroscan được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng để đánh giá XHG và đã có mặt tại 70 quốc gia trên thế giới.

- **Kỹ thuật ARFI:** sẽ được trình bày chi tiết ở mục 1.4
- **Kỹ thuật ghi hình sóng biến dạng siêu thanh (SSI)**

+ **Nguyên lý:** Tương tự kỹ thuật ARFI, sóng biến dạng cũng được tạo ra bởi xung lực xạ âm. Nhưng kỹ thuật SSI khác với kỹ thuật ARFI ở chỗ nhiều chùm xung đẩy được tạo ra với độ sâu tăng dần và quét không những một mặt phẳng mà còn quét cả 2 mặt bên tạo ra sóng biến dạng hình nón (conical shear wave). Sự lan truyền của sóng biến dạng được ghi nhận bởi hình ảnh TM siêu nhanh với tốc độ 20.000 hình ảnh/giây tạo nên bản đồ màu sắc 2 chiều thời gian thực. Đo

SWV được thực hiện trên một hay nhiều vùng khảo sát (được gọi là Q-box) [51]. Kết quả đo có giá trị tối thiểu, tối đa, trung bình (TB) và độ lệch chuẩn (ĐLC).

+ **Ưu điểm:** Tương tự kỹ thuật ARFI, nhưng vượt trội hơn là đo thời gian thực (real-time), có thể kiểm tra lại bởi hình ảnh còn lưu giữ trên máy, kích thước Q-box thay đổi được và kết quả trình bày cả 2 đơn vị: Kpa và m/s.

+ **Hạn chế:** Kỹ thuật mới chưa được đánh giá đầy đủ, cần nghiên cứu nhiều hơn nữa.

+ **Giá trị sử dụng:** Nghiên cứu bước đầu cho thấy kỹ thuật này chính xác hơn TE đối với xơ hóa đáng kể ở bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan C [51].

- **Kỹ thuật đo độ đàn hồi cộng hưởng từ (MRE)**

Đo độ đàn hồi gan có thể thực hiện với MRI. Nguyên lý của MRE giống kỹ thuật TE, nhưng đo độ đàn hồi liên tục chứ không thoáng qua như kỹ thuật TE và quét toàn bộ lá gan. Bằng cách đặt một đầu dò vào lưng của bệnh nhân, đầu dò phát ra một rung động tần số thấp xuyên qua gan và có thể được đo bằng chuỗi echo quay MRI (MRI spin echo sequence). Một phân tích tổng hợp (2015) bao gồm 12 nghiên cứu về MRE cho thấy MRE có độ chính xác như sau: AUROC cho $\geq F1$ là 0,84 (0,76-0,92), $\geq F2$ là 0,88 (0,84-0,91), $\geq F3$ là 0,93 (0,90-0,95 và $F4$ là 0,92 (0,90-0,94) [110].

Kỹ thuật MRE cũng được so sánh với kỹ thuật TE. Nghiên cứu cho thấy rằng MRE có tỷ lệ đo thành công cao hơn (94% so với 84%) và độ chính xác chẩn đoán tốt hơn so với TE, APRI và sự kết hợp của TE với APRI [64].

Kỹ thuật MRE có lợi thế là có thể quét toàn bộ gan, do đó không phụ thuộc vào một cửa sổ âm nào (acoustic window) và có thể phát hiện các tổn thương trong gan như ung thư gan. Tuy nhiên, MRI đắt hơn nhiều so với SA. Cả hai phương tiện đo độ đàn hồi bằng SA hay MRI đều có những hạn chế trong

một số bệnh nhân đặc biệt và sự kết hợp của các công nghệ này đang được nghiên cứu thêm.

1.3.3.3. Phối hợp các phương pháp không xâm nhập

Mỗi phương pháp đánh giá XHG đều có những thuận lợi và bất lợi riêng. Do đó kết hợp các phương pháp với nhau có thể cải thiện độ chính xác, độ đặc hiệu hay các giá trị dự đoán...và giúp hạn chế nhu cầu sinh thiết gan. Một số nghiên cứu cho thấy khi phối hợp 2 phương pháp không xâm nhập trong đánh giá XHG làm tăng một vài giá trị như độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương (Positive Predictive Value: PPV), giá trị dự đoán âm (Negative predictive value: NPV) hay độ chính xác.

· Phối hợp các chỉ điểm sinh học

APRI kết hợp với Fibrotest thành một chiến lược đánh giá XHG gọi là “SAFE biopsy”. Chiến lược này được nghiên cứu trên 2.035 bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan C từ 9 trung tâm ở châu Âu và Mỹ [109]. Kết quả cho thấy độ chính xác của chiến lược này đối với xơ hóa đáng kể tăng lên 90,1%, giảm 46,5% số bệnh nhân cần sinh thiết gan; độ chính xác đối với xơ gan tăng lên 92,5% và giảm được 81,5% các trường hợp cần sinh thiết gan.

Nghiên cứu của Crisan D và cs (2012) trên 446 bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan C cho thấy kết hợp APRI hay FIB-4 với Fibrometer làm tăng độ chính xác đối với xơ hóa đáng kể (từ 69,07 lên 82,27% với APRI, $p = 0,001$ và từ 57,74 lên 81,33%, $p = 0,001$ với FIB-4) [41].

· Phối hợp chỉ điểm sinh học với đo độ đàn hồi gan

Nghiên cứu của Huwart L và cs cho thấy kết hợp APRI với kỹ thuật TE có độ chính xác cao hơn so với kỹ thuật TE hay APRI đơn độc trong chẩn đoán các mức độ XHG trên bệnh nhân bị bệnh gan mạn. Diện tích dưới đường cong ROC (AUROC) của APRI, kỹ thuật TE và kết hợp 2 phương pháp này lần lượt là

0,709; 0,837; 0,849 đối với $\geq F2$, lần lượt là 0,816; 0,906; 0,936 đối với $\geq F3$ và 0,820; 0,930; 0,944 đối với $F4$ [64].

Kết hợp Fibrotest với kỹ thuật TE trên bệnh nhân nhiễm vi-rút viêm gan C mạn cho thấy có độ chính xác cao trong đánh giá XHG (AUROC là 0,88 đối với $\geq F2$, 0,95 cho $\geq F3$ và 0,95 cho $F4$) [31].

. Phối hợp hai kỹ thuật đo độ đàn hồi

Nghiên cứu của Sporea I và cs cho thấy khi kết hợp kỹ thuật TE với kỹ thuật ARFI làm tăng độ đặc hiệu trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể (từ 86,7% đối với TE, 86,7% đối với ARFI lên 93,3%) và xơ gan (từ 89,6% đối với TE, 85,6 % đối với ARFI lên 94,4%) [114].

Kết hợp một cách khôn ngoan các phương pháp không xâm nhập để đánh giá XHG có thể hạn chế sinh thiết gan trong nhiều trường hợp. Kết hợp phổ biến nhất hiện nay là 1 chỉ điểm sinh học với 1 phương pháp đo độ đàn hồi gan.

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP KHÔNG XÂM NHẬP SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

1.4.1. APRI

APRI là một chỉ số đánh giá XHG đơn giản nhất dựa vào các thông số có sẵn từ các xét nghiệm thường quy, với độ chính xác có thể chấp nhận được.

Công thức tính APRI được xây dựng bởi nghiên cứu của Wai CT và cs (2003) thuộc nhóm Anna Lok tại Trường Đại học Ann Arbor của Hoa Kỳ [119]. Công thức tính APRI như sau [119]:

$$APRI = \frac{\frac{AST}{ULN^*}}{\text{Tiểu cầu}} \times 100$$

$(10^9 / L)$

* ULN (Upper Limit of Normal): giới hạn bình thường trên của phòng xét nghiệm nơi gửi mẫu máu để đo ngưỡng AST huyết thanh

APRI được tính dựa vào số lượng tiểu cầu và ngưỡng AST trong huyết thanh, những thông số dễ dàng có được ở bất kỳ phòng xét nghiệm nào. Có mối tương quan nghịch giữa số lượng tiểu cầu và tương quan thuận giữa nồng độ AST với quá trình tiến triển của XHG. XHG càng tiến triển thì số lượng tiểu cầu càng giảm và nồng độ AST trong huyết thanh càng tăng.

XHG tiến triển gây tăng áp tĩnh mạch cửa dẫn đến giảm tiểu cầu do tăng bất giữ và phá hủy tiểu cầu ở lách. Tiến triển XHG kèm với tế bào gan giảm sản xuất thrombopoietin dẫn đến giảm sản xuất tiểu cầu trong bệnh gan mạn [61]. Ngoài ra, tăng tiêu thụ tiểu cầu, biểu hiện bằng giảm đời sống tiểu cầu, là một cơ chế quan trọng gây giảm tiểu cầu ở bệnh gan mạn. Trong tế bào gan, ALT chỉ có trong bào tương, trong khi AST có 20% trong bào tương và 80% trong ty thể. Sự tăng AST không đặc hiệu nhưng cho thấy có tổn thương gan mạn tính và tổn thương ty thể của tế bào gan. Bệnh gan tiến triển kèm tổn thương ty thể làm tăng phóng thích đáng kể AST vào huyết thanh nhiều hơn tương đối so với ALT. Tăng ngưỡng AST do tổn thương ty thể cùng với tiến trình XHG làm giảm đào thải AST ở xoang gan dẫn đến tăng AST trong máu [61], [119].

APRI được nghiên cứu nhiều trên bệnh nhân nhiễm vi-rút viêm gan B, C mạn và một số nghiên cứu trên NAFLD và bệnh gan rượu. Một nghiên cứu phân tích tổng hợp gồm 40 nghiên cứu về giá trị của APRI trong đánh giá XHG trên bệnh nhân nhiễm vi-rút viêm gan C mạn (2011) [77] cho thấy: với giá trị ngưỡng là 0,7, APRI có độ nhạy là 77%, độ đặc hiệu là 72% trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể; với giá trị ngưỡng là 1, có độ nhạy là 61%, độ đặc hiệu là 64% trong chẩn đoán xơ hóa nặng và với giá trị ngưỡng là 1,0 cho độ nhạy là 76% và độ đặc hiệu là 72% trong chẩn đoán xơ gan. Độ chính xác trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể là 77%, xơ hóa nặng là 80% và xơ gan là 83%. Mặc dù APRI có độ chính xác vừa phải, thấp hơn so với Fibrotest, Fibrometer, Fibroscore trong xác

định xơ hóa đáng kể và xơ gan [77], nhưng chỉ số này thực sự là một công cụ phổ biến, giá thành thấp và hữu ích để bước đầu đánh giá XHG, giúp loại trừ xơ hóa nặng và xơ gan, đặc biệt trong những khu vực có hệ thống chăm sóc sức khỏe hạn chế và tần suất nhiễm vi-rút viêm gan B, C cao như ở nước ta.

1.4.2. Kỹ thuật ARFI

1.4.2.1. Sơ lược về lịch sử

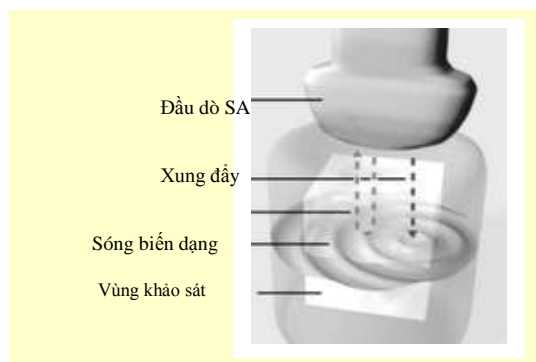
Kỹ thuật được giới thiệu đầu tiên bởi kỹ sư người Mỹ, Kathryn Nightingale và cs năm 2001 [96]. Kỹ thuật ghi hình ARFI được tích hợp vào máy SA dòng Acuson S2000TM có sẵn của hãng Siemens và có mặt đầu tiên ở thị trường vào năm 2008. Máy SA Siemens Acuson S2000 với đầu dò cong 2-4 MHz được cài đặt kỹ thuật ghi hình ARFI bằng phần mềm kiểm soát tạo hình và thuật toán phát hiện hình. Ngoài ra để định lượng XHG, còn dùng thêm phần mềm định lượng sờ mô ảo (Virtual touch tissue quantification) cho phép đo SWV trong vùng khảo sát (ROI) [91]. Ngoài đánh giá XHG, kỹ thuật này còn dùng để dự đoán giãn tĩnh mạch thực quản trên bệnh nhân xơ gan còn bù [95].

Kỹ thuật ARFI được nghiên cứu tại Mỹ, các nước Châu Âu và một số nước Châu Á... Tại Việt Nam, kỹ thuật này có mặt tại bệnh viện Nhật Tân, An Giang vào năm 2010, trung tâm Y khoa Medic thành phố Hồ Chí Minh, trung tâm Y khoa Medic Huế vào năm 2011 và bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh vào năm 2012.

1.4.2.2. Nguyên tắc vật lý

Kỹ thuật ARFI hoạt động theo nguyên lý ghi hình bằng xung lực xạ âm có thể khảo sát các mô ở sâu mà không phải ấn đầu dò. Kỹ thuật ARFI kích thích cơ học mô bằng cách dùng xung đẩy trong thời gian ngắn khoảng 0,3 giây trong vùng khảo sát (region of interest: ROI) có kích thước 10 x 5 mm, được chọn với một tần số truyền cố định 2,67 MHz. Khi xung qua ROI gây ra sự dịch chuyển

mô, mô dời chỗ và trở lại vị trí cũ tùy vào đặc điểm cơ học tạo nên sóng biến dạng thẳng góc xung đẩy [42]. Sự dịch chuyển của mô được đo bằng chùm SA quy ước theo dõi cùng đầu dò SA dùng để tạo ra lực và phản ánh độ đàn hồi của mô (hình 1.3) [43]. Vận tốc truyền tỷ lệ thuận với căn bậc hai của độ đàn hồi mô. SWV tỷ lệ thuận với độ đàn hồi của mô, SWV càng nhanh thì mô khảo sát càng cứng. Kết quả SWV được thể hiện bằng đơn vị m/s trong khoảng $0,5 - 4,4\text{m/s} \pm 20\%$ [29]. Từ SWV sẽ suy ra các giai đoạn XHG tương ứng với hệ thống điểm Metavir.



Hình 1.3: Nguyên tắc vật lý của kỹ thuật ARFI [43]

Nguồn: *Davies G, Koenen M, The British Journal of Radiology, 2011*

1.4.2.3. Độ tin cậy

Guzman-Aroca F và cs (2011) nghiên cứu trên 50 người khỏe mạnh cho thấy có độ tin cậy rất tốt khi thực hiện 300 lần đo bởi 2 người khám có kinh nghiệm với hệ số tương quan nội lớp (intra-class correlation coefficients: ICC) là 0,86 ($p < 0,001$) [62]. Nghiên cứu của Gerald Kircheis (2012) cho thấy độ tin cậy giữa các lần đọc cùng một người (intraobserver reproducibility) và giữa các người làm (interobserver reproducibility) đều có ICC rất cao lần lượt là 0,975 và 0,945, không có sự khác biệt đáng kể về kết quả SWV giữa 2 thùy gan [70].

Một nghiên cứu khác của Jaffer OS (2012) cho thấy sự đồng thuận giữa các lần đọc và giữa các người làm đều có Cronbach $\alpha \geq 0,7$ (0,7 - 0,937) có nghĩa là

hoàn toàn đáng tin cậy khi thực hiện ở phân thùy 5/6 và 7/8, nhưng không đáng tin cậy ở phân thùy 3 (Cronbach $\alpha < 0,7$) [66].

1.4.2.4. Chỉ số bình thường

Một số nghiên cứu đã xác định giá trị bình thường của SWV cho các đối tượng khỏe mạnh. Kim JE và cs (2010) thực hiện trên 133 đối tượng có gan bình thường có SWV TB là $1,08 \pm 0,15$ m/s [69]. Theo Popescu và cs (2011) SWV TB là $1,15 \pm 0,21$ m/s [100]. Son CY (2012) [111] thực hiện trên 108 người hiến thận và gan khỏe mạnh cho kết quả SWV TB là $1,07 \pm 0,11$ m/s. Madhok R và cs (2013) nghiên cứu trên 137 người khỏe mạnh là $1,197 \pm 0,25$ m/s và không có sự khác biệt giữa 2 giới và các nhóm tuổi [82]. Nghiên cứu tại Trung tâm Y khoa Medic thành phố Hồ Chí Minh trên 88 người khỏe mạnh cho thấy SWV TB là $1,04 \pm 0,10$ m/s [72]. Có sự khác biệt nhưng không nhiều về chỉ số bình thường của SWV giữa các nghiên cứu và không có mối tương quan giữa SWV với tuổi tác, giới tính hay BMI [111].

1.4.2.5. Giá trị trong đánh giá xơ hóa gan

Một nghiên cứu phân tích tổng hợp (2012) với 518 bệnh nhân cho kết quả ở bảng 1.4 [55]. Độ chính xác khác nhau trong các mức độ xơ hóa, trong đó xơ hóa nặng và xơ gan có độ chính xác rất cao trên 90%. Độ nhạy và độ đặc hiệu đối với các mức độ xơ hóa đều chấp nhận được, đặc biệt cao với xơ hóa nặng và xơ gan.

Bảng 1.4: Giá trị của kỹ thuật ARFI trong chẩn đoán xơ hóa gan [55]

ARFI	AUROC	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	PPV (%)	NPV (%)
$F \geq 2$	0.87	1.34	79	85	91	66
$F \geq 3$	0.91	1.55	86	86	82	89
$F = 4$	0.93	1.80	92	86	71	97

Khi so sánh AUROC của kỹ thuật này theo từng nguyên nhân khác nhau (bảng 1.5), AUROC đối với VGM do vi-rút viêm gan B thấp hơn so với vi-rút

viêm gan C và NASH.

Bảng 1.5: Độ chính xác của kỹ thuật ARFI giữa các nguyên nhân [55]

AUROC	≥ F2	≥ F3	F=4
Tất cả (n =518)	0,87 (0,83- 0,92)	0,91 (0,86- 0,96)	0,93 (0,89- 0,97)
Do vi-rút viêm gan B (n = 380)	0,88 (0,83- 0,93)	0,90 (0,84- 0,97)	0,92 (0,87- 0,98)
Do vi-rút viêm gan C (n = 51)	0,79 (0,63- 0,96)	0,83 (0,70- 0,96)	0,90 (0,79- 1,00)
NASH (n = 77)	0,86 (0,75-0,96)	0,86 (0,68- 1,00)	0,94 (0,81- 1,00)

Một nghiên cứu phân tích tổng hợp khác của Nierhoff J và cs (2013) gồm 36 nghiên cứu với tổng cộng 3.951 bệnh nhân [90]. Độ chính xác của kỹ thuật ARFI như sau: AUROC là 0,84 để chẩn đoán xơ hóa đáng kể; 0,89 cho xơ hóa nặng và xơ gan là 0,91. Giá trị ngưỡng là 1,35 m/s đối với xơ hoá đáng kể; 1,61 m/s đối với xơ hóa nặng và 1,87 m/s đối với xơ gan. Kết quả cho thấy kỹ thuật ARFI là phương pháp đáng tin cậy trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể, xơ hóa nặng và xơ gan.

Nhằm so sánh giá trị của kỹ thuật ARFI và kỹ thuật TE trong chẩn đoán XHG, Bota và cs (2013) đã tiến hành một nghiên cứu tổng hợp với 1.163 bệnh nhân. Kết quả cho thấy tỷ lệ thất bại của kỹ thuật TE cao hơn 3 lần so với kỹ thuật ARFI (6,6% so với 2,1%, $p < 0,001$) [20]. Độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của kỹ thuật ARFI và kỹ thuật TE trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và xơ gan cho thấy kết quả tương tự nhau (bảng 1.6)

Bảng 1.6: Độ nhạy, độ đặc hiệu và AUROC của kỹ thuật ARFI và TE [20]

Kỹ thuật	Xơ hóa đáng kể		XƠ GAN	
	ARFI	TE	ARFI	TE
Độ nhạy	0,74	0,78	0,87	0,89
Độ đặc hiệu	0,83	0,84	0,87	0,87
AUROC	0,85	0,87	0,93	0,93

1.4.2.6. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả đo

Giai đoạn XHG là yếu tố quan trọng nhất quyết định SWV. Tuy nhiên, một số yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến SWV. Nghiên cứu của Rifai và cs (2011) cho thấy kết quả đo kỹ thuật ARFI tương quan thuận với hoạt độ viêm ($r=0,54$), kích thước gan và lách, nhưng không tương quan với mức độ nhiễm mỡ [106]. Takahashi và cs (2010) cho rằng nồng độ aminotransferase huyết thanh cũng như độ hoạt động trên GPB theo Metavir tương quan thuận với SWV [115], aminotransferase càng cao thì độ cứng của gan càng cao.

Nghiên cứu của Yoneda và cs (2011) [129] cho thấy bệnh nhân NAFLD không bị xơ hóa có SWV chậm hơn so với người khỏe mạnh và bệnh nhân bị XHG nhẹ hầu hết có SWV bình thường. Họ cho rằng mỡ tích tụ trong nhu mô gan có thể làm cho gan mềm hơn do đó ảnh hưởng đến SWV [129]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Palmeri và cs lại cho thấy tế bào gan thoái hóa nước và quá trình viêm trong NASH không có ảnh hưởng đáng kể đến SWV [94].

1.4.2.7. Ưu điểm và hạn chế

· Ưu điểm

Kỹ thuật ARFI là một kỹ thuật SA đàn hồi mới, tiên tiến cho phép đánh giá nhanh XHG và hầu như không có phản ứng bất lợi nào. Đây là một phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập, thực hiện đơn giản và nhanh chóng, tiến hành như SA thường qui, nên bệnh nhân và người làm đều thoải mái chỉ mất thời gian khoảng 5 phút và có sự đồng thuận tốt giữa các người làm.

Ngay sau khi đánh giá SA gan, kỹ thuật ARFI cho thông tin về mức độ XHG tại chỗ mà không cần phải mua thêm máy khác, điều này không thể làm với kỹ thuật TE. Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới cho thấy kỹ thuật này có giá trị tương đương kỹ thuật TE trong đánh giá XHG. Tuy nhiên, kỹ thuật ARFI vượt trội hơn so với kỹ thuật TE vì có thể thực hiện được trên bệnh nhân có bàng

bụng, khoảng gian sườn hẹp trong khi kỹ thuật TE không thực hiện được trên những đối tượng này.

Một đặc điểm nổi bật của kỹ thuật ARFI là phần mềm ARFI được cài đặt vào máy SA thông thường, do đó cùng lúc vừa khảo sát các đặc điểm của tổn thương (B-mode), đặc điểm tưới máu (Doppler mode) vừa có được các thông tin về độ cứng của gan, đây là điểm khác biệt cũng là ưu thế so với kỹ thuật TE.

Vị trí đo SWV của kỹ thuật ARFI được chọn bởi hình ảnh qua SA B-mode, do đó tránh được những cấu trúc cản trở kế cận như mạch máu. Ngoài ra, hình ảnh sờ mô ảo làm kỹ thuật ARFI có được hình ảnh SA đàn hồi tương tự như SA quy ước.

. Hạn chế

Vùng ROI của kỹ thuật ARFI nhỏ hơn so với kỹ thuật TE. Kỹ thuật ARFI chưa được nghiên cứu và sử dụng rộng rãi như kỹ thuật TE. Chưa có giá trị tham chiếu thống nhất của SWV cho các giai đoạn XHG.

1.5. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

1.5.1. Nước ngoài

1.5.1.1. Kỹ thuật ARFI

Takahashi H và cs ở Nhật (2010) nghiên cứu trên 55 bệnh nhân bệnh gan mạn có sinh thiết gan và thực hiện kỹ thuật ARFI, kết quả cho thấy AUROC là 0,94 ($\geq F2$), 0,94 ($\geq F3$) và 0,96 (F4). SWV $\geq 1,34$ m/s đối với $\geq F2$ có độ nhạy 92,4%, độ đặc hiệu 80%; $\geq 1,44$ m/s đối với $\geq F3$ có độ nhạy 96,2%, độ đặc hiệu 79,3% và $\geq 1,80$ m/s đối với F4 có độ nhạy 94,1%, độ đặc hiệu 86,8% [115].

Nghiên cứu của Palmeri LM và cs ở Mỹ (2011) trên 172 bệnh nhân bị NAFLD, được đo kỹ thuật ARFI ở 3 vị trí khác nhau và sinh thiết gan. Kết quả cho thấy độ cứng của gan không liên quan đến tế bào gan thoái hóa nước ($p = 0,11$), tình trạng viêm ($p = 0,69$) và vị trí đo ($p = 0,11$). Để phân biệt xơ hóa đáng

kể (F0-2) với xơ hóa nặng (F3-4), ARFI có độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90%. Độ cứng gan có tương quan nhẹ với APRI ($R(2) = 0,22$) [94].

Sporea I và cs (2012) nghiên cứu tại 10 trung tâm, 5 quốc gia (Rumani, Đức, Ý, Úc, Nhật) trên 914 bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan C có sinh thiết gan. Kết quả cho thấy có mối tương quan cao giữa SWV đo bằng kỹ thuật ARFI và giai đoạn xơ hóa trên GPB ($r = 0,654$) ($p < 0,0001$). Độ chính xác trong chẩn đoán XHG như sau: AUROC = 0,779 đối với $\geq F1$, với giá trị ngưỡng 1,19 m/s; AUROC = 0,792 đối với $\geq F2$ với giá trị ngưỡng là 1,33 m/s; AUROC = 0,829 đối với $\geq F3$, với giá trị ngưỡng là 1,43 m/s và AUROC = 0,842 đối với F4, với giá trị ngưỡng là 1,55 m/s [112].

Goertz RS và cs (2013) thực hiện kỹ thuật ARFI đối chiếu sinh thiết gan trên 153 bệnh nhân bệnh gan mạn cho thấy với ngưỡng là 1,25 m/s cho $\geq F2$; 1,72 m/s cho $\geq F3$ và 1,75 m/s cho F4 có AUROC tương ứng lần lượt 86,1%, 91,2% và 91,5% [60].

Friedrich-Rust M và cs tại Đức (2013) nghiên cứu đa trung tâm trên 131 bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan B có sinh thiết gan cho thấy: AUROC của kỹ thuật ARFI và kỹ thuật TE lần lượt là 0,75 và 0,83 đối với $\geq F2$; 0,93 và 0,94 đối với $\geq F3$ và 0,97 và 0,93 đối với xơ gan. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 kỹ thuật này [57].

Fierbinteanu BC và cs (2013) nghiên cứu trên 64 bệnh nhân bị NAFLD chẩn đoán bằng GPB cho thấy kỹ thuật ARFI là phương tiện đầy hứa hẹn để phân biệt NASH với nhiễm mỡ đơn thuần và có độ chính xác rất tốt trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể (0,944) và xơ gan (0,984) [52].

Nghiên cứu Nishikawa T và cs (2014) trên 108 bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan C cho thấy AUROC trong đánh giá $\geq F2$, $\geq F3$ và F4 lần lượt là 0,909; 0,869; 0,885 với giá trị ngưỡng 1,28 m/s cho $\geq F2$, 1,44 m/s cho $\geq F3$, và 1,73

m/s cho F4 [92].

Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy kỹ thuật ARFI có giá trị tốt trong chẩn đoán các mức độ XHG trên bệnh nhân VGM do nhiều nguyên nhân khác nhau. Tuy nhiên giá trị ngưỡng cho mỗi mức độ XHG khá khác nhau giữa các nghiên cứu. Các nghiên cứu về vấn đề này ở Châu Á còn khá ít và chỉ tập trung ở Nhật và Hàn Quốc.

1.5.1.2. APRI

Calès P và cs (2005) tại Pháp nghiên cứu trên 383 bệnh nhân VGM do vi-rút nhằm so sánh giá trị của Fibrotest, Fibrospect, ELFG, APRI và Forns trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể. Kết quả như sau: AUROC của Fibrometer là 0,883, Fibrotest 0,808 ($p = 0,01$), Forns là 0,820 ($p = 0,005$) và APRI là 0,794 ($p < 0,0001$) [27]. Mặc dù APRI có AUROC thấp nhất, nhưng lại có cách tính đơn giản và giá thành thấp nhất, có thể áp dụng dễ dàng trên lâm sàng.

Nghiên cứu của Lieber CS và cs (2006) tại Hoa Kỳ trên 1.038 bệnh nhân có bệnh gan rượu ± nhiễm vi-rút viêm gan C cho thấy APRI có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể ở những bệnh nhân bị bệnh gan do rượu bao gồm cả bệnh nhân kèm theo nhiễm vi-rút viêm gan C [76]. Với tiền sử thường xuyên sử dụng rượu ở bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan C, giá trị chẩn đoán XHG của APRI có thể bị hạn chế, do rượu có tác dụng trên AST gây tăng AST và giảm tiểu cầu do tăng áp tĩnh mạch cửa thoáng qua trước khi có xơ hóa và độc lập với quá trình XHG.

Trong nghiên cứu phân tích tổng hợp của Lin ZH và cs (2011) tại Trung Quốc gồm 40 nghiên cứu trên bệnh nhân nhiễm vi-rút C mạn cho thấy APRI xác định XHG với độ chính xác TB và có thể dùng chỉ số này để giảm một phần nhu cầu sinh thiết gan. Với giá trị ngưỡng bằng 0,7; APRI có độ nhạy 77%, độ đặc hiệu 72% trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể. Với giá trị ngưỡng bằng 1, APRI có

độ nhạy 61% và độ đặc hiệu 64% đối với xơ hóa nặng; độ nhạy 76% và độ đặc hiệu 72% trong xác định xơ gan. AUROC trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể, xơ hóa nặng và xơ gan lần lượt là 0,77; 0,8 và 0,83 [77].

Yilmaz Y và cs ở Thổ Nhĩ Kỳ (2011) nghiên cứu trên 207 bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan B, 108 do vi-rút viêm gan C và 140 do NAFLD, nhằm đánh giá APRI trong dự đoán giai đoạn XHG [128]. Kết quả như sau: APRI tương quan có ý nghĩa với giai đoạn XHG đối với VGM do vi-rút viêm gan C ($\rho = 0,2634$) và đối với NAFLD ($\rho = 0,2273$), nhưng không có ý nghĩa với VGM do vi-rút viêm gan B. Để xác định có XHG hay không, APRI có độ nhạy là 72,7%, độ đặc hiệu là 62,4% ($p < 0,01$) đối với VGM do vi-rút viêm gan C; độ nhạy là 60,0% và độ đặc hiệu là 73,3% ($p < 0,01$) đối với NAFLD. Nghiên cứu cho thấy APRI có độ chính xác có thể chấp nhận được để đánh giá XHG ở bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan C và NAFLD.

Nghiên cứu phân tích tổng hợp của Chou R và cs (2013) tại Hoa Kỳ trên bệnh nhân nhiễm vi-rút viêm gan C mạn cho thấy: trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể, nhóm có độ chính xác từ khá đến tốt ($0,7 \leq \text{AUROC} < 0,8$) gồm số lượng tiểu cầu, hyaluronic acid, chỉ số tiểu cầu-tuổi, APRI, FIB-4, FibroIndex, Fibrotest, Forns và Hepascore; nhóm có độ chính xác tốt ($0,8 \leq \text{AUROC} < 0,9$) gồm ELF, Fibrometer và FIBROSpect II và không có phương pháp nào có độ chính xác rất tốt ($\text{AUROC} \geq 0,9$). Khi so sánh APRI hay Fibrotest với các phương pháp khác cho thấy AUROC của APRI chỉ thấp hơn Fibrotest đối với xơ hóa đáng kể nhưng không khác biệt đối với xơ gan. APRI có độ chính xác tốt hơn so với tỷ lệ AST/ALT và số lượng tiểu cầu [37].

Yamada R và cs (2014) nghiên cứu trên 120 bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan C cho kết quả như sau: đối với xơ hóa đáng kể, AUROC của APRI và kỹ thuật ARFI lần lượt là 0,779 và 0,89 [126].

1.5.1.3. Phối hợp các phương pháp

Phối hợp Fibrotest với kỹ thuật TE có độ chính xác cao trong chẩn đoán mức độ XHG và tránh sinh thiết gan trên hầu hết bệnh nhân (AUROC là 0,88 cho \geq F2, 0,95 cho \geq F3 và 0,95 cho F4) trong nghiên cứu của Castéra L và cs (2005) ở Pháp thực hiện trên 183 bệnh nhân nhiễm vi-rút viêm gan C mạn [31].

Phối hợp APRI với kỹ thuật TE trong nghiên cứu của Huwart L và cs (2008) ở Bỉ có độ chính xác cao hơn so với kỹ thuật TE, APRI đơn độc trong chẩn đoán các mức độ XHG trên bệnh nhân bị bệnh gan mạn. AUROC của APRI, kỹ thuật TE và phối hợp 2 phương pháp lần lượt là 0,709, 0,837, 0,834 đối với \geq F2, lần lượt là 0,816; 0,906; 0,944 đối với \geq F3 và 0,820; 0,930; 0,944 đối với F4 [64].

Nghiên cứu của Crisan D (2012) cho thấy phối hợp APRI hay FIB-4 với kỹ thuật TE tăng độ đặc hiệu lên 100% và PPV lên 100% trong dự đoán xơ hóa đáng kể [41].

Theo nghiên cứu của Sporea I và cs (2011): phối hợp kỹ thuật TE với kỹ thuật ARFI làm tăng độ đặc hiệu với PPV là 96,8% và NPV là 94,4% trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể [114]. Hiện chúng tôi chưa tìm thấy có nghiên cứu nào trên thế giới phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI trong đánh giá XHG.

1.5.2. Trong nước

1.5.2.1. Kỹ thuật ARFI

Chúng ta có một vài nghiên cứu về đánh giá XHG bằng các kỹ thuật SA đàn hồi như kỹ thuật TE với máy Fibroscan và kỹ thuật ARFI có đôi chiếu GPB.

Nghiên cứu của Nguyễn Đức Toàn và cs [14] trên 38 bệnh nhân VGM chỉ cho kết quả các giá trị ngưỡng của Fibroscan tương ứng với các giai đoạn xơ hóa, không nghiên cứu giá trị của Fibroscan trong đánh giá XHG. Nghiên cứu của Ngô Thị Thanh Quýt (2010) trên 47 bệnh nhân, cho thấy để đánh giá xơ hóa

đáng kể, Fibroscan có độ nhạy 88% và độ đặc hiệu 73%; để đánh giá XHG nặng có độ nhạy 73% và độ đặc hiệu 84% và đối với xơ gan có độ nhạy 70% và độ đặc hiệu 95% [9]. Nghiên cứu giá trị của Fibroscan trong đánh giá mức độ XHG trên bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan C của Ngô Anh Thế và cs (2014) cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của F0, F1, F2, F3, F4 lần lượt là 95,3/66,7; 80,4/70,8; 84,5/75,8; 81,8/73,3 và 76,9/87,9 và AUROC là 0,8-0,9 [11].

Hiện tại chúng ta có 3 nghiên cứu liên quan đến kỹ thuật ARFI. Nghiên cứu của Trung tâm Y khoa Medic (2012) trình bày bằng poster số R-0205 tại hội nghị về bệnh gan Châu Á Thái Bình Dương trên 554 trường hợp bằng kỹ thuật ARFI và TE với máy Fibroscan, không đối chiếu GPB, trong đó có 118 ca chứng [72]. Nghiên cứu cho thấy kết quả đánh giá độ cứng gan bằng kỹ thuật ARFI và kỹ thuật TE có tương quan thuận và chặt, với hệ số tương quan $r = 0,83$ (với $p < 0,0001$, 95% KTC = 0,804 - 0,855). Lê Trung Thi và cs (2011) nghiên cứu trên 161 bệnh nhân bị VGM về mối tương quan giữa SWV của kỹ thuật ARFI với các xét nghiệm không xâm lấn, không đối chiếu sinh thiết gan. Kết quả cho thấy SWV có tương quan với các thông số sau: tiểu cầu với $r = -0,301$ ($p < 0,001$), tỷ số AST/ALT với $r = 0,209$ ($p < 0,01$), APRI với $r = 0,589$ ($p = 0,001$) và FIB4 với $r = 0,558$ ($p < 0,001$) [12]. Nghiên cứu của Nguyễn Phước Bảo Quân và cs (2012) khảo sát ở 241 người khỏe mạnh và 160 bệnh nhân bệnh gan mạn, trong đó sinh thiết gan 23 trường hợp. Kết quả cho thấy SWV gia tăng ở nhóm bệnh gan mạn và có tương quan giữa SWV và giai đoạn XHG với $R^2=0,5$ [8].

Các nghiên cứu về giá trị của kỹ thuật ARFI trong đánh giá XHG có đối chiếu GPB ở nước ta đều có cỡ mẫu nhỏ, nhưng bước đầu cho thấy kỹ thuật này đã mở ra một hướng áp dụng lâm sàng đầy hứa hẹn trong tương lai.

1.5.2.2. APRI

Hiện chỉ có 2 đề tài nghiên cứu giá trị của chỉ điểm sinh học có đối chiếu

với GPB. Nghiên cứu của Nguyễn Phương và cs (2010) về chỉ số tỷ lệ AST cải tiến (APRI modification: APRIm) có công thức tính khác với APRI (không chia AST cho giá trị bình thường trên của AST) trong chẩn đoán mức độ XHG trên 47 bệnh nhân có bệnh gan mạn. Kết quả cho thấy có mối tương quan giữa biến số APRIm và mức độ XHG ($r = 0,558$, $p = 0.000$). AUROC của APRIm trong chẩn đoán $\geq F2$ và $F4$ lần lượt $0,702 \pm 0,081$ và $0,876 \pm 0,052$ [6]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương và Nguyễn Thị Vân Hồng (2012) về Fibrotest trong đánh giá mức độ XHG ở 31 bệnh nhân bệnh gan mạn tính cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa chỉ số Fibrotest với giai đoạn XHG; độ nhạy, độ đặc hiệu và AUROC để chẩn đoán $\geq F2$ là $81\% / 80,2\% / 0,86$; $\geq F3$ là $78,6\% / 88,2\% / 0,87$; xơ gan là $71,4\% / 95,8\% / 0,83$ [7].

Về các nghiên cứu có liên quan đến APRI, chỉ có một nghiên cứu nhưng không đối chiếu với GPB. Thái Thị Thùy Linh và cs nghiên cứu trên 45 bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan B và 45 người chứng. Các bệnh nhân được đánh giá XHG bằng kỹ thuật ARFI (được xem như là tiêu chuẩn vàng) để xác định giá trị của APRI. Kết quả cho thấy APRI có tương quan thuận, chặt với kết quả đo của kỹ thuật ARFI ($r = 0,715$, $p < 0,001$) và AUROC để dự đoán XHG đáng kể, nặng và xơ gan lần lượt là $0,876$; $0,823$ và $0,841$ [2]. Cho tới nay, chúng ta chưa có đề tài nào nghiên cứu về giá trị của APRI trong đánh giá XHG ở bệnh nhân bệnh gan mạn có đối chiếu với GPB.

1.5.2.3. Phối hợp các phương pháp

Hiện chưa có công trình nào trong nước nghiên cứu giá trị của sự kết hợp các phương pháp để chẩn đoán mức độ XHG nói chung, cũng như phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI nói riêng có đối chứng với GPB ở bệnh nhân viêm gan mạn.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 119 bệnh nhân bị VGM do vi-rút viêm gan B, C, rượu và NASH đến khám và điều trị tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Nhân Dân 115, Thành phố Hồ Chí Minh từ 1-12-2012 đến 15-1-2015.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán VGM bằng GPB do 1 hay nhiều nguyên nhân trong 4 nguyên nhân sau: vi-rút viêm gan B, C, rượu và NASH có chỉ định sinh thiết gan (trang 14).

2.1.1.1. Chẩn đoán viêm gan mạn

Thâm nhiễm tế bào viêm mạn: bạch cầu đơn nhân với chủ yếu là lympho bào ở khoảng cửa, có thể có XHG trên kết quả GPB [83].

2.1.1.2. Chẩn đoán nguyên nhân

- NASH khi thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:
 - + Tiêu chuẩn GPB: nhiễm mỡ (từ 5% trở lên [129]), thâm nhiễm tế bào viêm với tổn thương tế bào gan dạng thoái hóa nước (ballooning), có hay không có XHG [25], [34].
 - + Không uống rượu hay uống rượu < 20g/ngày [129].
 - + Loại trừ gan nhiễm mỡ do các nguyên nhân khác như vi-rút viêm gan C, B, rượu, thuốc (amiodarone, methotrexate, tamoxifen, glucocorticoids, valproate, thuốc kháng vi-rút HIV...)...
- Rượu: thỏa mãn các tiêu chuẩn sau
 - + Uống rượu nhiều: > 30g/ngày [47]
 - + GGT tăng cao, AST tăng với GGT > AST > ALT [47].

+ GPB: nhiễm mỡ, tổn thương tế bào gan dạng thoái hóa nước, thâm nhiễm tế bào viêm chủ yếu ở tiểu thùy, có thể kèm XHG [47], [93].

+ Loại trừ các nguyên nhân khác gây tăng ALT/AST như vi-rút viêm gan B,C, thuốc, tự miễn...

- Vi-rút viêm gan B: HBsAg (+) > 6 tháng và HBV DNA > 2.000 IU/ml [79]. Vi-rút viêm gan C: anti- HCV (+) và HCV RNA (+) [48].

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

- Xơ gan mất bù khi có biến chứng của tăng áp tĩnh mạch cửa như bàng bụng, giãn tĩnh mạch thực quản, bệnh não gan và/ hoặc hội chứng suy tế bào gan như rối loạn đông máu, phù, vàng da.

- Đợt cấp của VGM: khi ALT tăng đột ngột trên 10 lần ULN. Các bệnh nhân trong đợt cấp VGM sau khi qua giai đoạn cấp có thể đưa vào nghiên cứu.

- Có thêm 1 nguyên nhân khác gây VGM ngoài 4 nguyên nhân trên

- Mẫu sinh thiết gan không đạt chuẩn: < 6 khoảng cửa và chiều dài < 1 cm [23], [35].

- Có bệnh lý gây giảm tiểu cầu khác, sung huyết gan do bệnh tim hay phổi.

- Không lần nào thành công sau 10 lần đo hay tỷ lệ thành công < 60% hay khác biệt giữa tứ phân vị thứ 1 và 3 (Inter quartile range: IQR) > 30% [21], [22].

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu khảo sát giá trị của một nghiệm pháp chẩn đoán: cắt ngang phân tích.

- Phương pháp thu thập số liệu: tiền cứu

2.2.2. Tính cỡ mẫu

Để khảo sát giá trị của một nghiệm pháp chẩn đoán bao gồm độ nhạy, độ

đặc hiệu, chúng ta có công thức tính cỡ mẫu riêng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi quan tâm chủ yếu độ đặc hiệu (vì đây là các xét nghiệm xác định bệnh, không phải tầm soát bệnh), nên công thức tính cỡ mẫu như sau [15]:

$$n = \frac{FP + TN}{1 - p_{dis}} \quad FP + TN = \frac{Z_a^2 \times p_{sp} \times (1 - p_{sp})}{w^2}$$

- FP : False Positive (dương giả), TN : True Negative (âm thật)
- Z_a^2 là hằng số của phân phối chuẩn. Nếu $\alpha = 0,1$; $Z_a = 1,65$
- p_{dis} : tỷ lệ hiện hành của VGM trong cộng đồng.

Theo trung tâm kiểm soát và dự phòng bệnh tật Hoa Kỳ (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) (2012) [33]: tỷ lệ VGM (có hiệu chỉnh theo tuổi) cho người Châu Á trên 18 tuổi là 1,6%: $p_{dis} = 0,016$.

Từ các nghiên cứu trước đây cho thấy phối hợp 2 phương pháp có độ đặc hiệu đối với xơ hóa đáng kể, xơ hóa nặng và xơ gan từ 85% - 95% [41], [114]. Do đó độ đặc hiệu của phối hợp kỹ thuật ARFI và APRI đối với xơ hóa đáng kể, xơ hóa nặng và xơ gan hy vọng khoảng 90%. Sai số của độ đặc hiệu dao động trên dưới 5%: $w = 0,05$. $TP + FN = 98,0$; tính được $n = 99,6$. Do đó chúng tôi sẽ tiến hành chọn mẫu ít nhất là 100 bệnh nhân.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

2.2.3.1. Tuổi và phân nhóm tuổi: tuổi được tính đến năm tiến hành nghiên cứu.

Phân nhóm tuổi được chia thành 6 nhóm cách nhau mỗi 10 năm: 18-25 tuổi, 26-35 tuổi, 36-45 tuổi, 46-55 tuổi, 56-65 tuổi và > 65 tuổi.

2.2.3.2. Giới: chia 2 nhóm nam và nữ.

2.2.3.3. Tiền sử: chia làm các nhóm như uống rượu nhiều (> 30g/ngày), không uống rượu hay uống rượu không đáng kể (< 20g/ngày), enzym gan tăng, nhiễm vi-rút, đái tháo đường, rối loạn mỡ máu, gan nhiễm mỡ.

2.2.3.4. Lý do khám bệnh: chia nhóm có lý do khám bệnh do enzym gan tăng, nhiễm vi-rút (HBsAg hay anti HCV dương), mệt, đau bụng, vàng da và các nguyên nhân khác không do bệnh lý gan mật.

2.2.3.5. Bệnh lý đi kèm: chia làm các nhóm có bệnh đi kèm như nhiễm vi-rút, đái tháo đường, rối loạn mỡ máu và các bệnh lý khác không liên quan đến bệnh gan mật như viêm tụy cấp, viêm dạ dày, hội chứng ruột kích thích...

- Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường: chúng tôi không dùng tiêu chuẩn HbA1c trong chẩn đoán, do đó chúng tôi chọn tiêu chuẩn chẩn đoán của Tổ chức Y tế Thế Giới năm 1998 và được xác định lại năm 2002. Chẩn đoán xác định đái tháo đường nếu có 1 trong 3 tiêu chuẩn dưới đây và phải có ít nhất 2 lần xét nghiệm ở 2 thời điểm khác nhau:

(1) Glucose huyết bất kỳ ≥ 200 mg/dl, kèm 3 triệu chứng lâm sàng kinh điển gồm ăn nhiều, uống nhiều, sụt cân không giải thích được.

(2) Glucose huyết đói ≥ 126 mg/dl.

(3) Glucose huyết 2 giờ sau uống 75g glucose ≥ 200 mg/dl khi làm nghiệm pháp dung nạp glucose uống.

- Chẩn đoán rối loạn mỡ máu:

+ Cholesterol toàn phần: định lượng theo phương pháp so màu enzyme, kỹ thuật CHOP-PAP (test quang phổ men) với kit Cholesterol FS* (DiaSys).

+ Triglycerid: định lượng theo phương pháp so màu enzyme với kit Triglycerid GPO-PAP.

+ HDL-cholesterol (HDL-c): định lượng bằng phương pháp Burstein và Lopes Virella với kỹ thuật CHOP-PAP. LDL-cholesterol (LDLc): tính gián tiếp theo công thức Friedewald.

+ Theo bảng phân loại III điều trị rối loạn lipid máu ở người lớn [86]: chẩn đoán rối loạn mỡ máu khi có kết quả xét nghiệm có bất thường một trong những

thành phần lipid sau:

- Triglycerid > 150mg/dl
- Cholesterol > 200mg/dl
- HDL-c < 40mg/dl
- LDL- c > 130mg/dl

2.2.4.6. Triệu chứng cơ năng: chia thành các nhóm như không có triệu chứng, có triệu chứng như mệt, đau bụng, chán ăn, buồn nôn, đầy bụng, vàng da, nhóm có từ 2 triệu chứng kể trên và nhóm có các triệu chứng khác.

2.2.4.7. Triệu chứng thực thể: chia thành các nhóm như không có triệu chứng, có triệu chứng như gan to, vàng da...

2.2.4.8. BMI:

Đo chiều cao và cân nặng. Đơn vị biểu thị: cân nặng là kilogram (kg), chiều cao là mét (m). BMI được tính dựa vào công thức sau:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng}}{\text{Chiều cao}^2}$$

BMI được phân thành 3 nhóm theo tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì của Tổ chức Y tế Thế giới (2000) cho người Châu Á Thái Bình Dương ở bảng 2.1 [65].

Bảng 2.1: Phân loại BMI [65]

PHÂN LOẠI		BMI
Gầy		< 18,5
Bình thường		18,5-22,9
Béo phì	Dư cân	23-24,9
	Béo độ 1	25-29,9
	Béo độ 2	≥30

2.2.3.9. Xét nghiệm cơ bản

- Hb giảm < 12g/dl đối với nữ và < 13g/dl đối với nam; bạch cầu tăng >

10.000/mm³ hay giảm < 4.000/mm³, tiểu cầu giảm < 100 x 10⁹/L.

- Creatinin tăng > 1,6 mg/dl (giới hạn bình thường trên: 1,6 mg/dl)
- Glucose huyết đói tăng > 126 mg/dl

2.2.3.10. Xét nghiệm sinh hóa gan mật:

- ALT, AST tăng khi > 40 U/ L (giới hạn bình thường trên của bệnh viện Nhân Dân 115 là 40U/L)
- Phân nhóm ALT gồm 3 nhóm < 40 U/ L, 40 – 120 U/L và > 120 U/L.
- Bilirubin tăng khi > 1,2 mg/dl (giới hạn bình thường trên: 1,2 mg/dl)
- GGT tăng khi > 60 U/L (giới hạn bình thường trên: 60 U/L), ALP tăng khi > 306 U/L (giới hạn bình thường trên: 306 U/L).
- INR kéo dài khi > 1,27 (giới hạn bình thường trên: 1,27); Albumin giảm khi < 3,5g/dl (giới hạn bình thường trên: 3,5).

2.2.3.11. Siêu âm gan: ghi nhận kết quả SA gan khi làm kỹ thuật ARFI gồm gan to, thô, nhiễm mỡ, bờ gan không đều, cấu trúc không đồng nhất...

2.2.3.12. APRI: được tính toán theo công thức đã nêu ở trang 46.

2.2.3.13. SWV: giá trị TB của 10 lần đo bằng kỹ thuật ARFI.

2.2.3.14. Mẫu sinh thiết:

- Kết quả GPB theo phân loại Metavir gồm:
 - + Độ hoạt động: gồm A0 (không), A1 (nhẹ), A2 (TB) và A3 (nặng).
 - + Giai đoạn xơ hóa: F0, F1, F2, F3 và F4. Mức độ xơ hóa: xơ hóa nhẹ (F0, F1), xơ hóa đáng kể (\geq F2), xơ hóa nặng (\geq F3) và xơ gan (F4).
- Mức độ nhiễm mỡ chia làm các nhóm sau: nhẹ khi nhiễm mỡ từ 5-33% , TB khi nhiễm mỡ từ 34-66% và nặng khi nhiễm mỡ > 66% [26].

2.2.3.15. Biến chứng sinh thiết

Ghi nhận các biến chứng như đau, chảy máu nặng hay nhẹ, nhiễm trùng...; cách xử trí các biến chứng và kết quả.

2.2.3.16. Chẩn đoán nguyên nhân

Chia làm 4 nhóm: do vi-rút viêm gan B, C, rượu, NASH và ≥ 2 nguyên nhân.

Bảng 2.2: Biến số nghiên cứu

Tên biến số	Định nghĩa/ Cách đo	Giá trị	Loại biến
Tuổi		Năm	Liên tục
Giới		Nam, nữ	Nhị phân
BMI	Cân nặng/ (chiều cao) ²	kg/m ²	Liên tục
Nguyên nhân	NASH, rượu, vi-rút		Phân loại
Tiền sử	Enzym gan tăng, đái tháo đường, rối loạn mỡ máu, nhiễm vi-rút...		Phân loại
Triệu chứng cơ năng	Mệt, chán ăn, đau bụng...		Phân loại
Triệu chứng thực thể	Vàng da, sao mạch, phù ...		
Bệnh lý đi kèm	đái tháo đường, rối loạn mỡ máu, nhiễm vi-rút...		Phân loại
Hb	Bằng máy huyết học tự động	g/dl	Liên tục
Bạch cầu	Bằng máy huyết học tự động		Liên tục
Tiểu cầu	Bằng máy huyết học tự động	10 ⁹ /L	Liên tục
APRI	Tính theo công thức đã nêu		Liên tục
INR			Liên tục
Glucose đói, creatinin	Máy Olympus AU 2007	mg/dL	Liên tục
Cholesterol, HDLc, LDLc Triglyceride	Máy Olympus AU 2007	mg/dL	Liên tục
Bilirubin	Máy Olympus AU 2007	mg/dl	Liên tục
Albumin	Máy Olympus AU 2007	g/dl	Liên tục
AST, ALT, ALP, GGT	Máy Olympus AU 2007	U/L	Liên tục
SWV	TB cộng của 10 lần đo	m/s	Liên tục

Bảng 2.2: Biến số nghiên cứu (tiếp theo)

Tên biến số	Định nghĩa/ Cách đo	Giá trị	Loại biến
Số khoảng cửa	Xác định bằng GPB		Liên tục
Độ hoạt động	Phân loại Metavir	A0,A1,A2,A3	Thứ tự
Giai đoạn xơ hóa	Phân loại Metavir theo GPB	F0, F1, F2, F3, F4	Nhị phân
Mức độ xơ hóa:		Có/ không	
Xơ hóa đáng kể	\geq F2 (F2, F3, F4)		
Xơ hóa nặng	\geq F3 (F3, F4)		
Xơ gan	F4		
Mức độ nhiễm mỡ	Phần trăm (%)		Liên tục
Loại tế bào thoái hóa mỡ	Không bào lớn, hỗn hợp, nhỏ		Phân loại
Biến chứng sinh thiết gan	Đau, chảy máu, nhiễm trùng...	Có/ không	Nhị phân

2.2.4. Các bước tiến hành

2.2.4.1. Chọn bệnh

Tất cả các bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên đến khám tại phòng khám hay đang nằm viện tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Nhân Dân 115 thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ.

2.2.4.2. Khám lâm sàng

Các bệnh nhân đều được hỏi bệnh sử, tiền sử và thăm khám thực thể theo phiếu thu thập số liệu (phụ lục):

- Bệnh nhân được điều tra một số yếu tố dịch tễ học (tuổi, giới, nghề nghiệp), tiền sử bản thân chú trọng nhiễm vi-rút viêm gan B, C, uống rượu,

rối loạn mỡ máu, đái tháo đường, enzym gan tăng, gan nhiễm mỡ (phát hiện trên SA hay CT) và tiền sử gia đình.

- Khai thác bệnh sử gồm các triệu chứng như mệt, đau bụng, chán ăn, buồn nôn, đầy bụng, vàng da, ...

- Khám thực thể ghi nhận các dấu hiệu bệnh lý gan mạn và tăng áp tĩnh mạch cửa như gan to, vàng da, vàng mắt, phù, lòng bàn tay son, sao mạch ...

2.2.4.3. Thực hiện các xét nghiệm

- Các loại xét nghiệm

- + Công thức máu toàn bộ, AST, ALT được làm cùng 1 thời điểm trong vòng 1 tuần trước sinh thiết, lấy số liệu của ngày gần nhất với ngày sinh thiết gan và tất cả đều thực hiện tại bệnh viện Nhân Dân 115.

- + INR, aPPT thực hiện trong vòng 72 giờ trước sinh thiết.

- + Các xét nghiệm sinh hóa gồm: Bilirubin, GGT, ALP, Albumin, Cholesterol, LDLc, HDLc, Triglyceride, Glucose huyết đói, Creatinin được làm trong vòng 2 tuần trước khi sinh thiết gan.

- + HBsAg, anti-HCV, HBV DNA (nếu HBsAg dương) và HCV RNA (nếu anti-HCV dương) và genotype (nếu HCV RNA dương) nếu trước đó bệnh nhân chưa được làm xét nghiệm.

- + Các xét nghiệm cần thiết khác để giúp loại trừ các nguyên nhân khác gây VGM như Fe, Ferritin, Transferin, ANA, ceruloplasmin huyết thanh... khi cần thiết.

- Nguyên lý và cách thực hiện các xét nghiệm

- + Công thức máu toàn bộ (bao gồm đếm tiểu cầu)

- Lấy máu: Chú ý thời gian garô không quá lâu để tránh hiện tượng tập trung máu. Ống máu được trộn chất chống đông trong dung dịch EDTA, lắc đều. Trong 5 phút phải đem máu xét nghiệm để tránh sai số.

- Được thực hiện bằng máy huyết học tự động tiên tiến, có độ tin cậy cao gồm Cell-Dyn 3700 (23 thông số), Cell-Dyn 3200 (22 thông số) của hãng Abbott có khả năng nhận diện tế bào đến 95%, giúp hạn chế tăng hay giảm tiêu cầu giả tạo.

- Nguyên lý:

Dựa trên nguyên lý đếm tế bào theo dòng trên máy tự động. Các tế bào lưu thông trong huyết tương sẽ được nhận diện dựa trên sự khác nhau về chỉ số điện trở, hình thái, kích thước.

Máy Cell-Dyn hoạt động theo phương pháp kháng trở điện. Trong phương pháp này, máu được pha trong dung dịch pha loãng, dung dịch này là chất dẫn điện tốt; các tế bào máu là những vật thể ít dẫn điện. Một dòng điện ổn định được tạo ra cho hỗn hợp dịch có tế bào máu giữa 2 điện cực ở 2 phía của 1 lỗ nhỏ mà các tế bào máu cần đếm sẽ chảy qua. Mỗi một tế bào máu khi di chuyển qua lỗ nhỏ tạo nên 1 điện trở làm biến đổi dòng điện hằng định và tạo nên 1 xung điện, số lượng xung điện tương đương với số lượng tế bào máu đã đi qua trong 1 khoảng thời gian nhất định. Độ lớn của mỗi xung điện tỷ lệ thuận với thể tích của tế bào máu (thể tích của chất điện phân bị chiếm chỗ).

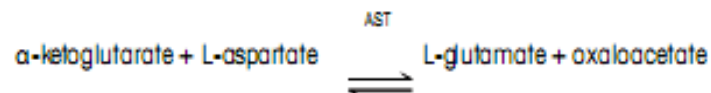
Máy có hệ thống máy tính để tính toán và xử lý các số liệu. Đếm các tế bào máu hồng cầu được đếm trong máu pha loãng với 1 dung dịch không phá huỷ bạch cầu và tiểu cầu, như vậy bạch cầu cũng được đếm cùng hồng cầu, nhưng vì số lượng hồng cầu lớn hơn số lượng bạch cầu rất nhiều lần (khoảng 500 lần) nên sự sai lệch về số đếm hồng cầu khi có cả bạch cầu thường không đáng kể. Sự sai lệch này chỉ có ý nghĩa trong trường hợp số lượng bạch cầu tăng vượt quá 50.000/ μ l. Thể tích tiểu cầu thường nhỏ nên không gây sai số khi đếm

hồng cầu. Bạch cầu được đếm trong máu pha loãng thích hợp trong 1 dung dịch làm tan hồng cầu mà giữ nguyên bạch cầu. Số lượng bạch cầu được xác định bằng tổng số các tế bào máu có thể tích trong khoảng 35 – 346 fl. Số lượng bạch cầu có thể tăng giả do tiểu cầu bị kết tập thành đám hoặc những hồng cầu còn nhân và những hồng cầu không bị phá huỷ hết.

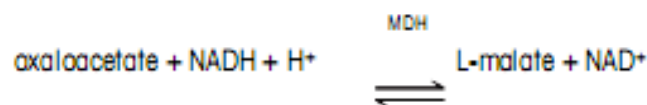
Tiểu cầu cũng được đếm trong dung dịch còn giữ nguyên cả hồng cầu và bạch cầu, số lượng tiểu cầu được xác định bằng tổng số các tế bào máu có thể tích trong khoảng 2 – 24 fl.

+ Các xét nghiệm sinh hóa bao gồm cả AST, ALT được đo bằng máy Beckman coulter AU 2700/ISE của hãng Olympus.

- Kỹ thuật lấy máu: Nếu có dùng garo thì sau khi kim vào tĩnh mạch phải mở garo ra ngay để tránh thay đổi thành phần máu, tháo kim, bơm nhẹ máu vào thành ống nghiệm không để sủi bọt và tránh vỡ hồng cầu.
- Nguyên lý: So màu, hoạt độ AST, ALT xác định dựa trên các phản ứng. Xác định động học của AST bằng cách cho huyết thanh tác dụng với cơ chất, rồi định lượng oxaloacetate hình thành.

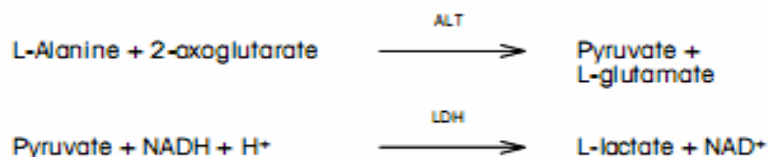


Men AST xúc tác phản ứng cân bằng này. Sự tăng nồng độ oxaloacetate được xác định bởi phản ứng chỉ thị xúc tác bởi malate dehydrogenase (MDH)



NADH bị oxy hóa thành NAD⁺. Tỷ lệ giảm NADH được xác định bằng phương pháp đo quang tỷ lệ thuận với tỷ lệ sự tạo thành oxaloacetate và do đó là hoạt tính AST.

ALT xúc tác phản ứng giữa L-alanine và 2-oxoglutarate. Pyruvate tạo thành bị khử bởi NADH trong một phản ứng xúc tác bởi lactate dehydrogenase (LDH) để tạo thành L-lactate và NAD⁺. Pyridoxal phosphate đóng vai trò một coenzyme trong phản ứng chuyển amin, đảm bảo hoạt hóa men hoàn toàn.



Tỷ lệ sự oxy hóa NADH tỷ lệ thuận với hoạt tính xúc tác của ALT. Tỷ lệ này được xác định bằng cách đo sự giảm độ hấp thụ.

+ Tính APRI theo công thức sau [119]:

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST}}{\text{ULN}^*}}{\text{TIÊU CẦU}} \times 100$$

(10⁹/L)

* ULN (Upper Limit of Normal): giới hạn bình thường trên của AST tại bệnh viện Nhân Dân 115 cũng như nhiều phòng xét nghiệm khác ở nước ta là 40 U/L.

2.2.4.4. Thực hiện kỹ thuật ARFI

Các bệnh nhân được đo độ đàn hồi của gan tại Trung tâm Y khoa Medic, Thành phố Hồ Chí Minh bằng máy Siemens ACUSON S2000 (ACUSON S2000, Virtual Touch tissue; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) có cài đặt tính năng ghi hình ARFI trên đầu dò cong 4C1, đa tần số 1- 4MHz và phần mềm định lượng sờ mô ảo (Virtual Touch Qualification: VTQ) (hình 2.1).



Hình 2.1: Máy siêu âm Siemens Acuson S2000 và đầu dò 4C1 có cài đặt tính năng ARFI tại Trung tâm Y khoa Medic

Khoảng thời gian giữa đo độ đàn hồi gan và thực hiện sinh thiết gan tối đa là 2 tuần. Bác sĩ SA của Trung tâm Y khoa Medic sẽ tiến hành đo độ cứng gan với kỹ thuật ARFI cho các bệnh nhân. Bác sĩ này đã thực hiện kỹ thuật ARFI trên 1000 ca tính đến thời điểm nghiên cứu. Khi thực hiện kỹ thuật này sẽ đồng thời cho các thông tin về SA B mode của bệnh nhân.



Hình 2.2: Thực hiện kỹ thuật ARFI tại Trung tâm Y khoa Medic

- **Các bước đo độ đàn hồi gan:**

+ Bệnh nhân nằm ngửa, tay phải dạng tối đa để dưới đầu và đầu nghiêng qua trái. Đầu dò được bôi gel và để trên da bệnh nhân giữa các xương sườn từ đường nách trước đến đường trung đòn với hướng cắt dọc khoang gian sườn, tương ứng với thùy phải của gan (hình 2.2).

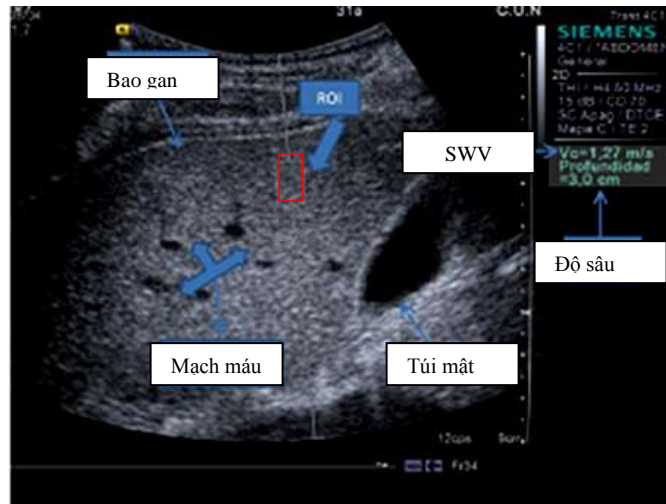
+ Điều chỉnh chế độ định lượng sờ mô ảo (VTQ) trên nút 'Features'. Tại thời điểm này, nút 'Update' đã được kích hoạt.

+ Bấm nút 'Select', chọn 'Liver Assessment', chọn 'Site' ở thùy phải (chọn phân thùy VII, VIII) sau đó đặt ROI (5mm x 10mm) ở vị trí không có mạch máu, đường mật, thường cách mặt da 3-4 cm, tương ứng với cách bề mặt bao gan tối thiểu 1,5 cm. Đặt ROI ở vị trí này giúp sự khác biệt kết quả của các lần đo rất thấp, độ sâu tối đa là 8 cm. Mặc dù SWV có thể khác nhau tùy mỗi độ sâu nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa.

+ Người khám không ấn đầu dò vào da bệnh nhân trong khi quét, yêu cầu bệnh nhân ngưng thở đồng thời bấm nút 'update' để đo khi đã chắc chắn trên hình SA B mode không có hình ảnh di động của gan. Khi người khám ấn nút 'update', một lần đo đã được thu nhận. Máy sẽ liệt kê SWV (m/s) cũng như vùng ROI và độ sâu (hình 2.3). Khi kết quả đo không giá trị, màn hình sẽ hiển thị biểu tượng "X.XX", nghĩa là mức tin cậy nội tại được xác định bằng thuật toán ước tính vận tốc biến dạng $< 0,8$ trong thang điểm 0-1. Điều này có nghĩa SWV được đánh giá bởi chùm SA theo dõi khác nhau quá nhiều và không đáng tin cậy. Đây là tính năng an toàn để đảm bảo kết quả đo có giá trị. Sau đó bấm nút 'Select' để lưu kết quả, bấm nút 'Freeze' để tiếp tục lần đo SWV thứ 2. Đo tổng cộng 10 lần, sau đó bấm nút 'Report' để có TB cộng và ĐLC của 10 lần đo, được tính theo đơn vị m/s

+ Đo thất bại khi không có lần nào thành công sau 10 lần đo hay tỷ lệ đo

thành công < 60% hay IQR \geq 30% [21].



Hình 2.3: Hình ảnh siêu âm dùng để đo vận tốc sóng biến dạng

2.2.4.4. Sinh thiết gan

Hai bác sĩ gồm tác giả nghiên cứu và bác sĩ của khoa Tiêu hóa thuộc bệnh viện Nhân Dân 115 cùng thực hiện sinh thiết gan dưới hướng dẫn của SA tại phòng SA. Chúng tôi sử dụng súng sinh thiết Bard Magnum sản xuất bởi công ty Bard Peripheral Vascular Inc của Hoa Kỳ. Súng sinh thiết có 2 độ sâu có thể chọn là 15mm và 22mm. Kim sinh thiết Bard Magnum cord 14G, sử dụng kỹ thuật Trucut 14G (đường kính 1,8mm) và dài 100mm.

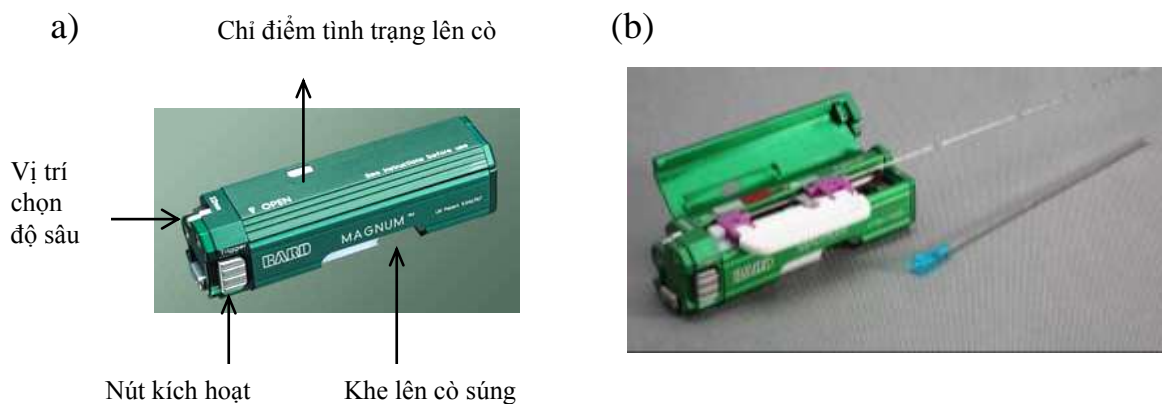
- Chuẩn bị bệnh nhân trước khi sinh thiết:

+ Bệnh nhân được thông tin đầy đủ về thủ thuật, ký cam kết trước khi sinh thiết và bảng đồng ý tham gia nghiên cứu (phụ lục). Giải thích kỹ cho bệnh nhân qui trình thực hiện và nguy cơ tai biến.

+ Ngưng thuốc chống kết tập tiểu cầu vài ngày cho đến 10 ngày, chống đông máu như warfarin ít nhất 5 ngày và có thể dùng lại sau sinh thiết 48-72 giờ, ngưng heparin trước 12-24 giờ và bắt đầu lại vào ngày hôm sau, ngưng NSAIDs trước sinh thiết 3-5 ngày [44] .

+ Chuẩn bị dụng cụ: khay vô khuẩn, bông gòn, gạc, băng keo, cồn iod 0,1%, súng và kim sinh thiết, kềm Kelly, 3 cặp găng vô khuẩn, 2 cặp găng sạch, 2 ống lidocain 2%, lọ có chứa formol 10% có ghi thông tin bệnh nhân để đựng bệnh phẩm, hộp thuốc chống sốc, 2 ra giường sạch cuộn tròn (để kê dưới lưng bệnh nhân khi bệnh nhân nghiêng trái nhằm tạo tư thế thuận lợi nhất cho sinh thiết gan khi cần thiết).

+ Chuẩn bị súng sinh thiết tự động Bard Magnum (hình 2.4): Gắn kim vào súng sinh thiết. Lên cò súng 2 lần cho đến khi lỗ chỉ điểm tình trạng lên cò chuyển từ màu trắng sang màu đỏ. Thử súng bằng chuyển ngưỡng an toàn “S” (Safe) sang sẵn sàng “F” (Fire) rồi nhấn nút kích hoạt (hình 2.4). Lên cò lại như lần đầu, chọn độ sâu 22mm, chuyển ngưỡng “S”.



Hình 2.4: Súng sinh thiết (a) và kim sinh thiết Bard Magnum (b)

- **Tiến hành sinh thiết gan:**

- + Bệnh nhân nằm ngửa, 2 tay đưa lên đầu, đầu quay qua bên trái.
- + SA bụng để xác định vị trí sinh thiết an toàn, tránh túi mật, mạch máu và đường mật lớn trong gan, các tạng (phổi, ruột...). Có thể cho bệnh nhân hơi nghiêng trái khi cần thiết để tạo vị trí thuận lợi cho sinh thiết gan. Vị trí sinh thiết được chọn ở phân thùy VII, VIII, tương ứng với vị trí

của ROI khi thực hiện kỹ thuật ARFI. Đánh dấu vị trí sinh thiết bằng viết bic.

+ Mang găng vô khuẩn. Sát trùng vùng sinh thiết một khoảng rộng 30 x 30 cm². Gây tê da, trong da, tổ chức cơ tại vị trí đánh dấu bằng 2ml lidocain 2%.

+ Bọc đầu dò SA bằng găng vô khuẩn (bên trong găng có gel SA). Đưa kim qua da, mô dưới da, cơ gian sườn tại vị trí đã đánh dấu dưới hướng dẫn của SA. Luôn quan sát đầu kim và hướng đi của kim trong quá trình sinh thiết. Khi kim đã ở vị trí an toàn (tránh mạch máu, đường mật, túi mật), gạt cần của súng sinh thiết từ chế độ an toàn “S” sang chế độ bắn “F”. Nhấn nút kích hoạt để thực hiện sinh thiết. Rút kim ra khỏi bệnh nhân, kiểm tra đường đi của kim trên SA, kiểm tra biến chứng sớm tại chỗ ngay sau sinh thiết (tụ máu, chảy máu...). Lấy mẫu mô ra khỏi kim, cẩn thận tránh để gãy khúc. Mẫu mô được cố định vào dung dịch Formol 10% gửi phòng GPB.

+ Bệnh nhân được băng ép và nằm nghiêng phải, đưa trở lại khoa Nội tiêu hóa bệnh viện Nhân Dân 115 theo dõi.



Hình 2.5: Sinh thiết gan dưới hướng dẫn của siêu âm

- **Theo dõi sau sinh thiết:**

+ Theo dõi M, HA mỗi 15 phút trong 1 giờ đầu, mỗi 30 phút trong 1 giờ tiếp theo, mỗi 1 giờ trong 2 giờ tiếp theo [44] và giờ thứ 6 sau sinh thiết

gan, trước khi bệnh nhân xuất viện.

+ Bệnh nhân nằm yên nghiêng phải liên tục trong 2 giờ đầu tiên và hạn chế đi lại trong vòng 6 giờ. Ăn lỏng trong 2 giờ đầu và sử dụng acetaminophen 500mg hay ultracet (kết hợp acetaminophen 375mg và tramadol 37,5 mg cho 1 viên) 1 viên uống để giảm đau nếu cần.

+ Bệnh nhân xuất viện 6 giờ sau sinh thiết gan nếu sinh hiệu ổn, hết đau, khám lâm sàng không ghi nhận biến chứng và không có lý do nào khác phải tiếp tục nằm viện.

- **Mô bệnh học:** Mẫu mô gan được ngâm vào lọ chứa dung dịch formol 10% và được gửi đến khoa GPB trong vòng 24 giờ. Mẫu mô gan được đúc trong Paraffin, 16 giờ sau nhuộm HE (Hematoxylin và Eosin) thường qui và chuyên biệt gồm PAS (Periodic Acid Schiff) dùng để nhuộm các cấu trúc có thành phần carbohydrate cao như chất nhầy... và Trichrome giúp quan sát mô liên kết collagen và phân biệt mô liên kết với cơ trơn.

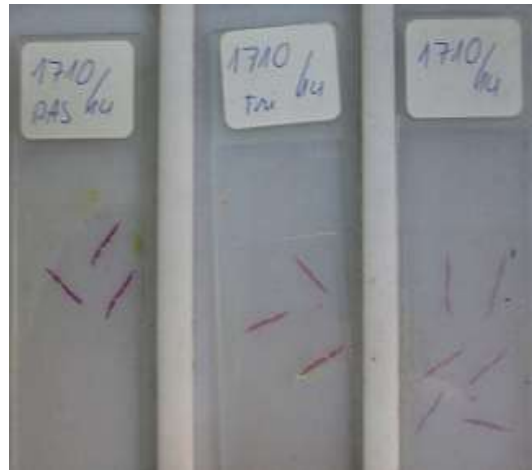
Phân tích kết quả độc lập bởi 2 bác sĩ có kinh nghiệm về phân tích GPB gan, 1 bác sĩ của đơn vị GPB thuộc bệnh viện Nhân Dân 115 và 1 bác sĩ là giảng viên Bộ môn GPB trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch. Khi kết quả không giống nhau giữa 2 bác sĩ, 2 bác sĩ sẽ hội chẩn với nhau để đưa ra kết luận cuối cùng.

Sử dụng kính hiển vi Olympus BX51 để phân tích GPB (hình 2.6). Đánh giá giai đoạn xơ hóa và viêm theo phân loại Metavir.

Tiêu chuẩn mẫu sinh thiết đạt yêu cầu là không chảy máu, không hoại tử, khoảng cửa từ 6 trở lên [23] và chiều dài mẫu sinh thiết phải từ 1cm trở lên [35] .



Hình 2.6: Kính hiển vi Olympus BX51

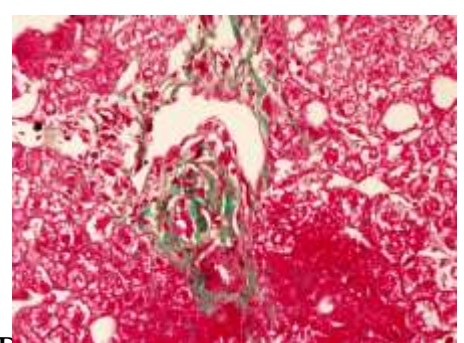
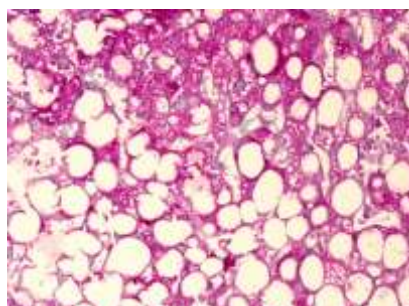
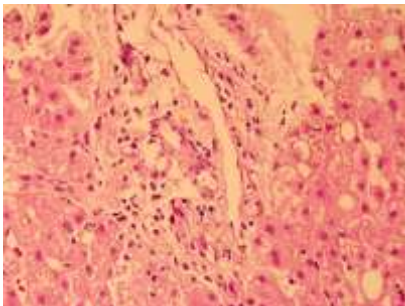


Hình 2.7: Tiêu bản mẫu sinh thiết gan

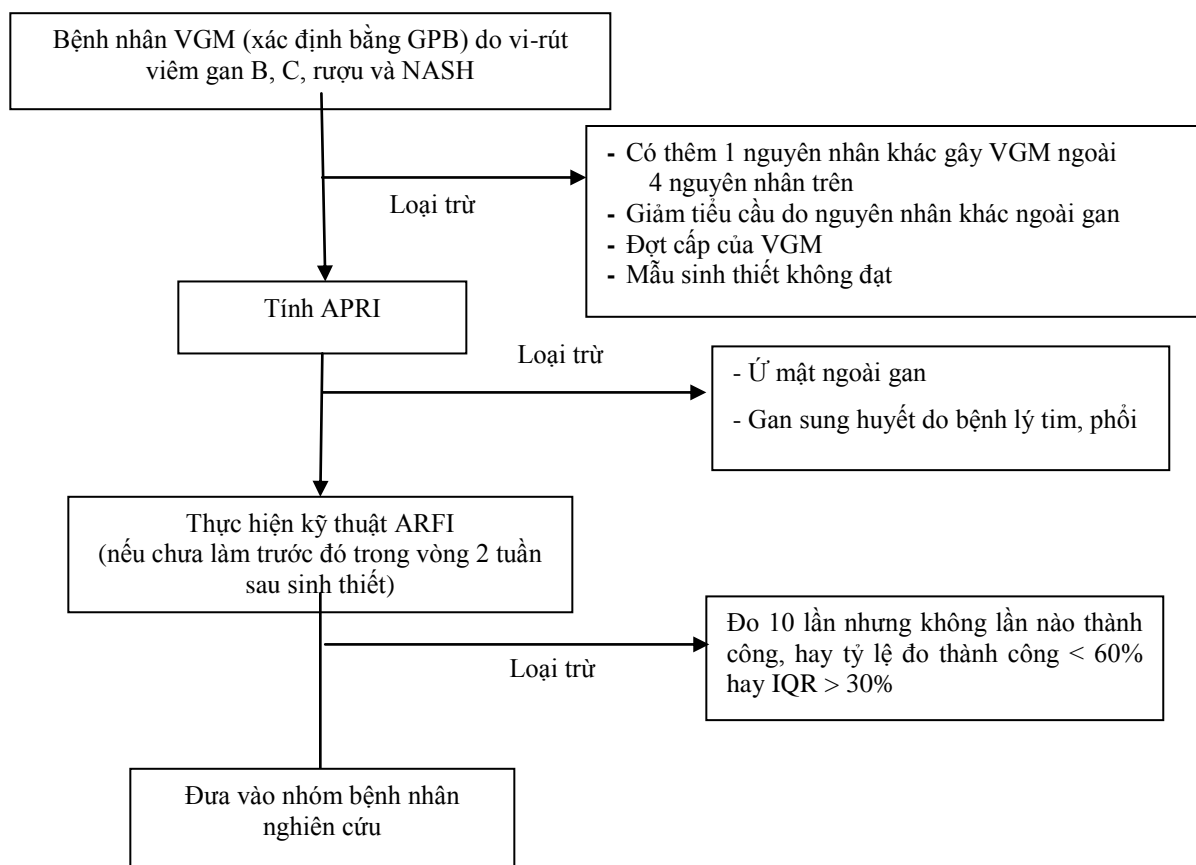
(a)

(b)

(c)



Hình 2.8: Mẫu sinh thiết gan được nhuộm HE (a), PAS (b) và Trichrome (c)



Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được quản lý và xử lý bằng phần mềm Stata 12.

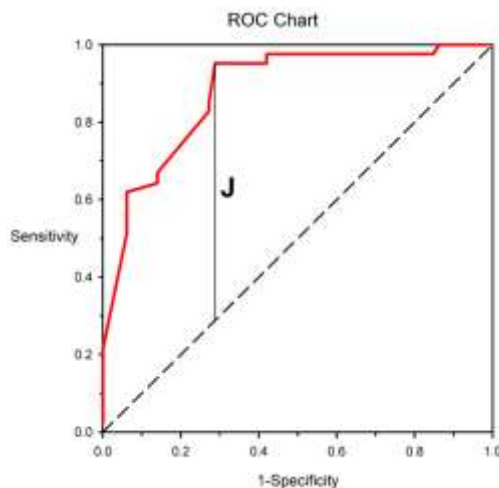
Các phương pháp thống kê :

- So sánh TB của 2 nhóm bằng t-test, từ 3 nhóm trở lên bằng phân tích phương sai (One-way Anova). So sánh ≥ 2 tỷ lệ % bằng phép kiểm chi bình phương.

- Vẽ đường cong ROC và tính AUROC. Đường cong ROC là đường biểu diễn của các điểm có tọa độ tương ứng trục hoành là dương tính giả (bằng 1- độ chuyên) và trục tung là độ nhạy của xét nghiệm của các ngưỡng từ thấp đến cao. Diện tích dưới đường cong ROC (AUROC) được dùng để đánh giá độ chính xác

của một xét nghiệm. AUROC $\geq 0,70$: có độ chính xác khá tốt, $\geq 0,80$: có độ chính xác tốt và $\geq 0,90$ là rất tốt [37].

- Giá trị ngưỡng (cut-off value) được chọn tại điểm có chỉ số Youden (J) cao nhất với $J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$ (hình 2.10). Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương (PPV) và giá trị dự đoán âm (NPV).



Hình 2.9: Giá trị J cao nhất của đường cong ROC

- Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV được tính như sau:

Bảng 2.3: Cách tính độ nhạy, độ đặc hiệu và các giá trị dự đoán

		Bệnh	Không bệnh	Tổng cộng
Xét nghiệm	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d
Tổng cộng		a+c	b+d	a+b+c+d

Độ đặc hiệu = $d / (d+b)$, độ nhạy = $a / (a+c)$

PPV = $a / (a+b)$, NPV = $d / (d+c)$

Trong đó, phối hợp 2 xét nghiệm (+) khi cả 2 xét nghiệm (+) và (-) khi một trong 2 hay cả 2 xét nghiệm (-).

- Đánh giá mối tương quan giữa 2 biến số liên tục phân phối chuẩn bằng tương quan Pearson, tính hệ số tương quan Pearson hay r và KTC 95%. Đánh giá mối tương quan 1 biến số liên tục với 1 biến số thứ tự hay phân loại bằng tương quan thứ bậc Spearman (Spearman's rank correlation), tính hệ số tương quan Spearman ρ và KTC 95%. Nhận định tương quan như sau [15] :

- $\rho = 0$: Không có mối tương quan
 - $\rho < 0$: Tương quan nghịch chiều giữa 2 biến số
 - $\rho > 0$: Tương quan thuận chiều giữa 2 biến số
- * $|\rho| \leq 0,33$: Tương quan ít chặt chẽ.
- * $0,33 < |\rho| \leq 0,66$: Tương quan chặt chẽ.
- * $|\rho| > 0,66$: Tương quan rất chặt chẽ.

- Kết quả có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài đã được thông qua các hội đồng của Đại học Huế, trường Đại học Y Dược Huế, trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch và Hội đồng Y đức của Bệnh viện Nhân Dân 115.

Chúng tôi chỉ tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân cần thiết sinh thiết gan để chẩn đoán và quyết định điều trị.

Tất cả bệnh nhân đều tự nguyện tham gia nghiên cứu, đều ký tên vào bản cam kết thủ thuật và bảng đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phân tích GPB tại trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch và đo đàn hồi gan bằng kỹ thuật ARFI tại Trung tâm Y khoa Medic hoàn toàn miễn phí (do tác giả nghiên cứu trả tiền).

Những trường hợp sinh thiết gan thất bại, chúng tôi đều khuyên bệnh nhân thực hiện lần 2 và hoàn toàn miễn phí (do tác giả nghiên cứu trả tiền). Nếu bệnh nhân không đồng ý sinh thiết lại sẽ được hoàn trả lại chi phí sinh thiết (do tác giả

nghiên cứu trả tiền) và vẫn được tiếp tục theo dõi và điều trị bệnh với các dữ liệu lâm sàng và cận lâm sàng khác, mặc dù không nằm trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Tất cả các thông tin cá nhân và bệnh tật đều được giữ bí mật thông qua việc mã hóa trên máy tính để đảm bảo quyền lợi riêng tư của bệnh nhân. Bên cạnh đó, chúng tôi luôn hạn chế sự tiếp cận những thông tin thu thập được cho người khác biết trừ giảng viên hướng dẫn khoa học đề tài này. Sau khi hoàn tất đề tài này, chúng tôi dự định lưu trữ bảng câu hỏi thu thập số liệu các mẫu nghiên cứu trong 5 năm; sau đó nếu không tiếp tục công trình, chúng tôi sẽ hủy bỏ toàn bộ số liệu.

CHƯƠNG 3

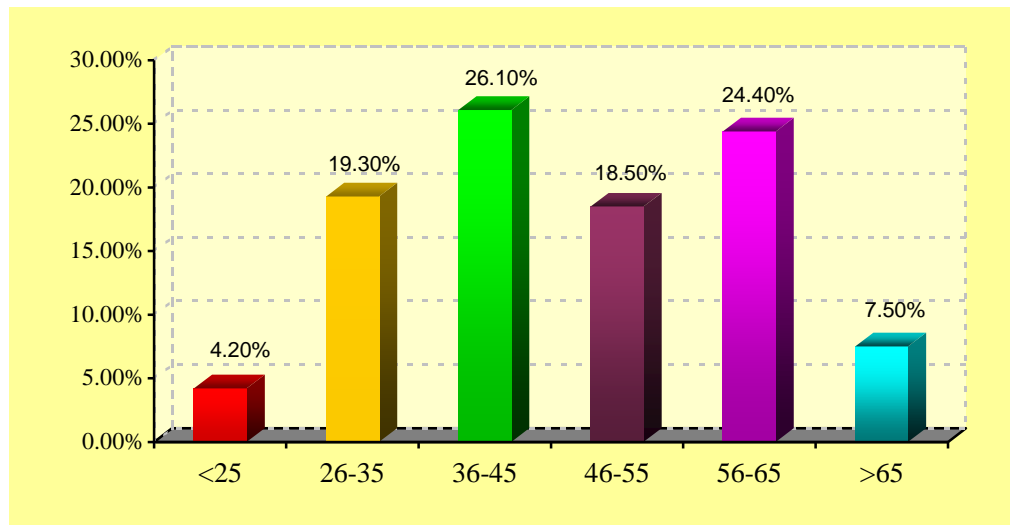
KẾT QUẢ

Trong thời gian từ ngày 01.12.2012 đến ngày 15.01.2015, tại khoa Tiêu hóa, Bệnh viện Nhân Dân 115, chúng tôi đã chọn được 119 trường hợp hội đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Chúng tôi thu được kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Tuổi

- TB: $47,24 \pm 13,38$ năm ; tuổi nhỏ nhất: 22; tuổi lớn nhất: 80

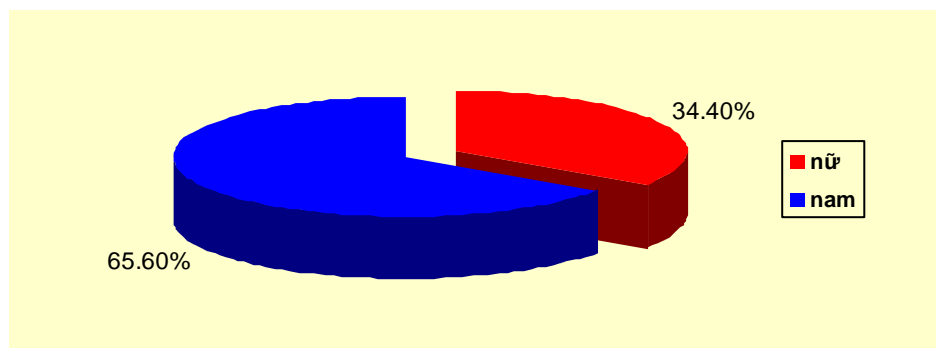


Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo các nhóm tuổi

Nhận xét: Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất: < 25 tuổi và > 65 tuổi.

3.1.2. Giới tính

Có 41 nữ, 78 nam, tỷ lệ nam/nữ: 1,9

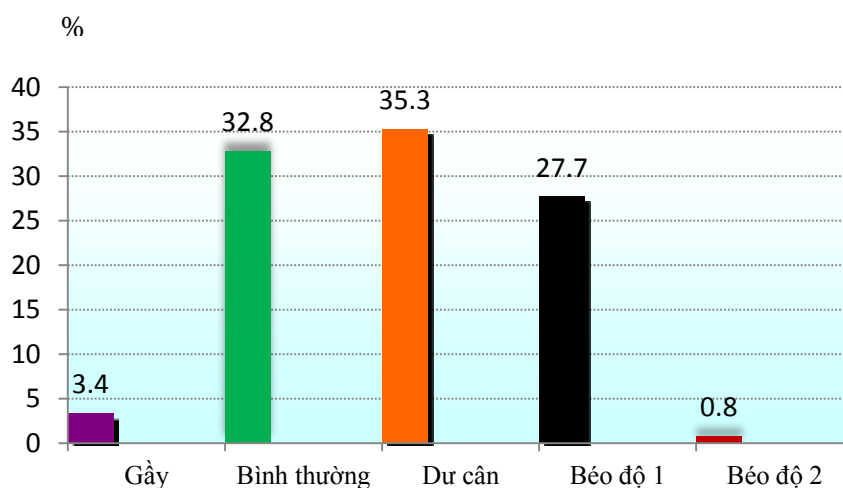


Biểu đồ 3.2: Phân bố bệnh nhân theo giới tính

Nhận xét: Nam giới chiếm đa số 65,6%

3.1.3. Chỉ số khối cơ thể (BMI)

- BMI TB: $23,72 \pm 2,75$; thấp nhất: 17,63; cao nhất: 30,48.



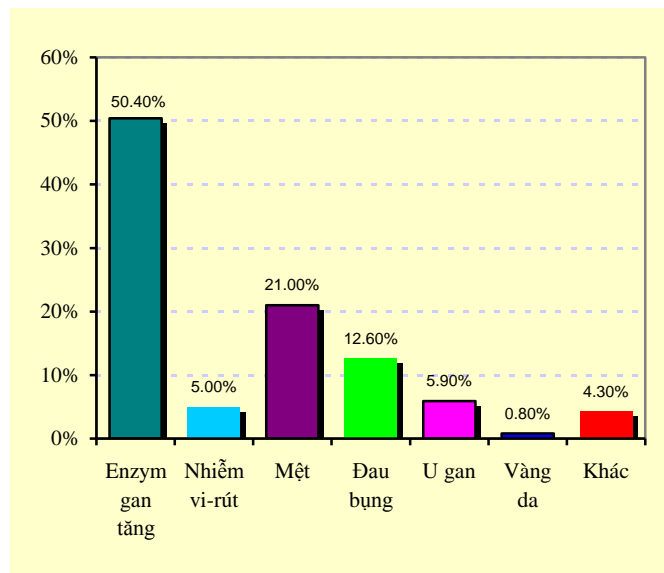
Biểu đồ 3.3: Phân bố bệnh nhân theo BMI

Nhận xét: Bệnh nhân có BMI bình thường chiếm 32,8%. Bệnh nhân thuộc nhóm dư cân và béo độ 1 chiếm đa số 63%.

3.1.4. Đặc điểm lâm sàng

3.1.4.1. Lý do khám bệnh

Bệnh nhân đến khám vì đau bụng là 12, nhưng 05 trường hợp là do bệnh lý dạ dày, tá tràng hay viêm tụy; chỉ có 07 trường hợp đau hạ sườn phải âm ỉ là do VGM. Do đó 05 trường hợp đau bụng không phải do bệnh gan được gộp vào nhóm có lý do khám bệnh do nguyên nhân khác.



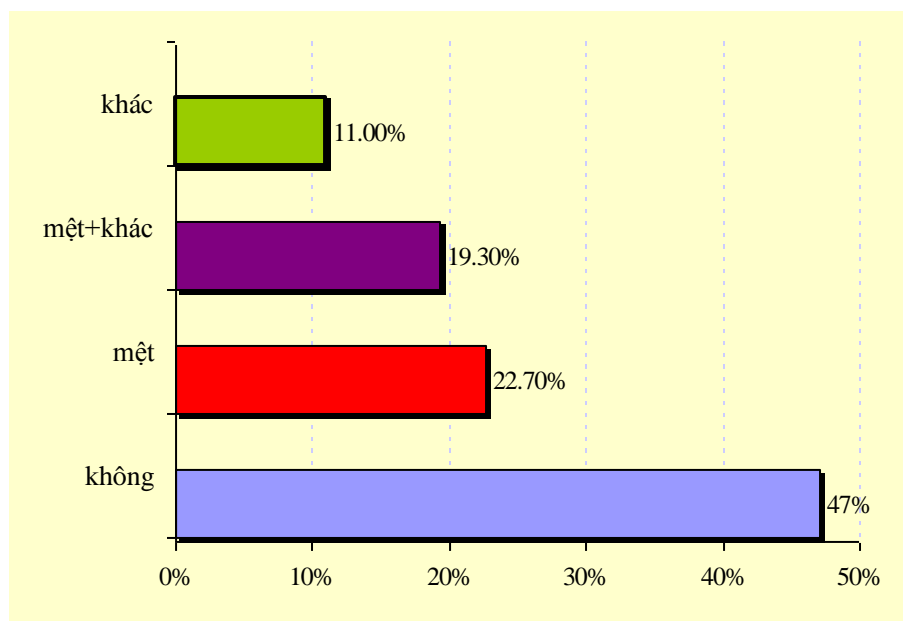
Biểu đồ 3.4: Lý do khám bệnh

Nhận xét: Đa số bệnh nhân đến khám bệnh là do enzym gan (ALT hay AST) tăng (50,4%).

3.1.4.2. Triệu chứng cơ năng và thực thể

Sau khi loại trừ một số trường hợp có triệu chứng cơ năng của bệnh khác như bệnh dạ dày tá tràng, viêm tụy..., do số bệnh nhân chỉ có một triệu chứng cơ năng khá ít như đau bụng (16 trường hợp), chán ăn (5 trường hợp), các triệu chứng khác: mỗi triệu chứng chỉ có 1 bệnh nhân như buồn nôn, đầy bụng, vàng da hay ngứa do dị ứng; nên chúng tôi gộp tất cả các bệnh nhân này thành nhóm có triệu chứng khác. Như vậy chúng tôi có 4 nhóm: không có triệu chứng (56

trường hợp); mệt (27 trường hợp); mệt kèm các triệu chứng khác như đau bụng, chán ăn, đầy bụng, buồn nôn (23 trường hợp) và các triệu chứng khác (13 trường hợp).



Biểu đồ 3.5: Triệu chứng cơ năng

Nhận xét: Đa số bệnh nhân không có triệu chứng cơ năng (47%). Mệt đơn thuần không kèm triệu chứng nào khác là triệu chứng cơ năng thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 22,7%.

Bảng 3.1: Triệu chứng thực thể

Triệu chứng	n	%
Không	110	92,4
Gan to và hoặc vàng da	9	7,6%
Tổng cộng	119	100,0

Nhận xét: Đa số trường hợp không có triệu chứng thực thể (92,4%).

3.3.5. Đặc điểm cận lâm sàng

3.1.5.1. Xét nghiệm cơ bản

Bảng 3.2: Đặc điểm về các xét nghiệm cơ bản

	TB	ĐLC	Giá trị bất thường* n (%)
Hb (g/dl)	13,65	1,92	20 (16,8)
Bạch cầu	7.545,54	2.023,54	15 (12,6)
Tiểu cầu ($10^9/L$)	249,03	100,76	0 (0)
Creatinin (mg/dl)	0,89	0,21	0 (0)
Glucose huyết đói (mg/dl)	108,89	57,21	22 (18,6)

*Hb giảm, bạch cầu tăng hay giảm, tiểu cầu giảm, creatinin tăng, glucose huyết đói tăng.

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có các xét nghiệm cơ bản trong giới hạn bình thường. Bệnh nhân có glucose huyết đói tăng lúc nhập viện là 18,6%, tất cả các trường hợp này đều có tiền căn ĐTĐ týp 2.

3.3.5.2. Đặc điểm về bilan lipid

Bảng 3.3: Đặc điểm về bilan lipid

	TB	ĐLC	Giá trị bất thường n (%)
Cholesterol (mg/dl)	202,48	51,70	55 (46,2)
HDLc (mg/dl)	41,74	12,19	49 (42,2)
LDLc (mg/dl)	123,32	34,05	40 (36,0)
Triglyceride (mg/dl)	196,89	149,29	63 (53,0)
Rối loạn mỡ máu			97 (81,5)

Nhận xét: 81,5% có rối loạn mỡ máu, tăng triglyceride gấp nhất (53%).

3.3.5.3. Xét nghiệm sinh hóa gan

Bảng 3.4: Đặc điểm các xét nghiệm sinh hóa gan

Xét nghiệm	TB	ĐLC	Giá trị bất thường (tăng) n (%)
AST (U/l)	50,15	37,76	53 (44,5)
ALT (U/l)	59,75	40,42	69 (58,0)
ALP (U/l)	80,53	45,31	0 (0)
GGT (U/l)	165,48	286,78	62 (54,4)
Bilirubin (mg/dl)	0,88	0,65	16 (13,7)
INR	0,99	0,08	1 (0,8)
Albumin (g/dl)	4,26	0,62	15 (12,9)

Có 78 trường hợp ALT và/hay AST tăng, chiếm tỷ lệ 65,6%.

Nhận xét: GGT, AST và ALT là các enzym có tỷ lệ bất thường cao. Đa số bệnh nhân có bilirubin, albumin và INR trong giới hạn bình thường và tất cả đều có ALP trong giới hạn bình thường.

3.3.5.4. Đặc điểm về siêu âm gan

Bảng 3.5: Các đặc điểm của siêu âm gan

Các đặc điểm	n	%
Gan bình thường	24	20,2
Cấu trúc gan thô	50	42,0
Gan nhiễm mỡ	45	37,8
Gan to	35	29,4

Nhận xét: 79,8% có dấu hiệu bất thường trên SA, dấu hiệu thường gặp nhất là gan thô (42,0%).

3.3.6. Sinh thiết gan

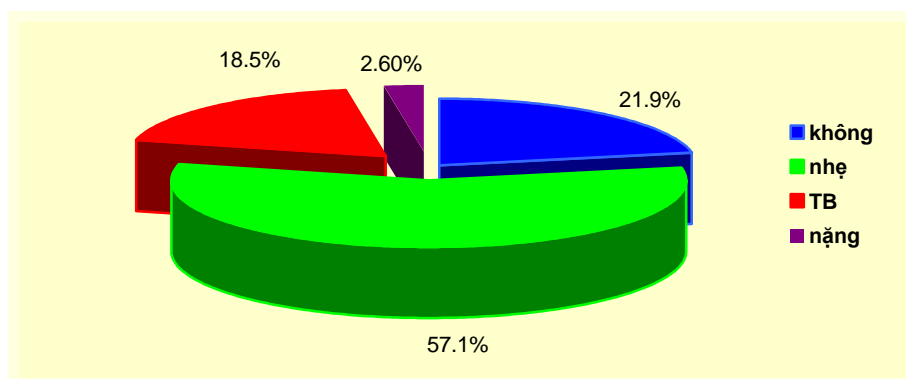
3.1.6.1. Số khoảng cửa

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều có số khoảng cửa từ 6 trở lên.

Số khoảng cửa TB: $7,11 \pm 2,05$, ít nhất: 6, nhiều nhất: 16.

3.1.6.2. Mức độ và loại nhiễm mỡ

- Nhiễm mỡ TB: $20,6\% \pm 19,5\%$, thấp nhất: 0%, cao nhất: 80%.
- 88 trường hợp nhiễm mỡ loại không bào to chiếm 73,9%, 5 trường hợp nhiễm mỡ loại hỗn hợp chiếm 4,2%, 26 ca không nhiễm mỡ chiếm 21,9%.



Biểu đồ 3.6: Mức độ nhiễm mỡ

Nhận xét: Đa số có nhiễm mỡ, chỉ có 21,9% không nhiễm mỡ trên GPB. Nhiễm mỡ nhẹ chiếm tỷ lệ cao nhất 57,1%.

3.1.6.3. Phân loại độ hoạt động

Bảng 3.6: Độ hoạt động theo Metavir

Độ hoạt động	n	Tỷ lệ %
A1	88	74,0
A2	31	26,0
Tổng cộng	119	100,0

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân đều có độ hoạt động nhẹ (A1) cho đến TB (A2), trong đó mức độ A1 chiếm đa số: 74 %.

3.1.6.4. Phân loại giai đoạn xơ hóa gan

Bảng 3.7: Giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir

Giai đoạn xơ hóa	n	Tỷ lệ %
F0	9	7,6
F1	57	47,9
F2	23	19,3
F3	19	16,0
F4	11	9,2
Tổng cộng	119	100,0

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân đều có XHG, chỉ có 7,6% không có xơ hóa. Bệnh nhân có giai đoạn xơ hóa F1 chiếm tỷ lệ cao nhất 47,9%. XƠ GAN (F4) chiếm tỷ lệ thấp nhất 9,2%.

Bảng 3.8: Mối tương quan của một số đặc điểm với giai đoạn xơ hóa gan

Đặc điểm	Giai đoạn XHG	
	Spearman rho	p
Tuổi	0,31	<0,001
Tiểu cầu	- 0,39	<0,0001
ALT	- 0,15	>0,05
AST	0,2	<0,05
Bilirubin	0,13	>0,05
Albumin	- 0,19	<0,05
INR	0,22	<0,05
Mức độ nhiễm mỡ	- 0,027	>0,05

Nhận xét: Có tương quan nghịch giữa số lượng tiểu cầu, albumin và tương quan thuận giữa tuổi, AST, INR với giai đoạn XHG có ý nghĩa thống kê. Không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa ALT, bilirubin và mức độ nhiễm mỡ với giai đoạn XHG.

3.1.6.5. Phân loại mức độ xơ hóa gan

Bảng 3.9: Mức độ xơ hóa gan theo Metavir

Mức độ xơ hóa	n	Tỷ lệ %
Xơ hóa đáng kể (\geq F2)	53	44,5%
Xơ hóa nặng (\geq F3)	30	25,2%
Xơ gan (F4)	11	9,2%

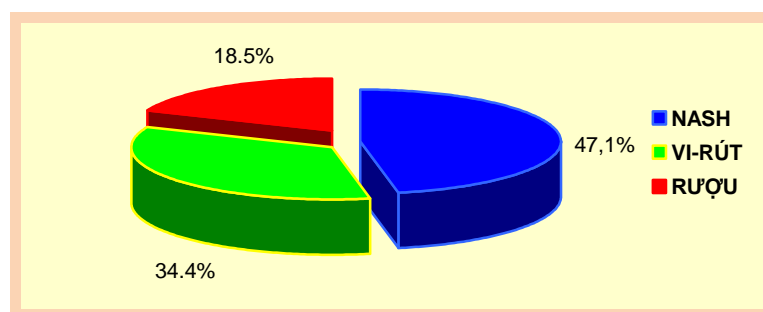
Nhận xét: Xơ hóa đáng kể chiếm tỷ lệ cao nhất, kế tiếp là xơ hóa nặng.

3.3.6.6. Biện chứng

Biện chứng duy nhất của sinh thiết gan trong nghiên cứu của chúng tôi là đau. Đau tại nơi sinh thiết hay vai phải gồm 26 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 21,9 %.

3.3.7. Nguyên nhân

Có 4 trường hợp viêm gan rượu có nhiễm vi-rút viêm gan B,C nhưng tải lượng vi-rút âm tính và bệnh cảnh lâm sàng và cận lâm sàng phù hợp với VG rượu (GGT tăng cao và $AST > 2 \times ALT$) do đó chúng tôi gộp 4 trường hợp này vào nhóm viêm gan rượu. Như vậy chúng tôi có 3 nhóm nguyên nhân gây VGM là NASH (56 trường hợp), và rượu (22 trường hợp) và vi-rút (41 trường hợp, trong đó vi-rút viêm gan B là 21 trường hợp và C là 20 trường hợp).



Biểu đồ 3.7: Nguyên nhân gây viêm gan mạn

Nhận xét: NASH là nguyên nhân chiếm tỷ lệ cao nhất (47,1%), kế tiếp là do vi-rút B, C (33,4%). VGM do rượu chiếm tỷ lệ thấp nhất (18,5%).

Bảng 3.10: Giai đoạn xơ hóa gan theo nguyên nhân

Nguyên nhân	Giai đoạn XHG					Tổng cộng
	F0	F1	F2	F3	F4	
NASH	8	32	12	3	1	56
Rượu	0	8	4	6	4	22
Vi-rút	1	17	7	10	6	41
Tổng cộng	9	57	23	19	11	119

Pearson $\chi^2(8) = 22,74; p < 0,005$

Nhận xét:

- Có sự khác biệt về giai đoạn xơ hóa giữa 3 nhóm nguyên nhân, $p < 0,005$
F1 chiếm ưu thế trong cả 3 nhóm nguyên nhân.
- Xơ hóa nặng chủ yếu xảy ra ở VGM do rượu ($10/22=45,5\%$) và do vi-rút ($16/41=39\%$) và chiếm tỷ lệ rất thấp $4/56=7,1\%$ đối với NASH.

3.2. KHẢO SÁT VẬN TỐC SÓNG BIẾN DẠNG ĐO BẰNG KỸ THUẬT ARFI, APRI VÀ MỐI TƯƠNG QUAN VỚI GIAI ĐOẠN XƠ HÓA GAN THEO METAVIR

3.2.1. Vận tốc sóng biến dạng

Chúng tôi đã tiến hành khảo sát vận tốc sóng biến dạng (SWV) bằng kỹ thuật ARFI ở 119 bệnh nhân cho kết quả như sau

Tỷ lệ thực hiện thành công ở 100% bệnh nhân.

Trung bình của SWV: $1,41 \text{ m/s} \pm 0,54$

Giá trị thấp nhất: $0,8 \text{ m/s}$; giá trị cao nhất: $3,43 \text{ m/s}$.

Bảng 3.11: Vận tốc sóng biến dạng tương ứng với giai đoạn xơ hóa gan

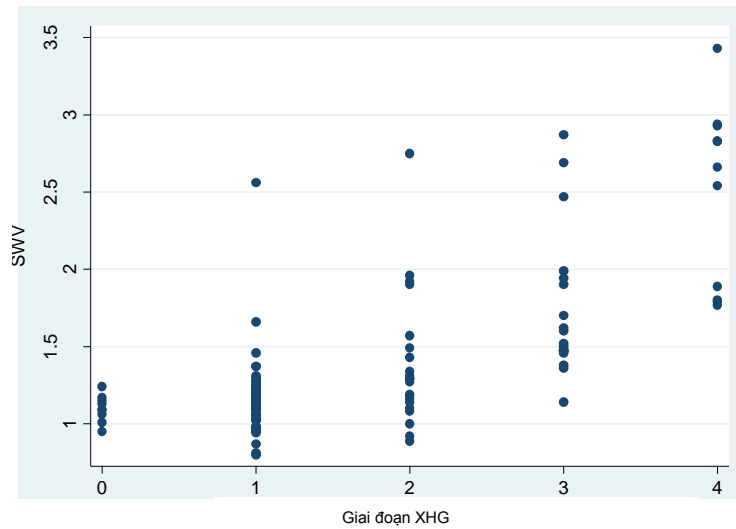
SWV	F0	F1	F2	F3	F4	p
TB (m/s)	1,10	1,15	1,38	1,74	2,29	<0,0001
ĐLC (m/s)	0,09	0,24	0,42	0,47	0,58	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị TB của SWV giữa các giai đoạn XHG trên GPB ($p < 0,0001$).

Bảng 3.12: Tương quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với vận tốc sóng biến dạng

Đặc điểm	SWV	
	Spearman rho hay r	p
Tuổi	0,39	<0,0001
Giới	0,08	>0,05
BMI	- 0,21	>0,05
ALT	- 0,17	>0,05
AST	0,28	<0,005
Tiểu cầu	- 0,27	<0,005
Mức độ nhiễm mỡ	- 0,09	>0,05
Độ hoạt động	0,33	<0,001

Nhận xét: Tuổi, AST, độ hoạt động tương quan thuận với SWV; tiểu cầu, BMI tương quan nghịch với SWV. Giới, ALT và mức độ nhiễm mỡ không tương quan có ý nghĩa với SWV.



Biểu đồ 3.8: Đồ thị tương quan vận tốc sóng biến dạng với giai đoạn xơ hóa gan

Bảng 3.13: Tương quan giữa vận tốc sóng biến dạng với giai đoạn xơ hoá gan

	Giai đoạn XHG	
	Spearman rho	p
SWV	0,69	<0,0001

Nhận xét: Có mối tương quan thuận, chặt chẽ, có ý nghĩa giữa SWV với giai đoạn XHG.

3.3.2. APRI

Khảo sát trên 119 bệnh nhân VGM, chúng tôi có kết quả như sau:

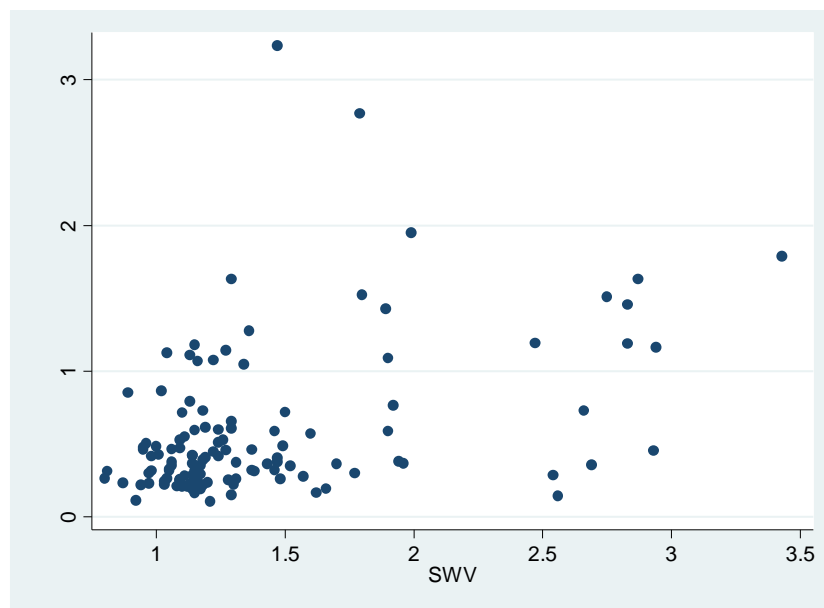
TB của APRI: $0,59 \pm 0,51$

Giá trị thấp nhất: 0,11; giá trị cao nhất: 3,23

Bảng 3.14: Giá trị APRI tương ứng với giai đoạn xơ hóa gan

	F0	F1	F2	F3	F4	p
TB	0,37	0,43	0,61	0,78	1,19	<0,0001
ĐLC	0,11	0,28	0,4	0,77	0,74	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị TB của APRI giữa các giai đoạn XHG.

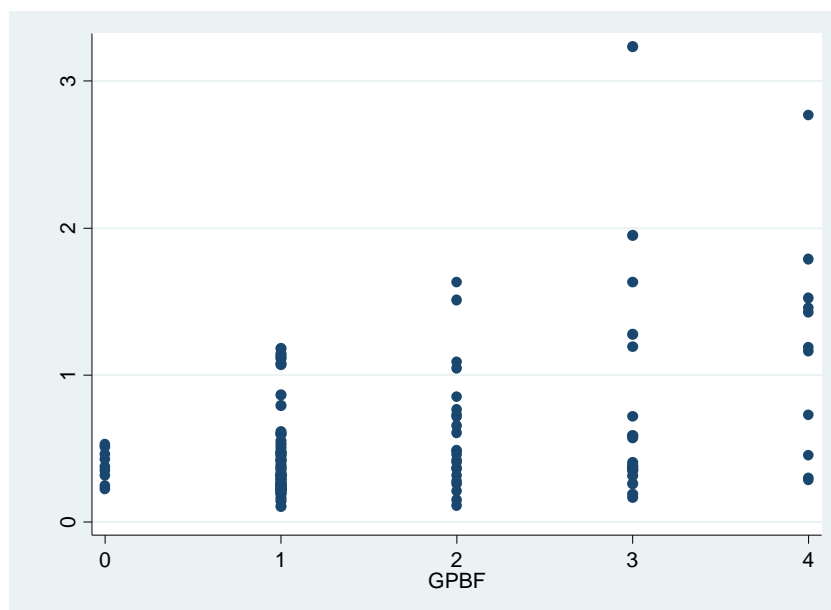


Biểu đồ 3.9: Đồ thị tương quan APRI với vận tốc sóng biến dạng

Bảng 3.15: Tương quan giữa APRI với vận tốc sóng biến dạng

	SWV	
	r	p
APRI	0,41	<0,0001

Nhận xét: Có mối tương quan thuận, khá chặt chẽ có ý nghĩa giữa APRI với SWV.



Biểu đồ 3.10: Đồ thị biểu hiện tương quan giữa APRI và giai đoạn XHG

Bảng 3.16: Tương quan giữa APRI với giai đoạn xơ hóa gan

	Giai đoạn XHG	
	Spearman rho	p
APRI	0,36	<0,001

Nhận xét: Có tương quan thuận giữa APRI với giai đoạn XHG

3.3. GIÁ TRỊ NGƯỠNG, ĐỘ NHẠY, ĐỘ ĐẶC HIỆU, CÁC GIÁ TRỊ DỰ ĐOÁN VÀ ĐỘ CHÍNH XÁC CỦA APRI, KỸ THUẬT ARFI VÀ SỰ PHỐI HỢP 2 PHƯƠNG PHÁP TRONG CHẨN ĐOÁN XƠ HÓA GAN

3.3.1. Các giá trị của APRI

Do số lượng bệnh nhân nhóm F4 chỉ 11 ca nên chúng tôi chỉ tiến hành phân tích 2 mức độ quan trọng là xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng.

3.3.1.1. Độ chính xác

Bảng 3.17: Độ chính xác của APRI

Mức độ xơ hóa	AUROC	ĐLC	KTC 95%
Xơ hóa đáng kể ($\geq F2$)	0,70	0,05	0,6-0,8
Xơ hóa nặng ($\geq F3$)	0,70	0,06	0,58-0,82

Nhận xét: APRI có độ chính xác khá tốt trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể

3.3.1.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV

Bảng 3.18: Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của APRI

Mức độ xơ hóa	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUROC
Xơ hóa đáng kể ($F \geq 2$)	0,569	50,9	83,3	71,1	67,9	0,7
	0,5	50,9	75,8	62,8	65,8	0,67
Xơ hóa nặng ($F \geq 3$)	1,163	40,0	96,6	80,0	82,7	0,7
	1,0	40,0	80,6	68,7	81,4	0,68

Nhận xét:

- Với giá trị ngưỡng 0,569, APRI có độ đặc hiệu cao, nhưng độ nhạy không cao đối với xơ hóa đáng kể.
- Với giá trị ngưỡng 1,163, APRI có độ đặc hiệu rất cao và NPV cao, nhưng độ nhạy không cao đối với xơ hóa nặng.
- Với giá trị bằng 0,5 đối với xơ hóa đáng kể và 1,0 đối với xơ hóa nặng, APRI có độ nhạy và NPV không khác biệt so với 2 giá trị ngưỡng tối ưu, nhưng AUROC, độ đặc hiệu và PPV hơi thấp hơn.\

Bảng 3.19: Độ chính xác của APRI đối với viêm gan mạn do rượu và không do rượu

Mức độ xơ hóa	AUROC	
	Rượu	Không do rượu
Xơ hóa đáng kể ($\geq F2$)	0,68	0,62
Xơ hóa nặng ($\geq F3$)	0,70	0,64

Nhận xét: APRI có AUROC trong VGM do rượu không thấp hơn so với không do rượu.

3.3.2. Các giá trị của kỹ thuật ARFI

3.3.2.1. Độ chính xác

Đánh giá có xơ hóa ($\geq F1$) không quan trọng đối với VGM, tuy nhiên chúng tôi vẫn phân tích để xác định giá trị tham chiếu của SWV cho F1. Tương tự, chỉ có 11 trường hợp F4 trong nghiên cứu tuy nhiên chúng tôi cũng tiến hành phân tích để bước đầu có được giá trị tham chiếu của SWV cho F4.

Bảng 3.20: Độ chính xác của kỹ thuật ARFI

XHG	AUROC	ĐLC	KTC 95%
Có xơ hóa ($\geq F1$)	0,74	0,06	0,62-0,85
Xơ hóa đáng kể ($\geq F2$)	0,86	0,04	0,79-0,94
Xơ hóa nặng ($\geq F3$)	0,93	0,02	0,89-0,98
Xơ gan (F4)	0,96	0,02	0,92-0,99

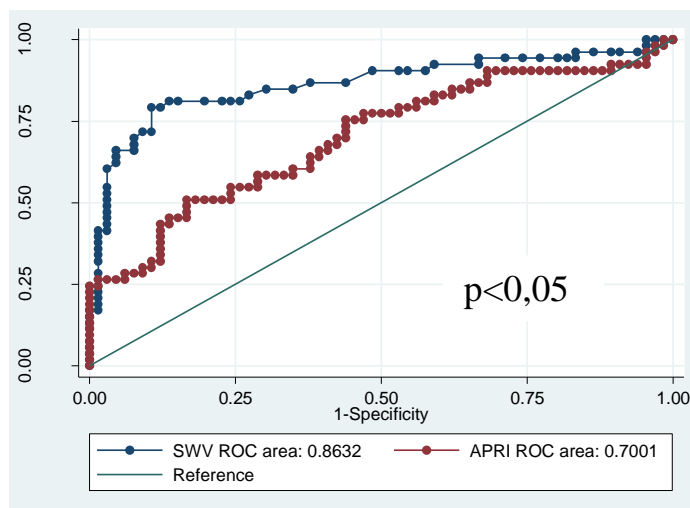
Nhận xét: Kỹ thuật ARFI có độ chính xác tốt trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể, rất tốt trong chẩn đoán xơ hóa nặng và xơ gan.

3.3.2.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV

Bảng 3.21: Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của kỹ thuật ARFI

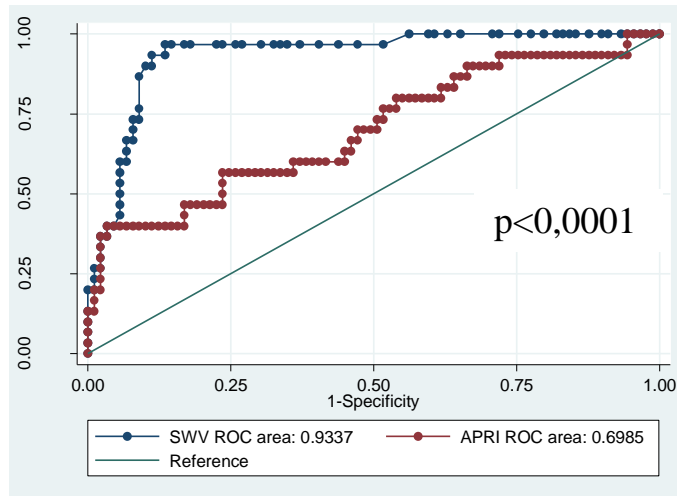
XHG	Giá trị ngưỡng (m/s)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)
Có xơ hóa ($\geq F1$)	1,18	58,2	88,9	98,5	14,8
Xơ hóa đáng kể ($\geq F2$)	1,29	79,3	89,4	85,7	84,3
Xơ hóa nặng ($\geq F3$)	1,36	96,7	86,5	70,7	98,7
Xơ gan (F4)	1,77	100	89,8	50,0	100,0

Nhận xét: Kỹ thuật ARFI có độ nhạy cao trong đánh giá xơ hóa đáng kể, rất cao trong xơ hóa nặng và xơ gan, độ đặc hiệu cao trong cả 3 mức độ XHG. NPV cao trong đánh giá xơ hóa đáng kể và rất cao trong xơ hóa nặng và xơ gan.



Biểu đồ 3.11: Đường cong ROC của kỹ thuật ARFI và APRI đối với xơ hóa đáng kể

Nhận xét: AUROC của kỹ thuật ARFI lớn hơn của APRI đối với chẩn đoán xơ hóa đáng kể có ý nghĩa, $p < 0,005$.



Biểu đồ 3.12: Đường cong ROC của kỹ thuật ARFI và APRI
đối với xơ hóa nặng

Nhận xét: AUROC của kỹ thuật ARFI lớn hơn của APRI đối với chẩn đoán xơ hóa nặng có ý nghĩa.

3.3.3. Các giá trị của sự phối hợp kỹ thuật ARFI và APRI

Phối hợp 2 phương pháp kỹ thuật ARFI và APRI sử dụng giá trị ngưỡng kết hợp như sau: APRI=0,569 và SWV=1,29 m/s đối với xơ hóa đáng kể và APRI=1,163 và SWV=1,36 m/s đối với xơ hóa nặng.

Đối với xơ hóa đáng kể, các trường hợp có APRI $\geq 0,569$ và SWV $\geq 1,29$ m/s thì phối hợp 2 phương pháp này dương tính được xem là dương tính và âm tính ở tất cả các trường hợp còn lại. Đối với xơ hóa nặng, các trường hợp có APRI $\geq 1,163$ và SWV $\geq 1,36$ m/s thì phối hợp 2 phương pháp này được xem là dương tính và âm tính ở tất cả các trường hợp còn lại.

3.3.3.1. Độ chính xác

Bảng 3.22: Độ chính xác của phối hợp 2 phương pháp

Mức độ xơ hóa	AUROC	ĐLC	KTC 95%
Xơ hóa đáng kể ($\geq F2$)	0,73	0,03	0,66-0,79
Xơ hóa nặng ($\geq F3$)	0,7	0,05	0,6-0,78

Nhận xét: Phối hợp 2 phương pháp có độ chính xác khá tốt trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và nặng.

3.3.3.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV

Bảng 3.23: Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của phối hợp 2 phương pháp

Mức độ xơ hóa	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)
Xơ hóa đáng kể ($\geq F2$)	45,3	100,0	100,0	69,5
Xơ hóa nặng ($\geq F3$)	40,0	98,9	92,3	83,0

Nhận xét: Độ đặc hiệu và PPV đều rất cao đối với xơ hóa đáng kể và nặng. NPV cao đối với xơ hóa nặng, tuy nhiên độ nhạy không cao.

3.3.3.3. So sánh các giá trị của sự phối hợp 2 phương pháp với APRI và kỹ thuật ARFI

. Độ chính xác

Bảng 3.24: Độ chính xác của APRI, kỹ thuật ARFI và phối hợp 2 phương pháp

Mức độ xơ hóa	AUROC			p
	ARFI	APRI	ARFI+APRI	
Xơ hóa đáng kể ($F \geq 2$)	0,86	0,70	0,73	<0,005
Xơ hóa nặng ($F \geq 3$)	0,93	0,70	0,70	<0,005

Nhận xét: AUROC của kỹ thuật ARFI, APRI và phối hợp 2 phương pháp khác biệt có ý nghĩa trong xơ hóa đáng kể và nặng. Tuy nhiên, phối hợp không làm tăng AUROC so với kỹ thuật ARFI trong các mức độ xơ hóa, nhưng tăng ít so với APRI đối với xơ hóa đáng kể.

. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV

Bảng 3.25: Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV của APRI, kỹ thuật ARFI và phối hợp 2 phương pháp

	Mức độ xơ hóa	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV
ARFI	Đáng kể	79,3	89,7	85,7	84,3
	Nặng	96,7	86,5	70,7	98,7
APRI	Đáng kể	50,9	83,3	71,1	67,9
	Nặng	40,0	96,6	80,0	82,7
Phối hợp	Đáng kể	45,3	100,0	100,0	69,5
	Nặng	40,0	98,9	92,3	83,0

Nhận xét: Phối hợp 2 phương pháp làm tăng độ đặc hiệu và PPV so với kỹ thuật ARFI và APRI trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu từ ngày 01.12.2012 đến ngày 15.01.2015, tại khoa Tiêu hóa, Bệnh viện Nhân Dân 115, chúng tôi thu thập được 119 trường hợp VGM đạt tiêu chuẩn nghiên cứu.

4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi

Dù VGM do bất cứ nguyên nhân gì, quá trình tích tụ cơ chất gian bào gây XHG rất chậm, ước tính mất khoảng 20-30 năm để tiến triển đến XỔ GAN. Do đó VGM có thể xảy ra ở bất kỳ lứa tuổi nào, nhưng thường gặp ở lứa tuổi trung niên. Đa số nghiên cứu đều cho thấy VGM có thể xảy ra ở độ tuổi từ 20-80 tuổi, với tuổi TB trong khoảng 40-50 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi TB là 47,24 trong khoảng từ 22 đến 80 tuổi, tương tự với các nghiên cứu trong nước [9], [13] và nước ngoài [28], [38], [60], [106], [127]... Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất là < 25 tuổi (4,2%) và > 65 tuổi (7,5%). Các nhóm tuổi còn lại chiếm tỷ lệ không chênh lệch nhiều, từ 19% đến 26%.

4.1.2. Giới tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới (tỷ lệ nam/nữ = 1,9) tương tự như một số nghiên cứu có dân số nghiên cứu tương tự chúng tôi ở trong nước [9], [13] và nước ngoài [28], [38], [60], [106], [127].... Tỷ lệ giới tính tùy thuộc phần lớn vào tỷ lệ các nguyên nhân gây VGM trong dân số nghiên cứu. Vi-rút viêm gan B, C, rượu và NAFLD hiện là 4 nguyên nhân gây VGM thường gặp nhất hiện nay. Đa số VGM do rượu là nam giới và các nghiên cứu phân tích tổng hợp về bệnh gan mạn do vi-rút viêm gan B [125], vi-rút viêm gan C [77] đều cho thấy nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới. Một số nghiên

cứu trên bệnh nhân bị NAFLD/NASH, cũng cho thấy nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ trong [17], [121]. Do vậy các nghiên cứu VGM do nhiều nguyên nhân, chủ yếu là 4 nguyên nhân trên đều có tỷ lệ nam cao hơn nữ.

4.1.3. Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Dư cân, béo phì đi kèm với tăng nguy cơ NAFLD/NASH, không liên quan với nguy cơ VGM do vi-rút hay rượu. Người có BMI < 25 ít có nguy cơ bị NAFLD hơn > 25. Tần suất NAFLD tăng khi BMI tăng [49].

TB của BMI trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là 23,72 cao hơn giá trị bình thường. Đa số bệnh nhân dư cân và béo phì độ 1, chiếm tỷ lệ 63% và chỉ có 1 bệnh nhân (0,8%) béo phì độ 2. TB của BMI trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Takahashi H ở Nhật (BMI=23,5) [115], Rifai K ở Đức (BMI=25) [106] và thấp hơn nghiên cứu của Cassinotto C ở Pháp (BMI=27,4) [28]. Trong những thập niên gần đây, nước ta theo xu thế chung trong khu vực Châu Á có sự thay đổi đáng kể về lối sống với chế độ dinh dưỡng quá mức, giảm vận động, dẫn đến dư cân, béo phì, đái tháo đường tít 2 và hội chứng rối loạn chuyển hóa ngày càng gia tăng, vì thế tần suất NAFLD/NASH cũng gia tăng.

4.1.4. Đặc điểm lâm sàng

4.1.4.1. Lý do khám bệnh

Hai phần ba trường hợp VGM không có triệu chứng hay có triệu chứng mơ hồ không chuyên biệt như mệt mỏi, chán ăn... trừ khi diễn tiến đến XƠ GAN [10], [67]. Do đó đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đến khám bệnh vì ALT và hoặc AST tăng khi kiểm tra sức khỏe, chiếm tỷ lệ 55,4%. Mệt là triệu chứng mơ hồ và không chuyên biệt cho bệnh gan chiếm gần 1/5 số bệnh nhân (21%). Trong khi đó, các triệu chứng chuyên biệt hơn, gợi ý bệnh gan, lại có tỷ lệ rất thấp như đau âm ỉ hạ sườn phải (12,6%) và vàng da (0,8%). Ngoài ra có 4,3% bệnh nhân đến khám vì lý do khác không liên quan bệnh gan

(đau bụng do bệnh dạ dày, tá tràng, viêm tụy; dị ứng da, tiêu chảy...) nhưng được phát hiện ALT và hoặc AST tăng. Với kết quả như trên, chúng tôi nhận thấy kiểm tra ALT và AST định kỳ hàng năm thực sự cần thiết nhằm phát hiện VGM để có thể chẩn đoán và điều trị kịp thời.

4.1.4.2. Triệu chứng cơ năng và thực thể

Hai phần ba trường hợp VGM không có triệu chứng rõ ràng trừ khi diễn tiến đến xơ gan mất bù. Các triệu chứng thường gặp nhất là mệt mỏi, chán ăn và gan to [68]. Gần 50% bệnh nhân hoàn toàn không có triệu chứng cơ năng và mệt là triệu chứng cơ năng thường gặp nhất trong nghiên cứu này chiếm tỷ lệ 42% phù hợp với y văn [68]. Do không có triệu chứng hay chỉ mệt mỏi không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống nên khá nhiều bệnh nhân bị bệnh gan mạn khi đến khám bệnh đã bị suy gan mất bù hay ung thư gan. Tình trạng này khá phổ biến trong các bệnh viện ở nước ta.

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là VGM và xơ gan còn bù do đó đa số không có triệu chứng thực thể (92,4%). Chỉ có 9 bệnh nhân (7,6%) có triệu chứng gan to và hoặc vàng da.

4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng

4.1.5.1. Xét nghiệm cơ bản

Hầu hết bệnh nhân có các xét nghiệm cơ bản trong giới hạn bình thường, một số bệnh nhân có giảm Hb, tiểu cầu; tăng bạch cầu và glucose huyết đói.

Số lượng tiểu cầu được xem là một yếu tố dự đoán XHG trên bệnh nhân VGM. Mức độ xơ hóa càng tăng (như xơ hóa nặng và xơ gan) càng làm tăng áp lực tĩnh mạch cửa dẫn đến tăng cô lập tiểu cầu và phá hủy tiểu cầu trong lách. Gia tăng phá hủy tiểu cầu còn do cơ chế miễn dịch do tăng số lượng tiểu cầu gắn IgG trong VGM. Ngoài ra, tiến triển của XHG liên quan đến giảm tổng hợp thrombopoetin ở gan dẫn đến giảm sản xuất tiểu cầu ở tủy xương [61]. Số lượng

TB của tiểu cầu trong nghiên cứu chúng tôi là $249,03 \times 10^9/L$, cao hơn so với nghiên cứu của Takahashi H 2010 ($135 \times 10^9/L$) [115], Gherlan GS 2014 ($225 \times 10^9/L$) [59] và Cassinotto C 2014 [28] ($185 \times 10^9/L$) có lẽ do số lượng bệnh nhân bị xơ hóa nặng, đặc biệt là xơ gan của chúng tôi ít hơn so với các nghiên cứu này.

Đái tháo đường týp 2 làm tăng phân hủy lipid và ức chế sự thu nhận glucose, do đó làm tăng tạo Triglyceride bởi mô mỡ, gây lắng đọng triglyceride ở gan. 49–62% bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có kèm theo NAFLD và ngược lại 18–33% bệnh nhân bị NAFLD có kèm đái tháo đường týp 2 [85]. Do tỷ lệ NASH chiếm đa số trong nghiên cứu của chúng tôi (47,9%), do đó tỷ lệ bệnh nhân có glucose huyết đói tăng lúc nhập viện là 18,6% và tất cả các bệnh nhân này đều có tiền căn đái tháo đường týp 2 và bị NASH.

4.1.5.2. Đặc điểm về bilan lipid

Dư cân, béo phì, rối loạn mỡ máu ngày càng gia tăng ở khu vực Châu Á Thái Bình Dương, nước ta không nằm ngoài ngoại lệ. 81,5% bệnh nhân trong nghiên cứu này có rối loạn mỡ máu với tăng triglyceride chiếm tỷ lệ cao nhất 53%. Rối loạn mỡ máu là yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh tim và NAFLD, do vậy đã đến lúc chúng ta cần báo động tình trạng này, cần có những can thiệp kịp thời, đặc biệt là thay đổi lối sống.

4.1.5.3. Xét nghiệm sinh hóa gan

Trong VGM, aminotransferase thường tăng dưới 10 lần ($< 300U/l$), tăng cao trong đợt kịch phát cấp, bilirubin, albumin huyết thanh và INR đa số trong giới hạn bình thường [68]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự: GGT, AST và ALT là các xét nghiệm có tỷ lệ bất thường cao, đa số bệnh nhân có bilirubin và albumin trong giới hạn bình thường và tất cả các bệnh nhân đều có INR và ALP trong giới hạn bình thường. Trong bệnh gan nói chung và bệnh gan

mạn nói riêng, tăng aminotransferase là dấu hiệu thường gặp nhất, gợi ý tổn thương tế bào gan. Tuy nhiên, aminotransferase bình thường không loại trừ tổn thương tế bào gan, đặc biệt là VGM. Tất cả bệnh nhân của chúng tôi đều có tình trạng viêm mạn trên GPB, nhưng chỉ có 65,6% bệnh nhân có ALT và hoặc AST tăng, mặc dù đa số bệnh nhân không sử dụng thuốc hạ enzym gan trước đó.

4.1.5.4. Đặc điểm về siêu âm gan

SA không thể phát hiện XHG ở giai đoạn sớm, chỉ có thể tin cậy đối với một số biểu hiện xơ gan như nốt tăng sinh và dấu hiệu tăng áp tĩnh mạch cửa. Gan thô là dấu hiệu thường gặp nhất trên SA trong VGM. Ngoài ra, gan to cũng là biểu hiện thường gặp đối với VGM do rượu hay NASH. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy dấu hiệu gặp nhiều nhất trên SA là gan thô (42,02%). Gan to chiếm tỷ lệ 29,4%, tương tự nghiên cứu của Rifai K là 27,3% [106]. Ngoài ra tỷ lệ gan nhiễm mỡ cũng khá cao 37,8% do số lượng bệnh nhân bị NASH trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm đa số, gần tương tự nghiên cứu của Rifai K (42,4%) [106].

4.1.6. Sinh thiết gan

Cho đến nay, sinh thiết gan vẫn là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá mức độ XHG. Tuy nhiên sinh thiết gan là phương pháp xâm nhập, có biến chứng và bộc lộ nhiều nhược điểm như đã trình bày ở phần tổng quan. Vì mẫu mô gan chỉ đại diện cho 1/50.000-1/65.000 toàn bộ lá gan, do đó kỹ thuật sinh thiết phải đạt chất lượng cao và cần có những yếu tố quan trọng như kim sinh thiết có kích thước đúng, vị trí sinh thiết được chọn lựa cẩn thận, chuẩn bị mẫu mô đúng kỹ thuật, phân tích GPB chính xác. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng súng sinh thiết tự động Bard được chọn với độ sâu 22mm với kim sinh thiết 14 G, có đường kính 1,8mm. Chúng tôi tiến hành sinh thiết dưới hướng dẫn của SA, vị trí sinh thiết được chọn lựa cẩn thận và đường đi của kim được theo dõi nên đảm

bảo chất lượng mẫu mô và sự an toàn. Mẫu mô gan được nhuộm HE, PAS và Trichrome theo đúng tiêu chuẩn của phòng xét nghiệm GPB chuẩn. Phân tích GPB độc lập bởi 2 bác sĩ, 1 bác sĩ của bệnh viện Nhân Dân 115 và 1 bác sĩ là giảng viên thuộc bộ môn GPB trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch có kinh nghiệm về phân tích mô học gan. Khi có sự khác biệt về kết quả GPB, 2 bác sĩ sẽ hội chẩn và cho kết quả cuối cùng. Tất cả đều đảm bảo cho kỹ thuật sinh thiết gan trong nghiên cứu của chúng tôi đạt chất lượng cao như các nghiên cứu trên thế giới.

Chất lượng mẫu mô gan là một trong các yếu tố quan trọng để cho kết quả GPB chính xác. Đánh giá mẫu mô gan đủ tiêu chuẩn không đồng nhất giữa các nghiên cứu. Một số nghiên cứu tiêu chuẩn chỉ cần độ dài của mẫu mô, một số chỉ cần đạt số khoảng cửa tối thiểu, một số cần cả 2 tiêu chuẩn kể trên. Ngay cả số khoảng cửa tối thiểu là bao nhiêu, chiều dài mẫu mô bao nhiêu là đạt tiêu chuẩn cũng khác nhau giữa các nghiên cứu.

Chiều dài mẫu mô gan quyết định sự thành công của sinh thiết gan, độ chính xác của kết quả GPB. Chiều dài mẫu mô quá ngắn không đảm bảo số khoảng cửa cần thiết và độ tin cậy của kết quả GPB. Một số nghiên cứu đưa kích thước mẫu mô gan vào tiêu chuẩn chọn bệnh có hay không có số khoảng cửa tối thiểu như độ dài $\geq 20\text{mm}$ [38], $\geq 15\text{ mm}$ [45], hay kết hợp cả 2 tiêu chuẩn như $\geq 15\text{mm}$ và ≥ 6 khoảng cửa [40], $\geq 10\text{mm}$ và ≥ 6 khoảng cửa [28]. Một số nghiên cứu chỉ cần tiêu chuẩn ≥ 6 khoảng cửa [60], [80], [114]. Trong khi đó, một số nghiên cứu trong nước, tiêu chuẩn chọn bệnh chỉ cần tối thiểu 3 khoảng cửa [6], [9] và một số nghiên cứu không nêu tiêu chuẩn về mẫu mô sinh thiết [11], [13], [14]. Trong nghiên cứu này, mẫu mô gan đạt chuẩn khi có ≥ 6 khoảng cửa, trong trường hợp khó xác định số khoảng cửa (do xơ hóa nặng) mẫu mô gan phải dài $\geq 10\text{ mm}$. Chúng tôi thực hiện sinh thiết 127 trường hợp, nhưng chỉ 8 trường hợp

có số khoảng cửa < 6 và chiều dài mẫu mô $< 10\text{mm}$ được loại ra khỏi nghiên cứu. Cả 8 bệnh nhân này đều không đồng ý sinh thiết lại. 119 trường hợp còn lại đều có số khoảng cửa ≥ 6 và chiều dài mẫu mô $> 10\text{mm}$. Tỷ lệ sinh thiết gan thành công là 93,7%. Tỷ lệ này tương tự nghiên cứu của các tác giả trong nước khi thực hiện sinh thiết gan bằng kỹ thuật hút với kim Menghini như Lê Thị Thanh Quýt (95,9%) [9], Lâm Hoàng Cát Tiên (92,3%) [13]. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của các tác giả này, mẫu mô không đạt chuẩn chỉ khi số khoảng cửa < 3 . Vì vậy, nếu theo tiêu chuẩn của chúng tôi, tỷ lệ sinh thiết gan thành công của các tác giả kể trên có lẽ sẽ thấp hơn. Tỷ lệ thành công cao có thể do chúng tôi sử dụng súng sinh thiết tự động nên giúp lấy mẫu mô gan không bị gãy khúc và dài hơn so với sinh thiết hút. Với số khoảng cửa ≥ 6 hay chiều dài $\geq 10\text{ mm}$ được xem là thành công giống tiêu chuẩn của chúng tôi, nghiên cứu của Friedrich-Rust M có 93,4% (57/61) mẫu sinh thiết đạt chuẩn tương tự kết quả của chúng tôi [56].

4.1.6.1. Số khoảng cửa

Số khoảng cửa TB trong nghiên cứu này là 7,11. Số khoảng cửa ít nhất là 6 và số khoảng cửa nhiều nhất là 16, đủ tiêu chuẩn để phân tích GPB. Số khoảng cửa TB của chúng tôi gần tương tự nghiên cứu của Takahashi H [115] (6,8 khoảng cửa), cao hơn so với tác giả Lâm Hoàng Cát Tiên (5,79 khoảng cửa) [13], nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Crespo G (9 khoảng cửa) [40] và Goerzt SR (10 khoảng cửa) [60].

4.1.6.2. Mức độ và loại nhiễm mỡ

Có nhiều nguyên nhân gây nhiễm mỡ ở gan như NAFLD, rượu, nhiễm vi-rút, thuốc..., do đó mức độ nhiễm mỡ tùy thuộc vào tỷ lệ các nguyên nhân này trong dân số nghiên cứu. Mức độ nhiễm mỡ TB trong nghiên cứu của chúng tôi là 20,6%. 79,1% có nhiễm mỡ trên GPB trong đó nhiễm mỡ nhẹ chiếm tỷ lệ cao

nhất 57,1%. Tỷ lệ nhiễm mỡ trong nghiên cứu đều cao hơn so với nghiên cứu của Ngô Thị Thanh Quýt (10,64%) [9] và Rifai K (30/99 = 30%) [106].

Các nguyên nhân gây nhiễm mỡ gan như NAFLD, rượu và vi-rút là loại nhiễm mỡ không bào to hay hỗn hợp, trong đó loại không bào to chiếm ưu thế [34]. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp, đa số bệnh nhân có nhiễm mỡ trên GPB là loại nhiễm mỡ không bào to, chiếm tỷ lệ 73,9%.

4.1.6.3. Phân loại độ hoạt động

Về độ hoạt động trên GPB theo phân loại Metavir, tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều A1 và A2, không có A3. A1 chiếm tỷ lệ cao nhất tương tự tác giả Ngô Thị Thanh Quýt [9] và Cassinotto C [28].

4.1.6.4. Phân loại giai đoạn xơ hóa gan

Bảng 4.1 so sánh tỷ lệ các giai đoạn xơ hóa giữa các nghiên cứu có dân số nghiên cứu là VGM do nhiều nguyên nhân tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả giữa các nghiên cứu khá khác nhau, có lẽ một phần do tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ không giống nhau.

Bảng 4.1: Giai đoạn xơ hóa gan của viêm gan mạn

Tác giả	n	Giai đoạn xơ hóa n (%)				
		F0	F1	F2	F3	F4
Takahashi H 2010 [115]	55	6 (11)	14 (25)	9 (16)	9 (16)	17 (31)
Ebinuma H 2011 [45]	113	10 (8,8)	58 (51,3)	11 (9,7)	16 (14,2)	18 (16)
Sporea I 2011 [113]	114	38 (33,3)	7 (6,1)	24 (25,8)	22 (21,1)	23 (20,2)
Yap WW 2013 [127]	70	15 (21)	16 (23)	18 (26)	14 (20)	7 (10)
Chung HJ 2013 [38]	74	2 (2,7)	15 (20,3)	21 (28,4)	15 (20,3)	21 (28,3)
Goertz SR 2013 [60]	153	17 (9,6)	43 (24,2)	38 (21,3)	25 (14)	55 (30,9)
Cassinotto C 2014 [28]	348	48 (13,8)	86 (24,6)	70 (20)	51 (14,6)	93 (26,7)
Lê Phương 2010 [6]	47	3 (6,4)	12 (25,5)	10 (21,3)	12 (25,5)	10 (21,3)
Chúng tôi	119	9 (7,6)	57 (47,9)	23 (19,3)	19 (16)	11 (9,2)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân ở giai đoạn xơ hóa F1 chiếm tỷ lệ cao nhất (47,9%) tương tự nghiên cứu của Ebinuma H (51,3%) [45], trong khi đó F4 có tỷ lệ thấp nhất, tương tự nghiên cứu của tác giả Yap WW [127].

Diễn tiến XHG của NASH chậm hơn so với VGM do vi-rút hay rượu. Ước tính phải mất TB 30 năm để tiến triển đến xơ gan đối với VGM do HCV [101], tuy nhiên đối với NASH thời gian này còn kéo dài hơn. NAFLD/NASH mới phát triển ở Châu Á trong vòng 2 thập niên gần đây, do đó tỷ lệ bệnh nhân xơ gan do NASH đơn thuần rất ít, chính vì thế chúng tôi chỉ có 1 bệnh nhân

NASH có xơ hóa F4 hay xơ gan. Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi bị NASH, nhiều hơn số bệnh nhân bị VGM do vi-rút và rượu do đó làm ảnh hưởng đến tỷ lệ F4 trong dân số nghiên cứu. Điểm khác biệt chính giữa nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu trong bảng 4.1 là các nghiên cứu này có tỷ lệ VGM do vi-rút cao nhất và có tỷ lệ F4 cao hơn trừ nghiên cứu của Yap WW.

Chúng tôi cũng đánh giá tương quan của một số đặc điểm với giai đoạn XHG theo Metavir. Bệnh nhân càng lớn tuổi, thời gian mắc bệnh càng kéo dài, do đó giai đoạn XHG càng nặng. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp, có tương quan thuận nhưng ít chặt chẽ về tuổi với giai đoạn XHG. Ngưỡng AST cũng có tương quan thuận nhưng cũng ít chặt chẽ (Spearman rho: 0,2) với giai đoạn XHG, XHG càng tiến triển thì nồng độ AST trong huyết thanh càng tăng. AST có chủ yếu trong ty thể, tăng AST cho thấy có tổn thương gan mạn tính và ảnh hưởng đến ty thể của tế bào gan. Bệnh gan tiến triển có thể kèm tổn thương ty thể làm tăng phóng thích đáng kể AST vào huyết thanh nhiều hơn tương đối so với ALT [61]. Tăng ngưỡng AST do tổn thương ty thể cùng với tiến trình XHG làm giảm đào thải AST ở xoang gan dẫn đến tăng AST trong máu [61], [119].

Đánh giá tương quan giữa tiểu cầu và giai đoạn XHG cho thấy có mối liên quan nghịch chặt chẽ giữa số lượng tiểu cầu với giai đoạn XHG (Spearman rho: -0,39). XHG càng nặng thì tiểu cầu càng giảm phù hợp với y văn. Số lượng tiểu cầu được xem là một yếu tố dự đoán xơ hóa trên bệnh nhân VGM. Mức độ xơ hóa gan càng tăng (như xơ hóa nặng và xơ gan) càng làm tăng áp lực tĩnh mạch cửa dẫn đến tăng cô lập tiểu cầu và phá hủy tiểu cầu trong lách. Gia tăng phá hủy tiểu cầu còn do cơ chế miễn dịch do tăng số lượng tiểu cầu gắn IgG trong VGM. Ngoài ra, tiến triển của xơ hóa còn liên quan đến giảm tổng hợp Thrombopoetin ở gan dẫn đến giảm sản xuất tiểu cầu ở tủy xương [122].

XHG càng nặng, càng ảnh hưởng đến chức năng tổng hợp albumin và các yếu tố đông máu. Mặc dù hệ số tương quan không cao, nhưng nghiên cứu cũng cho thấy albumin có tương quan nghịch, INR có tương quan thuận với giai đoạn XHG: XHG càng nặng, albumin càng giảm và INR càng tăng.

Chúng tôi không tìm thấy tương quan có ý nghĩa giữa mức độ nhiễm mỡ với giai đoạn XHG phù hợp với nghiên cứu của tác giả Ebinuma H [45]. Mức độ nhiễm mỡ không ảnh hưởng tiến trình diễn tiến xơ hóa gan [25].

4.1.6.5. Phân loại mức độ xơ hóa gan

Việc xác định mức độ XHG như xơ hóa đáng kể hay xơ hóa nặng rất quan trọng để chỉ định điều trị và tầm soát biến chứng [58]. Hầu hết bệnh nhân có xơ hóa đáng kể ($\geq F2$) đều được chỉ định điều trị ngay, đặc biệt đối với VGM do vi-rút viêm gan B, C để tránh tiến triển đến xơ hóa nặng. Đối với xơ hóa nặng ($\geq F3$), bệnh nhân cần theo dõi đặc biệt, bắt đầu tầm soát biến chứng (ung thư gan, dẫn tĩnh mạch thực quản). Hầu hết các hướng dẫn thực hành lâm sàng của các hiệp hội bệnh gan trên thế giới đều nêu rõ vai trò quan trọng của đánh giá mức độ XHG trong điều trị và theo dõi VGM do vi-rút viêm gan B, C và NASH.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết bệnh nhân đều có XHG, chỉ có 7,6% không có xơ hóa. Mức độ xơ hóa nhẹ chiếm tỷ lệ cao nhất 55,5%, xơ hóa đáng kể chiếm 44,5% và xơ hóa nặng chiếm 25,2%. Đối với các bệnh nhân bị VGM do vi-rút chưa đủ tiêu chuẩn điều trị, nếu bị xơ hóa đáng kể đều được điều trị kháng vi-rút sau đó, nếu bị xơ hóa nặng sẽ được điều trị kháng vi-rút ngay và theo dõi biến chứng như ung thư gan.

4.1.6.6. Biến chứng

Biến chứng của sinh thiết gan là một rào cản khiến cả bác sĩ và bệnh nhân đều e ngại khi thực hiện. Thực tế, rất ít bệnh viện trong các thành phố lớn của nước ta có triển khai sinh thiết gan, đặc biệt đối với bệnh nhân bị bệnh gan mạn.

Biến chứng duy nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là đau. Đau chiếm tỷ lệ 24,1 %. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả ghi nhận được trong nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên [13], Ngô Thị Thanh Quýt [9] và theo ghi nhận của y văn: đau là biến chứng thường gặp nhất xảy ra khoảng 25%, đau âm ỉ vùng hạ sườn phải hoặc vai phải, tăng khi hít sâu [23].

4.1.7. Nguyên nhân

NASH là nguyên nhân thường gặp gây tổn thương gan mạn tại nhiều nước trên thế giới. Tại Châu Á, tần suất bệnh này ngày càng gia tăng đặc biệt trong 2 thập niên gần đây, từ 15% đến 30% [123]. Theo nghiên cứu vào năm 2013, tần suất NAFLD tại châu Á tương đương các nước phương Tây [50].

So sánh với các nghiên cứu khác ở bảng 4.2, tỷ lệ NASH trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn rất nhiều so với các nghiên cứu trong nước và nước ngoài. Viêm gan do vi-rút chiếm tỷ lệ cao nhất trong hầu hết các nghiên cứu, trong khi NASH chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân có chỉ định sinh thiết gan vào nghiên cứu, như đối với VGM do vi-rút viêm gan B, C, những bệnh nhân cần sinh thiết gan để quyết định điều trị kháng vi-rút. Đặc biệt đối với VGM do vi-rút viêm gan C, những bệnh nhân có điều kiện kinh tế để điều trị khi có kết quả sinh thiết gan chúng tôi mới thuyết phục sinh thiết. Do vậy số bệnh nhân VGM do vi-rút trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ 33,6%. Hơn nữa, đa số bệnh nhân NASH có tiền căn aminotransferase tăng kéo dài nhưng không tìm được nguyên nhân và đã đi khám khá nhiều cơ sở y tế trước đó, vì thế thuyết phục các bệnh nhân này làm sinh thiết gan dễ dàng hơn nhiều so với các bệnh nhân bị VGM do rượu và vi-rút. Rượu chiếm tỷ lệ thấp so với 2 nhóm nguyên nhân còn lại tương tự với các nghiên cứu của các tác giả khác ở bảng 4.2.

Bảng 4.2: Nguyên nhân của viêm gan mạn

Tác giả	N	NASH n (%)	Rượu n (%)	Vi-rút n (%)	khác* n (%)
Takahashi H 2010 [115]	55	3 (6)	0	50 (91)	2 (4)
Rifai K 2011[106]	99	12 (12,1)	6 (6)	61(61,6)	20 (20,3)
Crespo G 2012 [40]	59**	8(14)	4(7)	26(44)	21 (35)
Yap WW 2013 [127]	70	5 (7,2)	2 (2,9)	50 (71,4)	13 (18,6)
Chung HJ 2013 [38]	74	13(18)	3(4)	49(66)	9 (12)
Cassinotto C 2014 [28]	349	145(41,5)		127(36,4)	77 (22,1)
Lê Phương 2010 [6]	47	10,6	6,4	51 21,4 (rượu + vi-rút)	10,6
Chúng tôi	119	56 (47,1)	22 (18,5)	41 (34,4)	

* gồm viêm gan tự miễn, xơ gan ứ mật nguyên phát, viêm đường mật xơ hóa nguyên phát, VGM do thuốc, không rõ nguyên nhân...

** Không tính các trường hợp sau ghép gan

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt về giai đoạn XHG giữa 3 nhóm nguyên nhân (bảng 3.10). F1 vẫn chiếm ưu thế trong cả 3 nhóm nguyên nhân, nhưng xơ hóa nặng chủ yếu xảy ra ở VGM do rượu (45,5%), do vi-rút (40%) và chiếm tỷ lệ rất thấp (7%) đối với NASH. NASH chỉ mới xuất hiện ở nước ta gần 2 thập niên và diễn tiến đến xơ gan chậm hơn so với VGM do 2 nguyên nhân còn lại, có lẽ đây là lý do chúng tôi chỉ có 1 trường hợp NASH bị xơ gan.

4.2. KHẢO SÁT VẬN TỐC SÓNG BIẾN DẠNG ĐO BẰNG KỸ THUẬT ARFI, APRI VÀ MỐI TƯƠNG QUAN VỚI GIAI ĐOẠN XƠ HÓA GAN THEO METAVIR

4.2.1. Vận tốc sóng biến dạng

Sinh thiết gan là một thủ thuật xâm nhập và có biến chứng, do đó khó khăn lớn nhất khi chúng tôi thực hiện nghiên cứu này là thuyết phục bệnh nhân đồng ý sinh thiết gan. Tuy trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp biến chứng nguy hiểm nào, nhưng biến chứng nặng như chảy máu có thể gây tử vong đã được ghi nhận khi thực hiện sinh thiết nhiều hơn với tần suất 3,3 trên 10.000 trường hợp [103] hay 0,11% [84]. Bên cạnh đó, độ chính xác của sinh thiết trong đánh giá mức độ XHG đòi hỏi khá nhiều yếu tố mà rất ít cơ sở y tế ở nước ta có thể thực hiện được. Vì vậy, phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập thực sự là mối quan tâm lâm sàng chính hiện nay không chỉ trên thế giới mà ngay cả ở nước ta. Điểm thuận lợi chính của kỹ thuật ARFI so với sinh thiết gan là không xâm nhập, không có chống chỉ định, không đau, chi phí thấp, an toàn, cho kết quả nhanh, có thể lặp lại nhiều lần và bệnh nhân dễ dàng chấp nhận. So với kỹ thuật TE, mức độ thực hiện thành công của kỹ thuật ARFI cao hơn và kỹ thuật này có thể thực hiện được trên bệnh nhân bàng bụng, khoang gian sườn hẹp và béo phì, những tình huống mà kỹ thuật TE thất bại. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân đo thành công kỹ thuật ARFI tương tự như đa số các nghiên cứu trên thế giới: Ebinuma H [45], Crespo G [40], Cassinotto C [28]... Trong khi đó, tỷ lệ thực hiện Fibroscan thất bại trong nghiên cứu của Crespo G là 11%, của Ebinuma H là $4/131 = 3,1\%$ và của Cassinotto C là 2,6%. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy kỹ thuật ARFI cũng có tỷ lệ thất bại như nghiên cứu của Rifai K là 0,8%, nhưng thấp hơn so với kỹ thuật TE với máy Fibroscan [106].

Với tỷ lệ thành công gần như tuyệt đối, kỹ thuật ARFI cho thấy có khả năng ứng dụng cao trong thực hành lâm sàng.

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được đo 10 lần thay vì 5 lần như trước đây và lấy giá trị TB, để đảm bảo độ chính xác như các nghiên cứu trên thế giới [56], [129]...

Kết quả đo của kỹ thuật ARFI là SWV với đơn vị m/s. Vận tốc truyền của SWV tỷ lệ thuận với căn bậc hai của sự đàn hồi mô. SWV càng nhanh thì mô khảo sát càng cứng, có nghĩa là mức độ xơ hóa càng nặng.

Giá trị TB của SWV tùy thuộc vào tỷ lệ các mức độ XHG trong nghiên cứu. Giá trị TB của SWV trong nghiên cứu là 1,36 m/s (0,8-2,87 m/s). Cũng như các nghiên cứu trước đây, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về giá trị TB của SWV giữa các giai đoạn XHG trên GPB [45], [114].

Mặc dù, giai đoạn XHG là yếu tố quan trọng nhất quyết định SWV, một số yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến SWV. Giới, BMI và hội chứng chuyển hóa cho thấy có ảnh hưởng đến kỹ thuật TE [107]. Trong khi một số nghiên cứu không thấy các yếu tố này ảnh hưởng đến kỹ thuật ARFI (bảng 4.3). Ngoài ra, một số nghiên cứu lại cho rằng độ hoạt động và nhiễm mỡ có ảnh hưởng đến kết quả của kỹ thuật ARFI như đối với kỹ thuật TE (bảng 4.3). Do đó trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng đánh giá tương quan của một số đặc điểm đối với SWV.

Bảng 4.3: Tương quan giữa một số đặc điểm với vận tốc sóng biến dạng

Đặc điểm	Chúng tôi		Lupsor M (2009) [80]		Ebinuma H (2011) [45]		Takahashi H (2010) [115]		Rifai K (2011) [106]		Goertz SR (2013) [60]	
	Hệ số tương quan	p	Hệ số tương quan	p	Hệ số tương quan	p	Hệ số tương quan	p	Hệ số tương quan	p	Hệ số tương quan	p
Tuổi	0,39	<0,0001								>0,05	0,291	<0,001
Giới	0,08	>0,05								>0,05		
BMI	-0,21	>0,05					- 0,08	0,46		>0,05		
ALT	-0,17	>0,05			0,003	<0,05	0,29	0,008				
AST	0,28	<0,005			0,019	<0,05	0,65	<0,001			0,151	0,046
Tiểu cầu	-0,27	<0,005			-0,192	<0,05	-0,66	<0,001			-0,397	<0,001
Mức độ nhiễm mỡ	-0,09	>0,05	0,122	0,321					0,18	0,2		
Độ hoạt động	0,33	<0,0001	0,328	<0,01			0,307	0,02	0,54	<0,001		

Bảng 4.3 cho thấy kết quả của chúng tôi tương tự Rifai K [106], Lupsor M [80] và Takahashi H [115]: độ hoạt động theo phân loại Metavir có tương quan thuận với SWV. Điều này cho thấy rằng độ hoạt động có ảnh hưởng đến độ cứng của gan đo bằng kỹ thuật ARFI cũng như kỹ thuật TE [106], [80]. Cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để xác định liệu độ hoạt động có ảnh hưởng đến kết quả đo của kỹ thuật ARFI hay không. Ngoài ra, theo nghiên cứu của Takahashi H [115]: nồng độ AST và ALT huyết thanh cũng tương quan thuận với SWV, trong khi kết quả của chúng tôi chỉ tìm thấy tương quan giữa AST với SWV, không tương quan có ý nghĩa giữa ALT với SWV.

Một số ý kiến cho rằng mỡ tích tụ trong nhu mô gan có thể làm cho gan mềm hơn do đó ảnh hưởng đến SWV. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cũng

như Rifai K [106], Lupsor M [80] cho thấy mức độ nhiễm mỡ không tương quan có ý nghĩa với SWV. Trái lại, cũng trong nghiên cứu của Rifai K cho thấy mức độ nhiễm mỡ có ảnh hưởng đến kết quả đo của Fibroscan với $r = 0,32$, $p < 0,05$ [106]. Vì vậy, kỹ thuật ARFI có vẻ cho kết quả chính xác hơn kỹ thuật TE với máy Fibroscan ở bệnh nhân béo phì có gan nhiễm mỡ.

Nghiên cứu này cũng cho thấy giới tính không có tương quan với SWV tương tự nghiên cứu của Rifai K [106], nhưng tuổi có tương quan tương tự nghiên cứu của Goertz SR (2013) [60]. BMI có tương quan nghịch với SWV như nghiên cứu của Takahashi H (2010) [115], nhưng có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu của chúng tôi. Lớp mỡ dưới da nhiều hơn ở bệnh nhân béo phì có thể ảnh hưởng đến SWV, làm SWV chậm hơn so với bệnh nhân không béo phì.

Hầu hết các nghiên cứu nước ngoài trong bảng 4.3 và nghiên cứu trong nước như của Lê Trung Thi và cs (2011) [12] đều cho thấy tiểu cầu có tương quan nghịch với SWV có ý nghĩa tương tự như nghiên cứu của chúng tôi: số lượng tiểu cầu càng giảm thì SWV càng tăng.

Về mối tương quan giữa SWV với giai đoạn xơ hóa, bảng 4.4 cho thấy kết quả của một số nghiên cứu có dân số nghiên cứu là bệnh gan mạn do nhiều nguyên nhân như nghiên cứu của chúng tôi và có tính hệ số tương quan. Tất cả các nghiên cứu đều cho thấy SWV đo bằng kỹ thuật ARFI có tương quan thuận chặt chẽ với giai đoạn XHG. Hệ số tương quan Spearman rho trong nghiên cứu của chúng tôi là 0,69 gần tương đồng với hầu hết các nghiên cứu trong bảng 4.5.

Bảng 4.4: Tương quan vận tốc sóng biến dạng với giai đoạn xơ hóa gan

Tác giả	n	Hệ số tương quan		p
		Spearman rho	R ²	
Takahashi H (2010) [115]	55	0,8		<0,0001
Sporea I (2011) [114]	197	0,73		<0,05
Rifai K (2011) [106]	99	0,54		<0,001
Chung HJ (2013) [38]	74		0,225	0,0017
Goertz SR (2013) [60]	153	0,67		<0,001
Cassinotto C (2014) [28]	349	0,64		<0,00001
Nguyễn Phước Bảo Quân (2012) [8]	23	0,731		<0,05
Chúng tôi	119	0,69		<0,0001

Như vậy, SWV tăng tương ứng với mức độ tăng của giai đoạn XHG theo hệ thống điểm Metavir trên GPB, do đó kỹ thuật ARFI đánh giá XHG ở bệnh nhân bị bệnh gan mạn là một phương tiện đáng tin cậy.

4.2.2. APRI

Theo tác giả Yilmaz Y khi nghiên cứu hồi cứu trên 3 nhóm: 207 bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan B, 108 do vi-rút viêm gan C và 140 NAFLD [128]; tiêu cầu được đếm bằng máy phân tích huyết học tự động và giới hạn bình thường trên của AST là 40 U/l; giống như nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu cho thấy TB của APRI cho cả 3 nhóm bệnh nhân lần lượt là 0,46; 0,49 và 0,43, thấp hơn TB của APRI trong nghiên cứu của chúng tôi (0,59).

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị TB của APRI giữa các giai đoạn XHG trên GPB ($p < 0,0001$) trong nghiên cứu. Ngoài ra, chúng tôi tìm thấy có tương quan thuận có ý nghĩa giữa APRI với SWV ($r = 0,41$) tương tự nghiên

cứ của Lê Trung Thi ($r = 0,589$) [12] và tương quan thuận của APRI với giai đoạn XHG trên GPB (Spearman rho = 0,36) tương tự nghiên cứu của Li SM (2014) [74] (Spearman rho = 0,478).

4.3. GIÁ TRỊ NGƯỠNG, ĐỘ NHẠY, ĐỘ ĐẶC HIỆU, CÁC GIÁ TRỊ DỰ ĐOÁN VÀ ĐỘ CHÍNH XÁC CỦA APRI, KỸ THUẬT ARFI VÀ SỰ PHỐI HỢP 2 PHƯƠNG PHÁP TRONG CHẨN ĐOÁN XƠ HÓA GAN

4.3.1. Các giá trị của APRI

Bảng nghiên cứu phân tích hồi qui đa biến, Wai và cs đã xây dựng APRI vào năm 2003 với công thức tính toán rất đơn giản, chỉ dựa vào 2 thông số thường qui có sẵn là số lượng tiểu cầu và ngưỡng AST trong huyết thanh [119]. Đã có rất nhiều nghiên cứu về giá trị của APRI trong đánh giá XHG, đa số nghiên cứu tập trung cho bệnh gan mạn liên quan đến vi-rút, đặc biệt là vi-rút viêm gan C. Ngoài ra cũng có một số nghiên cứu trên bệnh gan rượu và NAFLD.

4.3.1.1. Độ chính xác

Các nghiên cứu phân tích tổng hợp của Lin ZH [77], Chou R [37] trên VGM do vi-rút viêm gan C cũng như các nghiên cứu mới trong năm 2013, 2014 cho thấy APRI có độ chính xác khá tốt trong đánh giá xơ hóa đáng kể, khá tốt cho đến tốt trong xơ hóa nặng và xơ gan (bảng 4.5). Đối với VGM do vi-rút viêm gan B, kết quả cũng tương tự trong chẩn đoán XHG đáng kể, nhưng độ chính xác của cả 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp mới nhất của Xu XY (2014) [125] và của Wang H (2013) [120] đều cho thấy AUROC trong chẩn đoán xơ hóa nặng và xơ gan đều chỉ khá tốt.

Bảng 4.5: Diện tích dưới đường cong ROC của APRI

Tác giả	Dân số nghiên cứu	n	AUROC		
			≥ F2	≥ F3	F4
Lin ZH (2011) [77]	Vi-rút viêm gan C	8.739	0,77	0,8	0,83
Chou R (2013) [37]	Vi-rút viêm gan C	28 nghiên cứu	0,77		0,84
Yamada R (2014) [126]	Vi-rút viêm gan C	124	0,779	0,867	
Li SM (2014) [74]	Vi-rút viêm gan C	128	0,721	0,787	0,78
Wang H (2013) [120]	Vi-rút viêm gan B	231	0,76	0,78	
Xu XY (2014) [125]	Vi-rút viêm gan B	30 nghiên cứu	0,77		0,75
Wong VW (2008) [124]	NAFLD	162	0,62	0,70	
Kruger FC (2011) [71]	NAFLD	111		0,85	
Lieber SC (2006) [76]	Viêm gan rượu	525	0,66		
	Viêm gan rượu + Vi-rút viêm gan C	133	0,7		
Naveau S (2009) [87]	Rượu	218	0,59		0,67
Cassinotto C (2014) [28]	Vi-rút, rượu, NAFLD...	349	0,71	0,72	0,74
Chúng tôi	Vi-rút, rượu, NAFLD...	119	0,7	0,7	

Đối với NAFLD, điểm xơ hóa NAFLD và FIB4 cho thấy có AUROC trong đánh giá XHG cao hơn APRI và điểm xơ hóa NAFLD đang được khuyến

cáo sử dụng trong hướng dẫn thực hành của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa kỳ và Châu Âu [81].

Giá trị chẩn đoán XHG của APRI có thể bị hạn chế ở bệnh nhân bị bệnh gan rượu, do rượu có tác dụng trên AST gây tăng AST và giảm tiểu cầu do tăng áp tĩnh mạch cửa thoáng qua trước khi có xơ hóa và độc lập với quá trình XHG. Một số nghiên cứu cho thấy AUROC của APRI thấp hơn trên nhóm bệnh nhân này như nghiên cứu của tác giả Lieber SC (2006) [76]. Vì thế, chúng tôi tiến hành so sánh giá trị của APRI đối với VGM do rượu và không do rượu ở bảng 3.19. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy AUROC và cả độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV trong viêm gan rượu không thấp hơn thậm chí cao hơn so với VGM do các nguyên nhân khác. Tất cả bệnh nhân bị viêm gan rượu trong đợt cấp đều được điều trị ổn định qua giai đoạn cấp mới được chúng tôi đưa vào nghiên cứu, có lẽ vì thế ngưỡng AST và số lượng tiểu cầu ít bị ảnh hưởng bởi tình trạng viêm và tăng áp cửa tạm thời. Do số liệu còn hạn chế chỉ có 22 bệnh nhân bị VGM do rượu nên chúng tôi cần nghiên cứu với số lượng bệnh nhân nhiều hơn để có thể đưa ra kết luận thuyết phục hơn.

Chúng tôi không phân tích giá trị của APRI theo từng nguyên nhân cụ thể vì không nằm trong mục tiêu nghiên cứu. Khi so sánh kết quả với nghiên cứu của Cassinotto C (2014) [28], có dân số nghiên cứu giống chúng tôi (gồm các bệnh nhân bị VGM do nhiều nguyên nhân), AUROC trong đánh giá xơ hóa đáng kể và nặng khá tốt, tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

4.3.1.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV

Các nghiên cứu khác nhau đều có giá trị ngưỡng khác nhau đối với các mức độ XHG, nhưng hầu hết gần với 0,5 đối với xơ hóa đáng kể và 1,0 đối với xơ hóa nặng và cũng theo nghiên cứu của Wai và cs [119], tác giả xây dựng công thức tính APRI (bảng 4.6).

Bảng 4.6 cho thấy APRI có độ đặc hiệu khá cao trong hầu hết nghiên cứu và đặc biệt NPV cao trong chẩn đoán xơ hóa nặng. Đặc biệt, độ đặc hiệu trong chẩn đoán xơ hóa nặng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác, nhưng độ nhạy lại thấp hơn.

Bảng 4.6: Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của APRI

Tác giả	Dân số nghiên cứu (n)	Mức độ XHG	Giá trị ngưỡng của APRI	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	PPV %	NPV %
Lieber SC (2006) [76]	Viêm gan rượu (525)	≥ F2	0,5	13,2	77,6	21,2	78,9
		F4	1,0	16,9	86,4	76,7	63,0
	Viêm gan rượu + vi-rút viêm gan C (133)	≥ F2	0,5	35,6	29,7	70,0	64,7
Kruger FC [71]	NAFLD (111)	≥ F3	0,98	75	86	54	93
Wang H (2013) [120]	VGM do vi-rút viêm gan B (236)	≥ F2	0,5	59	78	59	70
		≥ F3	1,0	63	72	28	94
Xu XY (2014) [125]	VGM do vi-rút viêm gan B, 6 nghiên cứu	F4	1,0	62	75		
Lin ZH (2011) [77]	VGM do vi-rút viêm gan C (8.739)	≥ F2	0,7	77	72		
		≥ F3	1,0	61	64		
		F4	1	76	72		
Chúng tôi	VGM do vi-rút viêm gan B,C, rượu, NASH	≥ F2	0,569	50,9	83,3	71,1	67,9
		≥ F3	1,163	40,0	96,6	80,0	82,7

Khi chúng tôi sử dụng giá trị ngưỡng 0,5 đối với xơ hóa đáng kể và 1,0 đối với xơ hóa nặng (bảng 3.18): AUROC, độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV thay đổi không nhiều. Như vậy để tiện sử dụng trong thực hành lâm sàng, chúng ta nên sử dụng giá trị ngưỡng của APRI trong đánh giá xơ hóa đáng kể là 0,5 và nặng là 1,0; phù hợp với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới.

4.3.2. Các giá trị của kỹ thuật ARFI

Hơn 10-15 năm qua, các nhóm nghiên cứu khác nhau trên thế giới đã có nỗ lực lớn để xác định vai trò và độ tin cậy của các phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập đặc biệt là các phương tiện đo độ cứng gan nhằm thay thế một phần sinh thiết gan. Mặc dù có một số nhược điểm như không thể xác định nguyên nhân, độ hoạt động, mức độ nhiễm mỡ..., nhưng các phương pháp không xâm nhập đã cho thấy có những ưu thế so với sinh thiết gan và đáng tin cậy trong đánh giá XHG như kỹ thuật TE, kỹ thuật ARFI, SSI.

Khi so sánh kỹ thuật TE và kỹ thuật ARFI trong đánh giá XHG, nghiên cứu phân tích tổng hợp của Bota S (2013) bao gồm 13 nghiên cứu với 1.163 bệnh nhân cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của 2 kỹ thuật này tương tự nhau, nhưng tỷ lệ số đo đáng tin cậy của kỹ thuật ARFI cao hơn kỹ thuật TE [20].

4.3.2.1. Độ chính xác

Các nghiên cứu phân tích tổng hợp về giá trị của kỹ thuật ARFI và các nghiên cứu trong 2 năm nay cho kết quả khá tương tự nhau (bảng 4.7). Có 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp về giá trị của kỹ thuật ARFI trong đánh giá XHG đối với bệnh gan mạn. Nghiên cứu của Friedrich-Rust M (2012) [55] bao gồm các bài báo cho đến tháng 10/2010 và nghiên cứu của Nierhoff J (2013) [90] bao gồm các dữ liệu từ 2007 đến 1/2012. AUROC trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng của 2 nghiên cứu này không khác biệt nhiều 0,84 và 0,89

(Nierhoff J) và 0,87 và 0,91 (Friedrich-Rust M) và cũng khá tương tự với hầu hết các nghiên cứu gần đây vào năm 2013 và 2014 (bảng 4.7).

Bảng 4.7: Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV và AUROC của kỹ thuật ARFI

Tác giả	Dân số nghiên cứu (n)	Mức độ XHG	Giá trị ngưỡng SWV	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	PPV %	NPV %	AUROC
Friedrich-Rust M (2012) [55]	phân tích tổng hợp (518)	≥F2	1,34	79	85	91	66	0,87
		≥F3	1,55	86	86	82	89	0,91
Nierhoff J (2013) [90]	phân tích tổng hợp (3.951)	≥F2	1,35	*	*	*	*	0,84
		≥F3	1,61	*	*	*	*	0,89
Yap WW 2013 [127]	Vi-rút, rượu, NAFLD...(70)	≥F2	1,34	68	66	74	59	*
		≥F3	1,55	95	86	74	98	*
Chung HJ 2013 [38]	Vi-rút, rượu, NAFLD...(74)	≥F2	1,19	78,9	58,8	86,5	45,5	0,715
		≥F3	*	*	*	*	*	*
Goertz SR (2013) [60]	Vi-rút, rượu, tự miễn...(153)	≥F2	1,25	89,8	61,7	82,2	75,5	0,807
		≥F3	1,72	82,5	79,6	76,7	84,8	0,862
Cassinotto C 2014 [28]	Vi-rút, rượu, NAFLD...(349)	≥F2	1,38	72	81	85	65	0,81
		≥F3	1,5	79	81	74	85	0,89
Chúng tôi	Vi-rút, rượu, NAFLD (108)	≥F2	1,29	79,3	89,4	85,7	84,3	0,86
		≥F3	1,36	96,7	86,5	70,7	98,7	0,93

* Không có số liệu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, AUROC trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể là 0,86 tương tự với đa số các nghiên cứu trong bảng 4.8, nhưng cao hơn (0,93) trong chẩn đoán xơ hóa nặng. Tuy nhiên, đối với nghiên cứu của Chung HJ

(2013) [38], AUROC thấp hơn trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể (0,715), nghiên cứu này không đánh giá AUROC đối với xơ hóa nặng. Nghiên cứu của Chung HJ là một nghiên cứu hồi cứu, có một số hạn chế như có thể bị sai số trong chọn bệnh, thông tin và quan trọng là khoảng thời gian từ khi sinh thiết gan cho đến khi đo SWV kéo dài đến 6 tháng, trong khi khoảng thời gian này là 2 tuần trong nghiên cứu của chúng tôi và của Cassinotto C 2014 [28]. Một phương pháp chẩn đoán được xem là khá tốt khi AUROC $\geq 0,7$, được xem là tốt nếu AUROC từ 0,8 đến $< 0,9$ và rất tốt khi AUROC $\geq 0,9$. Theo sự phân loại này, chúng tôi nhận thấy kỹ thuật ARFI là một phương pháp chẩn đoán mức độ xơ hóa đáng kể tốt và rất tốt đối với xơ hóa nặng.

Với các kết quả nghiên cứu từ trước cho đến nay, kỹ thuật ARFI đã cho thấy có độ chính xác tốt trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng ở bệnh nhân bị bệnh gan mạn do nhiều nguyên nhân.

4.3.2.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV

Bảng 4.7 cho thấy: 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp [55], [90] có giá trị ngưỡng của SWV đối với xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng gần tương tự nhau và đều cao hơn các giá trị ngưỡng của chúng tôi. Tuy nhiên, ngưỡng SWV của chúng tôi trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể tương đồng với nghiên cứu gần đây của Goertz SR (2013) [60] và cao hơn so với của Chung HJ (2013) [38]. Ngưỡng SWV để chẩn đoán xơ hóa nặng của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả nước ngoài. Sự khác biệt này có thể do tỷ lệ XƠ GAN trong dân số nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu còn tùy thuộc vào một số yếu tố như các đặc điểm dân số nghiên cứu (như BMI, chủng tộc...), tiêu chuẩn chọn bệnh, tỷ lệ các giai đoạn xơ hóa, khoảng thời gian từ sinh thiết gan cho đến khi thực hiện kỹ thuật ARFI. Đa số các nghiên cứu ở nước ngoài là hồi cứu hay có khoảng thời gian giữa sinh thiết gan và đo kỹ thuật ARFI rất dài, thường từ vài

tháng cho đến cả năm [52], [129], trong khi khoảng thời gian này trong nghiên cứu của chúng tôi tối đa là 2 tuần, đa số trong vòng 1-3 ngày.

Độ nhạy, độ đặc hiệu và NPV của kỹ thuật ARFI trong nghiên cứu của chúng tôi đều trên 85%, cao hơn so với các tác giả khác, đặc biệt có độ đặc hiệu và NPV trong chẩn đoán xơ hóa nặng rất cao. Do đó, kỹ thuật này có giá trị cao giúp chẩn đoán loại trừ xơ hóa đáng kể và đặc biệt là xơ hóa nặng.

Hiện có 3 cơ sở y tế ở nước ta được trang bị kỹ thuật ARFI, nhưng sử dụng giá trị ngưỡng của SWV cho các mức độ XHG không giống nhau (bảng 4.8).

Bảng 4.8: Giá trị ngưỡng của vận tốc sóng biến dạng

	Giá trị ngưỡng của SWV (m/s)			
	$\geq F1$	$\geq F2$	$\geq F3$	F4
TT Y khoa Medic Huế BV Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh	1,23	1,34	1,55	1,86
TT Y khoa Medic TP Hồ Chí Minh	1,16	1,25	1,32	1,56
Chúng tôi	1,18	1,29	1,38	1,77
Friedrich-Rust M (2012) [55]		1,34	1,55	1,80
Nierhoff J (2013) [90]		1,35	1,61	1,87
Cassinotto C (2014) [28]	1,35	1,38	1,5	1,61

Trung tâm Y khoa Medic Huế và Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh sử dụng giá trị ngưỡng được hãng Siemens đề nghị từ kết quả của nhiều nghiên cứu trước năm 2011. Trung tâm Y khoa Medic thành phố Hồ Chí Minh sử dụng giá trị ngưỡng suy ra từ công thức hồi quy tuyến tính kết quả đo

giữa kỹ thuật ARFI và kỹ thuật TE, khi tác giả nghiên cứu trên 544 bệnh nhân có bệnh gan mạn, không đối chiếu với sinh thiết gan [72].

Cho đến nay chỉ có 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp năm 2012 và 2013 về giá trị của kỹ thuật ARFI trong đánh giá XHG của bệnh gan mạn. Nghiên cứu của Friedrich-Rust M (2012) [55] bao gồm 349 nghiên cứu cho đến tháng 10 năm 2010, nhưng chỉ có 8 nghiên cứu đạt tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu với tổng số 518 bệnh nhân, trong đó nhóm bệnh gan mạn do vi-rút viêm gan C là 380 bệnh nhân. Nghiên cứu của Nierhoff J (2013) bao gồm 36 nghiên cứu với 3.951 bệnh nhân được chọn ra từ 637 nghiên cứu từ năm 2007 đến tháng 2 năm 2012 [90]. Khi so sánh với 2 nghiên cứu này, giá trị ngưỡng cho $\geq F2$ và $\geq F3$ trong nghiên cứu của chúng tôi đều thấp hơn và cũng thấp hơn so với nghiên cứu gần đây của Cassinotto C (2014) trên 349 bệnh nhân [28]. Tuy nhiên, giá trị ngưỡng của $\geq F1$, $\geq F2$ và $\geq F3$ của chúng tôi gần tương tự với nghiên cứu của Trung tâm Y khoa Medic thành phố Hồ Chí Minh. Tuy nhiên, hạn chế của nghiên cứu trung tâm này là không dựa vào tiêu chuẩn vàng GPB. Đối với F4, giá trị tham chiếu của chúng tôi cao hơn so với của Trung tâm Y khoa Medic thành phố Hồ Chí Minh và Cassinotto C (2014) [28], nhưng thấp hơn so với 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp. Do số lượng bệnh nhân bị F4 của chúng tôi chỉ 11 trường hợp, vì vậy giá trị ngưỡng của F4 trong nghiên cứu này chỉ có giá trị tham khảo. Như vậy, phải chăng giá trị ngưỡng SWV của các mức độ XHG đối với người Việt Nam thấp hơn so với người nước ngoài như kết quả của 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp.

Cho đến nay, chúng ta vẫn chưa có đồng thuận về các giá trị ngưỡng của SWV đo bằng kỹ thuật ARFI cho các mức độ XHG như đối với kỹ thuật TE, có lẽ chúng ta phải chờ thêm một thời gian nữa từ các nghiên cứu phân tích tổng hợp mới bao gồm các nghiên cứu trong những năm gần đây.

Khi so sánh độ chính xác của kỹ thuật ARFI với APRI, chúng tôi nhận thấy AUROC của kỹ thuật ARFI đều cao hơn có ý nghĩa so với APRI trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể (0,86 so với 0,7) và xơ hóa nặng (0,93 so với 0,64). Kết quả của Li SM (2014) khi so sánh giá trị của APRI và kỹ thuật ARFI trên bệnh nhân VGM do vi-rút viêm gan C cũng cho thấy AUROC của kỹ thuật ARFI cao hơn có ý nghĩa so với APRI trong đánh giá xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng: AUROC của kỹ thuật ARFI và APRI trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể lần lượt là 0,775; 0,721 và trong chẩn đoán xơ hóa nặng là 0,901; 0,787 [74].

4.3.3. Các giá trị của sự phối hợp kỹ thuật ARFI và APRI

Mỗi phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập đều có một số hạn chế nhất định. Do đó nhằm cải thiện giá trị chẩn đoán, một số nghiên cứu trên thế giới đã phối hợp 2 phương pháp không xâm nhập để đánh giá XHG. Cho đến nay, chỉ có vài nghiên cứu về phối hợp 2 phương pháp không xâm nhập trong đánh giá XHG. Tuy nhiên một số hướng dẫn thực hành như của Hiệp hội Bệnh gan Châu Âu năm 2013 đối với NAFLD đã khuyến cáo phối hợp điểm xơ hóa NAFLD và kỹ thuật TE với máy Fibroscan nhằm hạn chế sinh thiết gan [81].

Khi phối hợp 2 phương pháp với mong muốn sẽ cho kết quả tốt hơn. Tuy nhiên, kết quả của một số nghiên cứu cho thấy khi phối hợp 2 phương pháp chỉ có thể tăng một vài giá trị thậm chí có thể giảm một vài giá trị so với các phương pháp khi chưa phối hợp.

Khi phối hợp kỹ thuật TE với kỹ thuật ARFI trong nghiên cứu của tác giả Sporea I (2011) làm tăng độ đặc hiệu, PPV nhưng làm giảm độ chính xác và độ nhạy [114] hay nghiên cứu của Crespo G (2012) lại cho thấy tăng PPV, NPV khi phối hợp ELF (The Enhanced Liver Fibrosis) với kỹ thuật TE hay kỹ thuật ARFI đối với xơ hóa đáng kể và xơ gan [40]. Trong khi đó nghiên cứu của Sebastiani G (2009) cho thấy ‘SAFE biopsy’ (phối hợp APRI với Fibrotest) làm tăng

AUROC so với APRI trong xơ hóa đáng kể và xơ gan [109] hay của Crisan D và cs (2012) cho thấy kết hợp APRI hay FIB-4 với Fibrometer làm tăng AUROC đối với xơ hóa đáng kể (từ 69,07 lên 82,27% với APRI, $p = 0,001$ và từ 57,74 lên 81,33%, $p = 0,001$ với FIB-4) [41].

Để đánh giá giá trị của của một xét nghiệm, chúng ta cần có độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV và AUROC... Có 2 loại xét nghiệm, một loại dùng để tầm soát bệnh (screening test) và loại còn lại dùng để xác định bệnh (confirmatory test). Xét nghiệm dùng để tầm soát bệnh cần độ nhạy cao tức là chấp nhận dương giả, để không bỏ sót bệnh. Trong khi xét nghiệm dùng để xác định bệnh cần độ đặc hiệu cao, tức là tỷ lệ âm thật cao để giảm tối đa dương giả. Độ nhạy và độ đặc hiệu thường tỷ lệ nghịch với nhau, xét nghiệm có độ nhạy càng cao thì độ đặc hiệu càng thấp và ngược lại. Giá trị AUROC giúp chúng ta so sánh độ chính xác giữa các xét nghiệm và khi $AUROC \geq 0,7$, xét nghiệm được phép sử dụng trên lâm sàng, AUROC phụ thuộc nhiều vào độ nhạy và độ đặc hiệu. Tuy nhiên, các bác sĩ lại cần các giá trị dự đoán hơn các giá trị nêu trên trong thực hành lâm sàng. Một bệnh nhân khi có kết quả xét nghiệm dương tính, chúng ta cần biết khả năng bệnh nhân này bị bệnh là bao nhiêu phần trăm (PPV) và nếu kết quả là âm tính thì khả năng bệnh nhân này không bị bệnh là bao nhiêu phần trăm (NPV).

Phối hợp 2 phương pháp trong nghiên cứu của chúng tôi nhằm tăng khả năng xác định mức độ XHG (tăng độ đặc hiệu) và giúp cho các bác sĩ dự đoán chính xác hơn mức độ XHG (tăng các giá trị dự đoán: PPV và/ hoặc NPV) của bệnh nhân VGM để quyết định điều trị, đánh giá tiên lượng và theo dõi điều trị.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, phối hợp APRI và kỹ thuật ARFI làm tăng độ đặc hiệu và PPV so với kỹ thuật ARFI và APRI đơn thuần; AUROC, độ nhạy và NPV không khác biệt so với APRI nhưng giảm so với kỹ

thuật ARFI. Độ đặc hiệu rất cao khi phối hợp 2 phương pháp trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể (100%) và xơ hóa nặng (98,9%), tăng hơn so với kỹ thuật ARFI (89,3% đối với xơ hóa đáng kể và 86,5% đối với xơ hóa nặng) và APRI (83,3% đối với xơ hóa đáng kể và 96,9% đối với xơ hóa nặng), do vậy giảm độ nhạy khi phối hợp là hợp lý. Ngoài ra, phối hợp 2 phương pháp còn làm tăng PPV (100% đối với xơ hóa đáng kể và 92,3% đối với xơ hóa nặng) so với kỹ thuật ARFI (85,7% đối với xơ hóa đáng kể và 70,7% đối với xơ hóa nặng) và với APRI (71,1% đối với xơ hóa đáng kể và 80% đối với xơ hóa nặng) trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và nặng. Với kết quả tăng độ đặc hiệu và PPV, phối hợp 2 phương pháp giúp xác định và dự đoán mức độ xơ hóa đáng kể và nặng tốt hơn so với kỹ thuật ARFI hay APRI đơn độc trên bệnh nhân bị VGM. Tuy nhiên, phối hợp 2 phương pháp ngoài giảm độ nhạy còn giảm AUROC cho cả 2 mức độ XHG so với kỹ thuật ARFI. Đối với xơ hóa đáng kể, phối hợp 2 phương pháp có AUROC (0,73) khá tốt, tăng hơn so với AUROC của APRI (0,7), nhưng thấp hơn so với AUROC của kỹ thuật ARFI (0,86). Đối với xơ hóa nặng, AUROC của phối hợp 2 phương pháp tương tự AUROC của APRI (0,7), nhưng thấp hơn so với AUROC của kỹ thuật ARFI (0,93). Với AUROC $\geq 0,7$, phối hợp 2 phương pháp vẫn có giá trị áp dụng trong thực hành lâm sàng.

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Crisan D (2012): khi phối hợp kỹ thuật TE với APRI làm tăng độ đặc hiệu lên 100% và PPV lên 100% đối với xơ hóa đáng kể [41]. Khi phối hợp kỹ thuật ARFI với kỹ thuật TE trong nghiên cứu của Sporea I và cs (2012) cũng cho kết quả tương tự: tăng PPV (90,9% lên 93,3%) và độ đặc hiệu (71,1% lên 93,3%) đối với xơ hóa đáng kể; tăng PPV (68% lên 84,9%) và tăng độ đặc hiệu (83,3% lên 94,4%) đối với xơ gan; nhưng giảm độ chính xác (0,827 xuống 0,68), giảm độ nhạy (86,1% xuống 60,5%) và NPV (60,3% xuống 41,1%) đối với xơ hóa đáng kể [114].

Nghiên cứu khác của Crespo G và cs (2012) khi phối hợp kỹ thuật ARFI với ELF cũng làm tăng PPV, NPV đối với xơ hóa đáng kể [40].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu mức độ xơ hóa gan ở 119 bệnh nhân bị viêm gan mạn do vi-rút viêm gan B,C, rượu và NASH bằng kỹ thuật ARFI, APRI và sự phối hợp 2 phương pháp có đối chiếu với sinh thiết gan, chúng tôi có các kết luận sau đây:

1. Khảo sát vận tốc sóng biến dạng đo bằng kỹ thuật ARFI, APRI và mối tương quan với giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir

- Vận tốc trung bình sóng biến dạng là $1,41 \pm 0,54$ (0,8-3,43 m/s); APRI trung bình là $0,59 \pm 0,51$ (0,11-3,23). Vận tốc sóng biến dạng tương ứng với giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir ở F0, F1, F2, F3, F4 lần lượt là $1,1 \pm 0,09$; $1,15 \pm 0,24$; $1,38 \pm 0,42$; $1,74 \pm 0,47$ và $2,29 \pm 0,50$. APRI tương ứng với giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir ở F0, F1, F2, F3, F4 lần lượt là $0,37 \pm 0,11$; $0,43 \pm 0,28$; $0,61 \pm 0,40$; $0,78 \pm 0,77$ và $1,19 \pm 0,74$. Trung bình của vận tốc sóng biến dạng và APRI giữa các giai đoạn xơ hóa gan khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$).
- Vận tốc sóng biến dạng có tương quan thuận với giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir ($p < 0,0001$)
- APRI có mối tương quan thuận với vận tốc sóng biến dạng và với giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir ($p < 0,0001$).

2. Độ nhạy, độ đặc hiệu, các giá trị dự đoán và độ chính xác của APRI, kỹ thuật ARFI và sự phối hợp 2 phương pháp này trong chẩn đoán xơ hóa gan

2.1. Các giá trị của APRI

- APRI có độ chính xác khá tốt trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và nặng với AUROC đều 0,7.
- Đối với xơ hóa đáng kể: với giá trị ngưỡng 0,569, APRI có độ nhạy 50,9%, độ đặc hiệu 88,3%, PPV 71,1% và NPV 67,9%; đối với xơ hóa nặng với giá trị ngưỡng 1,163, APRI có độ nhạy 40%, độ đặc hiệu 96,6%, PPV 80% và NPV 82,7%. APRI có độ đặc hiệu cao trong cả 2 mức độ xơ

hóa, đặc biệt PPV và NPV cao đối với xơ hóa nặng, do đó giúp loại trừ và xác định xơ hóa nặng.

2.2. Các giá trị của kỹ thuật ARFI

- Kỹ thuật ARFI có độ chính xác tốt đối với xơ hóa đáng kể với AUROC là 0,86 và rất tốt đối với xơ hóa nặng với AUROC là 0,93.
- Đối với xơ hóa đáng kể: giá trị ngưỡng của SWV là 1,29 m/s, có độ nhạy 79,3%, độ đặc hiệu 89,4%, PPV 85,7% và NPV 84,3%; đối với xơ hóa nặng: giá trị ngưỡng của SWV là 1,36 m/s có độ nhạy 96,67 %, độ đặc hiệu 86,52%, PPV 70,7% và NPV 98,7%. Kỹ thuật này có độ đặc hiệu và NPV cao trong cả 2 mức độ xơ hóa gan, do đó giúp xác định và loại trừ tốt xơ hóa đáng kể và rất tốt đối với xơ hóa nặng.
- Giá trị ngưỡng của SWV là: 1,18m/s cho \geq F1, 1,29 m/s cho \geq F2, 1,38 m/s cho \geq F3 và giá trị tham khảo cho F4 là 1,77 m/s.

2.3. Các giá trị của sự phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI

- Phối hợp 2 phương pháp làm tăng độ đặc hiệu lên 100% đối với xơ hóa đáng kể và 98,9% đối với xơ hóa nặng; tăng PPV lên 100% đối với xơ hóa đáng kể và 92,3% đối với xơ hóa nặng so với kỹ thuật ARFI và APRI. Do đó, phối hợp 2 phương pháp giúp xác định và dự đoán xơ hóa đáng kể và nặng tốt hơn so với kỹ thuật ARFI hay APRI.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu đã nêu ở trên, chúng tôi có kiến nghị sau:

- Bệnh nhân bị viêm gan mạn nên được đánh giá mức độ xơ hóa gan một cách thường qui bằng kỹ thuật ARFI, APRI và phối hợp 2 phương pháp này để có thể xác định có hay không có xơ hóa gan đáng kể và nặng, từ đó có quyết định điều trị kịp thời và hợp lý.
- Khi có sự tương đồng giữa 2 phương pháp này ở mức độ xơ hóa đáng kể và nặng, bệnh nhân không cần sinh thiết gan.
- Về giá trị ngưỡng của APRI nên sử dụng 0,5 đối với xơ hóa đáng kể và 1,0 đối với xơ hóa nặng để tiện áp dụng trong thực hành lâm sàng.
- Chúng tôi mong muốn có những nghiên cứu có qui mô lớn hơn nhằm xác định chính xác các giá trị tham chiếu của kỹ thuật ARFI và đánh giá chính xác hơn vai trò của sự phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa gan đối với viêm gan mạn ở người Việt Nam.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ

1. Trần Thị Khánh Tường, (2012), ‘Đánh giá giá trị của APRI và FIB-4 trong dự đoán xơ gan’, Y học thành phố Hồ Chí Minh, 6 (11), tr. 12-16.
2. Trần Thị Khánh Tường, Hoàng Trọng Thắng (2013), ‘Đánh giá ban đầu giá trị của kỹ thuật ghi hình xung lực xạ âm trong dự đoán xơ hóa gan trên bệnh nhân bị bệnh gan mạn’, Y học thành phố Hồ Chí Minh, phụ bản số 7 (3), tr. 159-165.
3. Trần Thị Khánh Tường, Võ Thị Xuân Hạnh, Hoàng Trọng Thắng (2014), ‘Đánh giá vai trò của kỹ thuật ghi hình xung lực xạ âm trong dự đoán giai đoạn xơ hóa gan trên bệnh nhân bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu’, Tạp chí Y Dược học, 22+23, tr. 57-63.
4. Trần Thị Khánh Tường, Hoàng Trọng Thắng (2015), “Đánh giá xơ hóa gan bằng kỹ thuật ghi hình xung lực xạ âm và chỉ số tỷ lệ aspartate aminotransferase trên tiểu cầu trong bệnh gan mạn”, Tạp chí Y Dược học, 25, tr.58-70.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Trần Xuân Chương (2015), "Chẩn đoán và điều trị Viêm gan virus C", *Nhà xuất bản Y học Hà nội*, tr. 18-23.
2. Thái Thị Thùy Linh (2013), "Nghiên cứu chỉ số APRI ở bệnh nhân viêm gan mạn do vi rút viêm gan B", Luận văn thạc sĩ của bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược Huế .
3. Phạm Văn Linh, Trần Thị Minh Diễm và cs (2005) "Khảo sát tình hình nhiễm, nguy cơ lây truyền virus viêm gan B và C tại tỉnh Thừa Thiên Huế và đề xuất biện pháp dự phòng lây nhiễm cho cộng đồng", Đề tài nghiên cứu khoa học cấp tỉnh, Trường Đại học Y Khoa Huế.
4. Phạm Văn Linh, Trần Thị Minh Diễm, Trần Đình Hậu, Ngô Việt Lộc (2006) "Nghiên cứu tình hình nhiễm virus viêm gan B tỉnh Thừa Thiên Huế", *Y học Thực hành*, 3(536), Bộ Y tế, tr. 82-85.
5. Cao Ngọc Nga, Phạm Thị Lệ Hoa, Nguyễn Đỗ Nguyên (2003) "Nhiễm virus viêm gan B ở người đi chủng ngừa tại Thành phố Hồ Chí Minh năm 2001-2002", *Tạp chí Y học Thực hành*, 2 (442+443), tr. 111-113.
6. Nguyễn Phương, Lê Thanh Lý (2010) "Nghiên cứu sơ bộ giá trị của chỉ số tỷ lệ AST- tiểu cầu cải tiến trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan của bệnh lý chủ mô gan mạn tính", *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 14(2), tr. 474-478.
7. Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Thị Vân Hồng (2012) "Nghiên cứu chỉ số Fibrotest trong đánh giá mức độ xơ hóa của gan ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính", *Tạp chí Gan Mật Việt Nam*, 25, tr. 46.
8. Nguyễn Phước Bảo Quân, Lê Lộc, Trần Chí Thành, Ngô Xuân Lan (2012) "Khảo sát giá trị vận tốc sóng biến dạng trong mô gan bệnh lý mạn tính qua kỹ thuật xung áp lực nén siêu âm", *Tạp chí Gan Mật Việt Nam*, 21, tr. 57-62.
9. Ngô Thị Thanh Quýt, Nguyễn Phương, Lê Thành Lý, Bùi Hữu Hoàng (2010) "Chẩn đoán mức độ xơ hóa gan bằng phương pháp đo độ đàn hồi gan trên bệnh nhân bệnh gan mạn", *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 14 (phụ bản số 1, chuyên đề nội khoa), tr. 161-166.

10. Hoàng Trọng Thăng (2006), "Viêm gan mạn tính", *Bệnh học tiêu hóa gan mật*, Nhà xuất bản Y học Hà nội, tr 282-297.
11. Ngô Anh Thế, Nguyễn Ngọc Phúc, Bùi Vũ Huy (2014) "Giá trị của Fibroscan trong đánh giá mức độ xơ hóa gan trên bệnh nhân viêm gan vi-rút C mạn tính ", *Truyền nhiễm Việt Nam*, Số đặc biệt, tr. 12-13.
12. Lê Trung Thi và cs (2011), "Tương quan giữa tốc độ sóng biến dạng của siêu âm Acuson S2000 với các xét nghiệm xâm lấn thường dùng", *Kỷ yếu Hội nghị Khoa học bệnh viện An Giang*, số tháng 10, tr.228-232.
13. Lâm Hoàng Cát Tiên (2005), "Khảo sát giá trị của phương pháp chẩn đoán không xâm lấn trong xơ gan còn bù", Luận văn bác sĩ nội trú Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.
14. Nguyễn Đức Toàn, Trần Văn Hợp, Trần Ngọc Ánh (2009) "Nghiên cứu chỉ số Fibroscan trong bệnh viêm gan mạn", *Tạp chí Gan Mật Việt Nam*, 7, tr.5-11.
15. Nguyễn Văn Tuấn (2008) "Ước tính cỡ mẫu", *Y học Thực chứng*, Nhà xuất bản y học, tr. 93-95.

TIẾNG ANH

16. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, et al (2007), "How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences?", *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22:788-793.
17. Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, et al (2006), "The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women.", *Obes Surg*, 16:1351.
18. Bellentani, S., Tiribelli, C., Saccoccio, G. (1994), "Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study", *Hepatology*, 20 (6):1442-1449.
19. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al (2013), "The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data", *J Hepatol*, 58 (3):593-608.
20. Bota S, Herkner H, Sporea I (2013), "Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis", *Liver Int*, 33 (8):1138-1147.

21. Bota S, Sporea I, Sirli R, et al (2014), "Factors associated with the impossibility to obtain reliable liver stiffness measurements by means of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography--analysis of a cohort of 1,031 subjects.", *Eur J Radiol*, 83 (2):268-272.
22. Bota S, Sporea I, Şirli R, et al (2011), "Factors that influence the correlation of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography with liver fibrosis ", *Medical Ultrasonography*, 13 (2):135-140.
23. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S (2001), "Liver biopsy", *The New England journal of medicine*, 344 (7):495-500.
24. Bruix J, Sherman M (2011), "Management of hepatocellular carcinoma: an update", *Hepatology*, 53 (3):1020-1022.
25. Brunt EM (2004), "Nonalcoholic steatohepatitis", *Seminars in liver disease*, 24:3-20.
26. Brunt EM, Tiniakos DG (2010), "Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease", *World J Gastroenterol*, 16 (42):5286-5296.
27. Cales P, Oberti F, Michalak S, et al (2005), "A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis", *Hepatology*, 42 (6):1373-1381.
28. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, et al (2014), "Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: Comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan", *Journal of hepatology*, 61j:550-557.
29. Castéra L (2009), "Acoustic radiation force impulse imaging: a new technology for the noninvasive assessment of liver fibrosis?", *J Gastrointestin Liver Dis*, 18:411-412.
30. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, et al (2010), "Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations ", *Hepatology*, 51 (3):828-835.
31. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al (2005), "Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C", *Gastroenterology*, 128 (2):343-350.

32. Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusso D, et al (1996), "Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site", *Am J Gastroenterol*, 91 (7):1318-1321.
33. CDC. Summary Health Statistics for U.S. Adults: 2010. Table 8. 2012; Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_252.pdf.
34. Chalasani N, Younossi Z, et al (2012), "The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association", *Hepatology*, 55 (6):2005-2023.
35. Cholongitas E, Senzolo M, Standish R, et al (2006), "A systematic review of the quality of liver biopsy specimens", *American journal of clinical pathology*, 125 (5):710-721.
36. Chon YE, Choi EH, Song K J, et al (2012), "Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis", *PLoS One*, 7 (9):e44930.
37. Chou R, Wasson N (2013), "Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review", *Ann Intern Med*, 158 (11):807-820.
38. Chung JH, Ahn HS, Kim SG, et al (2013), "The usefulness of transient elastography, acoustic-radiation-force impulse elastography, and real-time elastography for the evaluation of liver fibrosis", *Clin Mol Hepatol*, 19 (2):156-164.
39. Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A (2012), "Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis", *J Gastroenterol*, 47 (4):461-469.
40. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, et al (2012), "ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study", *Journal of hepatology*, 57 (2):281-287.
41. Crisan D, Radu C, Lupsor M (2012), "Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assessment in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients", *Hepatitis monthly*, 12 (3):177-184.

42. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, et al (2013), "Acoustic radiation force impulse of the liver", *World J Gastroenterol*, 19 (30):4841-4849.
43. Davies G, Koenen M (2011), "Acoustic radiation force impulse elastography in distinguishing hepatic haemangiomas from metastases: preliminary observations", *Br J Radiol*, 84 (1006):939-943.
44. Don CR, Stephen HC, Zachary DG, et al (2009), "AASLD Position paper: Liver biopsy", *Hepatology*, 49 (3).
45. Ebinuma H, Saito H, Komuta M, et al (2011), "Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan(®)", *J Gastroenterol*, 46 (10):1238-1248.
46. European Association for the Study of the Liver (2012), "EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection", *J Hepatol*, 57 (1):167-185.
47. European Association for the Study of the Liver (2012), "EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease", *Journal of Hepatology*, 57 (57j):399-420.
48. European Association for the Study of the Liver (2014), "EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection", *Hepatology*, 60j:392-420.
49. Fabbrini, E., Sullivan, S., Klein, S. (2010), "Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications", *Hepatology*, 51 (2):679-689.
50. Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. (2013), "NAFLD in Asia--as common and important as in the West.", *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10 (5):307-318.
51. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C (2012), "Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study", *Hepatology*, 56 (6):2125-2133.
52. Fierbinteanu Braticsevici C, Sporea I, Panaitescu E, et al (2013), "Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease", *Ultrasound in medicine & biology*, 39 (11):1942-1950.

53. Friedman SL (2000), "Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury", *J Biol Chem*, 275 (4):2247-2250.
54. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al (2008), "Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis", *Gastroenterology*, 134 (4):960-974.
55. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al (2012), "Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis", *Journal of viral hepatitis*, 19 (2):e212-219.
56. Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, et al (2012), "Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD", *Eur J Radiol*, 81 (3):325-331.
57. Friedrich-Rust, M., Buggisch, P., de Knegt, R. J. (2013), "Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B", *Journal of viral hepatitis*, 20 (4):240-247.
58. Frulio N, Trillaud H, et al (2013), "Ultrasound elastography in liver", *Diagnostic and interventional imaging*, 94 (5):515-534.
59. Gherlan GS, Calistru PI, Voinea C, et al (2014), "The intra-observer variability of acoustic radiation force impulse (ARFI) – implications for the use of the method in monitoring chronic liver diseases", *Revista Română de Boli Infectioase*, XVII (3):140-146.
60. Goertz RS, Sturm J, Pfeifer L, et al (2013), "ARFI cut-off values and significance of standard deviation for liver fibrosis staging in patients with chronic liver disease", *Ann Hepatol*, 12 (6):935-941.
61. Guzelbulut F, Sezikli M, Akkan-Cetinkaya Z, et al (2012), "AST-platelet ratio index in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B", *Turk J Gastroenterol*, 23 (4):353-358.
62. Guzman-Aroca F, Reus M, Berna-Serna JD (2011), "Reproducibility of shear wave velocity measurements by acoustic radiation force impulse imaging of the liver: a study in healthy volunteers", *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 30 (7):975-979.

63. Hopper KD, Abendroth CS, Sturtz KW, Matthews YL (1993), "Blinded comparison of biopsy needles and automated devices in vitro: 1. Biopsy of diffuse hepatic disease", *AJR Am J Roentgenol*, 161 (6):1293-1297.
64. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, et al (2008), "Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis", *Gastroenterology*, 135 (1):32-40.
65. International Obesity Task Force, World Health Organization – Western Pacific Region (2000), "The Asia-Pacific perspective : redefining obesity and its treatment".
66. Jaffer OS, Lung PF, Bosanac D, et al (2012), "Acoustic radiation force impulse quantification: repeatability of measurements in selected liver segments and influence of age, body mass index and liver capsule-to-box distance", *The British journal of radiology*, 85 (1080):e858-863.
67. Jay HH (2007), "Chronic hepatitis", *Goldman: Cecil Medicine*, 23rd edit, Saunders Elsevier:336-356.
68. Jules LD (2012), "Chronic Hepatitis", *Harrison's Gastroenterology and Hepatology*, 17 th edit: Mc Graw Hill Medical:390-414.
69. Kim JE, Lee JY, Kim YJ, et al (2010), "Acoustic radiation force impulse elastography for chronic liver disease: comparison with ultrasound-based scores of experienced radiologists, Child-Pugh scores and liver function tests", *Ultrasound in medicine & biology*, 36 (10):1637-1643.
70. Kircheis G, Sagir A, Vogt C, et al (2012), "Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for determination of liver stiffness using transient elastography as a reference", *World J Gastroenterol*, 18 (10):1077-1084.
71. Kruger FC, Daniels CR, Kidd M, et al (2011), "APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH", *S Afr Med J*, 101 (7):477-480.
72. Le, L. Comparison of liver stiffness values by Virtual Touch ARFI and Fibroscan TE in Large Sample Study of 554 Cases. 2012; Available from: http://postereng.netkey.at/esr/online_viewing/index.php?module=view_search&task=nu llsearch&searchCongressId=511&Pos=200.

73. Lee SS, Byoun YS, Jeong SH (2012), "Type and cause of liver disease in Korea: single-center experience, 2005-2010", *Clinical and molecular hepatology*, 18 (3):309-315.
74. Li SM, Li GX, Fu DM, et al (2014), "Liver fibrosis evaluation by ARFI and APRI in chronic hepatitis C", *World journal of gastroenterology : WJG*, 20 (28):9528-9533.
75. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al (2012), "Guidelines: Asian-Pacific consensus statement hepatitis B: a 2012 update", *Hepatol Int*.
76. Lieber CS, Weiss DG, Morgan TR (2006), "Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis", *Am J Gastroenterol*, 101 (7):1500-1508.
77. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ (2011), "Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis", *Hepatology*, 53 (3):726-736.
78. Lok AS, McMahon BJ (2009), "AASLD practice guidelines: Chronic Hepatitis B: Update 2009", *Hepatology*, 50 (3):1-36.
79. Luo KX, Lau GK, Piratvisuth T (2012), "Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update", *Hepatology international*, 6:531-561.
80. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H (2009), "Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results", *J Gastrointestin Liver Dis*, 18 (3):303-310.
81. Machado MV, Helena Cortez-Pinto (2013), "Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal", *Journal of Hepatology*, 58:1007-1019.
82. Madhok, R, Tapasvi C, Prasad U (2013), "Acoustic radiation force impulse imaging of the liver: measurement of the normal mean values of the shearing wave velocity in a healthy liver", *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 7 (1):39-42.

83. Maria G, Alessandra M, Gavino F (2011), "Chronic viral hepatitis: The histology report", *Digestive and Liver Disease* 43S:S331-S343.
84. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, et al (1990), "A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy", *Gastroenterology*, 99 (5):1396-1400.
85. Mikako Obika, Hirofumi Noguchi (2012), "Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease", *Experimental Diabetes Research*, 2012:1-12.
86. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (2012), "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report", *Circulation*, 106:3143.
87. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, et al (2009), "Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease", *Hepatology*, 49 (1):97-105.
88. Nguyen D, Talwalkar JA (2011), "Noninvasive assessment of liver fibrosis", *Hepatology*, 53 (6):2107-2110.
89. Nguyen LH (2013), "Systematic review: Asian patients with chronic hepatitis C infection", *Aliment Pharmacol Ther*, 37 (10):921-936.
90. Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E (2013), "The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis", *European radiology*, 23 (11):3040-3053.
91. Nightingale K (2011), "Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review", *Curr Med Imaging Rev*, 7 (4):328-339.
92. Nishikawa, T. Hashimoto, S. Kawabe, N. et al (2014), "Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C", *World journal of gastroenterology: WJG*, 20 (5):1289-1297.
93. O'Shea RS, Srinivasan D, Arthur JM (2010), "Alcoholic Liver Disease", *Hepatology*, 51 (1):307-328.

94. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, et al (2011), "Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease", *J Hepatol*, 55 (3):666-672.
95. Park Y, Kim SU, Park SY, et al (2015), "A Novel Model to Predict Esophageal Varices in Patients with Compensated Cirrhosis Using Acoustic Radiation Force Impulse Elastography", *PLoS One*, 10 (3):e0121009.
96. Parker KJ, Dooley MM, Rubens DJ (2011), "Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective", *Phys Med Biol*, 56 (1):R1-R29.
97. Perez-Gutierrez, O. Z., Hernandez-Rocha, C., Candia-Balboa, R. A. (2013), "Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population", *Annals of hepatology*, 12 (3):416-424.
98. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al (1986), "Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies", *J Hepatol*, 2 (2):165-173.
99. Poordad F, McCone J Jr, Bacon B R, et al (2011), "Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection", *The New England journal of medicine*, 364 (13):1195-1206.
100. Popescu A, Sporea I, Sirli R, et al (2011), "The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects", *Med Ultrason*, 13 (1):33-37.
101. Poynard T, Bedossa P, Opolon P (1997), "Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups", *Lancet* 349:825-832.
102. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al (2007), "Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease", *BMC Gastroenterol*, 7:40.
103. Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. (2000), "Appropriateness of liver biopsy", *Can J Gastroenterol*, 14 (6):543-548.
104. Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, et al (2000), "Fibrosis in Patients with Hepatitis C: Detection and Significance: Detection and Significance", *Semin Liver Dis*, 20 (1).

105. Regev A, Berho M, Jeffers, et al (2002), "Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection", *Am J Gastroenterol*, 97 (10):2614-2618.
106. Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, et al (2011), "Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI)", *Dig Liver Dis*, 43:491-497.
107. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, et al (2008), "Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome", *J Hepatol*, 48 (4):606-613.
108. Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, et al (2005), "Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis", *Hepatology*, 41 (2):257-264.
109. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al (2009), "SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C", *Hepatology*, 49 (6):1821-1827.
110. Singh S, Venkatesh S K, Wang Z, et al (2015), "Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data", *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 13 (3):440-451 e446.
111. Son CY, Kim SU, Han WK (2012), "Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse imaging: a prospective study in healthy living liver and kidney donors", *J Gastroenterol Hepatol*, 27 (1):130-136.
112. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, et al (2012), "Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study". *European journal of radiology*, 81, 12:4112-4118.
113. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, et al (2011), "Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies", *Ultraschall Med*, 32:S46-S52.
114. Sporea I, Şirli R, Popescu A, Bota S (2011), "Is it better to use two elastographic methods for liver fibrosis assessment ?", *World J Gastroenterol*, 17 (33):3824-3829.

115. Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, et al (2010), "Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study", *Liver Int*, 30 (4):538-545.
116. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, et al (2007), "Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis", *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5 (10):1214-1220.
117. The American Association for the Study of Liver Diseases (2014), "Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C".
118. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al (2007), "FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest", *Hepatology*, 46 (1):32-36.
119. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al (2003), "A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C", *Hepatology*, 38:518-526.
120. Wang H, Xue L, Yan R, et al (2013), "Comparison of FIB-4 and APRI in Chinese HBV-infected patients with persistently normal ALT and mildly elevated ALT", *Journal of viral hepatitis*, 20 (4):e3-10.
121. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al (2011), "Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study", *Gastroenterology*, 140:124.
122. Witters P, Freson K, Verslype C, Peerlinck K, et al. (2008), "Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis", *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 27 (11):1017-1029.
123. Wong VW (2013), "Nonalcoholic fatty liver disease in Asia: a story of growth", *J Gastroenterol Hepatol*, 28 (1):18-23.
124. Wong VW, Wong GL, Chim AM, et al (2008), "Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis", *The American journal of gastroenterology*, 103 (7):1682-1688.

125. Xu XY, Kong H, Song RX, et al (2014), “The effectiveness of noninvasive biomarkers to predict hepatitis B-related significant fibrosis and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy”, *PloS one*, 9 (6):e100182.
126. Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, et al (2014), “Significance of liver stiffness measurement by acoustic radiation force impulse (ARFI) among hepatitis C patients”, *J Med Virol*, 86 (2):241-247.
127. Yap WW, Kirke R, Yoshida EM (2013), “Non-invasive assessment of liver fibrosis using ARFI with pathological correlation, a prospective study”, *Ann Hepatol*, 12 (4):608-615.
128. Yilmaz Y , Yonal O, Kurt R (2011), “Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease”, *Hepatitis monthly*, 11 (2):103-107.
129. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al (2010), “Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography”, *Radiology*, 256 (2):640-647.
130. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M (2011), “Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008”, *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9 (6):524-530.

PHỤ LỤC

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Mã số :

1. Phần hành chính

Họ và tên : tuổi : giới :

Nghề nghiệp :

Địa chỉ :

Ngày vào viện : Số nhập viện :

Ngày xuất viện : Số giờ xuất viện sau sinh thiết:

Chẩn đoán : VGM do HBV , HCV , rượu , NASH

Bệnh khác đi kèm :

2. Lý do khám bệnh :

3. Tiền sử bản thân : uống rượu nhiều , nhiễm HBV , HCV , men gan tăng

RLMM , ĐTĐ , bệnh khác:

4. Tiền sử gia đình :

5. Triệu chứng lâm sàng:

5.1. Triệu chứng cơ năng :

- Mệt mỏi có không

- Đau HS P hay thượng vị âm ỉ : có không

- Buồn nôn/nôn ói: có không

- Chán ăn: có không

- Đầy bụng, khó tiêu: có không

- Vàng da: có không

- Khác :

5.2. Triệu chứng thực thể :

- Cân nặng: Chiều

cao: BMI:

- Vàng da: có , không

- Gan to: có , không
- Dấu hiệu TA TMC: có , không
- Dấu hiệu bệnh lý gan mạn khác:

.....

-

Khác:.....

.....

.

6. Kết quả xét nghiệm:

6.1. Xét nghiệm máu:

INR.....

.....

BC (/mm³).....Hb (g/dl).....**Tiểu cầu**
(x10⁹).....

Creatinin (mg/dl):.....Glucose đói

(mg/dl):.....

Cholesterol

(mg/dl).....HDLc.....LDLc.....Triglycerit(mg/dl).....

ALT (U/l).....**AST**

(U/l).....

Bilirubin TP (mg/dl).....Albumin

(g/dl).....

GGT (U/l).....ALP

(U/l).....

Khác

.....

6.2 Siêu âm bụng

Gan to , gan thô , nhiễm mỡ ,

khác:.....

7. Kết quả ARFIm/s , **F**:....., ngày:.....

.....

8. Sinh thiết gan ngày:..... số khoảng

cửa:.....

F0 , **F1** , **F2** , **F3** , **F4**

A 0 , **A 1** , **A 2** , **A 3**

Khác

:.....

.....

...

.....

...

9. Biện chứng sinh thiết gan

Đau , chảy máu , nhiễm trùng , khác:

.....

Xử trí biện chứng : truyền máu , phẫu thuật ,

khác:.....

Kết quả: ổn , tử vong

Ghi chú:..... Ngày tháng năm

.....

.....

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN XƠ HÓA GAN BẰNG PHỐI HỢP KỸ THUẬT GHI HÌNH XUNG LỰC XẠ ÂM VỚI CHỈ SỐ APRI Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN MẠN PHIẾU THÔNG TIN VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Nội dung mà Bác sĩ chuyên trách sẽ phổ biến cho người tình nguyện tham gia nghiên cứu “Nghiên cứu giá trị chẩn đoán xơ hóa gan bằng phối hợp kỹ thuật ghi hình xung lực bức xạ âm với chỉ số APRI ở bệnh nhân viêm gan mạn”.

Bạn được mời tham gia vào công trình nghiên cứu trên. Trước khi quyết định tham gia bạn cần đọc kỹ hướng dẫn dưới đây để hiểu rõ quyền lợi của bạn. Bạn **không phải trả một số chi phí** khi đồng ý tham gia vào nghiên cứu. Bạn có thể hỏi bác sĩ nếu bạn không hiểu. Sự tham gia của bạn là hoàn toàn tự nguyện.

Nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục đích xác định giá trị của kỹ thuật ghi hình xung lực xạ âm (ARFI) phối hợp với chỉ số APRI trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan của bệnh viêm gan mạn so sánh với sinh thiết gan. Qua nghiên cứu có thể khuyến cáo việc áp dụng kỹ thuật ARFI phối hợp chỉ số APRI trên thực hành lâm sàng để **chẩn đoán mức độ xơ hóa** đối với viêm gan mạn. Từ đó, có thể áp dụng một cách rộng rãi, rất có ý nghĩa trong việc **tiên lượng bệnh, quyết định điều trị chuyên biệt, theo dõi diễn tiến bệnh và theo dõi đáp ứng sau điều trị**. Ngoài ra, đây là những phương pháp không xâm nhập, không biến chứng và chi phí thấp, nếu nghiên cứu cho thấy có giá trị thì có thể thay thế sinh thiết gan trong việc chẩn đoán mức độ xơ hóa gan và có thể áp dụng cho các bệnh viện không có điều kiện thực hiện sinh thiết gan.

Quy trình nghiên cứu như sau:

Nếu bạn bị viêm gan mạn và **có chỉ định sinh thiết gan** để xác định chẩn đoán nguyên nhân gây viêm gan mạn hay đánh giá mức độ xơ hóa gan hay để quyết định điều trị chuyên biệt, bạn sẽ được nhập viện để tiến hành sinh thiết gan và đưa vào nghiên cứu.

Bác sĩ nghiên cứu sẽ tiếp xúc với bạn để hỏi và khám những thông tin liên quan đến các vấn đề cần nghiên cứu. Bạn sẽ được lấy máu để làm xét nghiệm và một số xét nghiệm khác như siêu âm bụng, XQ phổi, đo ECG (nếu cần) trước khi sinh thiết. Việc

thực hiện các xét nghiệm kể trên sẽ không ảnh hưởng gì tới sức khỏe của bạn, ngoại trừ hơi đau khi lấy máu xét nghiệm.

Khi có đầy đủ các xét nghiệm, chúng tôi sẽ tiến hành sinh thiết gan dưới hướng dẫn của siêu âm tại phòng siêu âm. Bạn sẽ được tiêm thuốc tê, sau đó đưa kim qua da vào gan ở vùng bụng trên bên phải, lấy ra một mẫu gan nhỏ để xem dưới kính hiển vi. Bạn sẽ thấy hơi đau khi tiêm thuốc tê và khi sinh thiết. Sau khi sinh thiết, bạn phải nằm nghiêng phải liên tục 2 giờ và được theo dõi mạch, huyết áp trong 6-24 giờ. Bạn được kiểm tra lại công thức máu và khám trước khi xuất viện và xuất viện sau 6-24 giờ nếu không có biến chứng. **Mẫu mô gan được phân tích miễn phí lần thứ 2** bởi 1 chuyên gia của trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch đã tu nghiệp ở nước ngoài.

Những biến chứng có thể gặp sau khi sinh thiết : đau (25%) : nếu bạn cảm thấy đau nhiều thì báo cho BS để được khám và cho uống thuốc giảm đau; chảy máu thường chảy máu lượng ít, tự giới hạn tại chỗ đâm kim. Chảy máu nhiều xảy ra trong vòng 1-2 giờ sau thủ thuật cần can thiệp như truyền máu, cầm máu bằng kỹ thuật gây huyết khối qua động mạch hoặc phẫu thuật cấp cứu rất hiếm (1/ 10.000 - 1 /2.500). Tỷ lệ tử vong do chảy máu nhiều sau sinh thiết gan là $\leq 1/10.000$.

Trong vòng 14 ngày trước hay sau sinh thiết gan, bạn sẽ được làm **kỹ thuật ARFI miễn phí tại trung tâm Y khoa Medic**. Kỹ thuật này được làm như siêu âm thông thường (chỉ đặt đầu dò ngoài da bụng) trong vòng 5-10 phút và hoàn toàn không có bất kỳ một biến chứng nào.

Chúng tôi sẽ thông báo kết quả xét nghiệm, tư vấn và điều trị cho bạn. Mọi thông tin kết quả sức khỏe của bạn đều **bảo mật** và đều nhằm mục đích vì sức khỏe cộng đồng.

Những lợi ích mà bạn thu được khi tham gia nghiên cứu:

Xác định chính xác nguyên nhân gây viêm gan mạn, tiên lượng mức độ xơ hóa gan để có thể can thiệp kịp thời tránh dẫn đến xơ gan hay ung thư gan, quyết định điều trị chuyên biệt tùy theo nguyên nhân gây viêm gan mạn của bạn. Được tư vấn về điều trị miễn phí.

Những lợi ích mà bạn đã đóng góp khi tham gia nghiên cứu:

Giúp xác định giá trị của kỹ thuật ARFI kết hợp với chỉ số APRI trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan trên bệnh nhân viêm gan mạn khi so sánh với sinh thiết gan.

Trong trường hợp bạn có thắc mắc về nghiên cứu, xin hãy liên hệ với:

Bác sĩ: _____, Điện thoại: _____ Địa chỉ: _____

TUYÊN BỐ ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đã nghe các thông tin về nghiên cứu trên và đã đọc thông tin trong tài liệu này.

Tôi đã có cơ hội được thảo luận về nghiên cứu và đặt câu hỏi.

Tôi đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu này.

Chữ ký của đối tượng nghiên cứu

Ngày ký

Tên của đối tượng nghiên cứu (VIẾT CHỮ HOA)

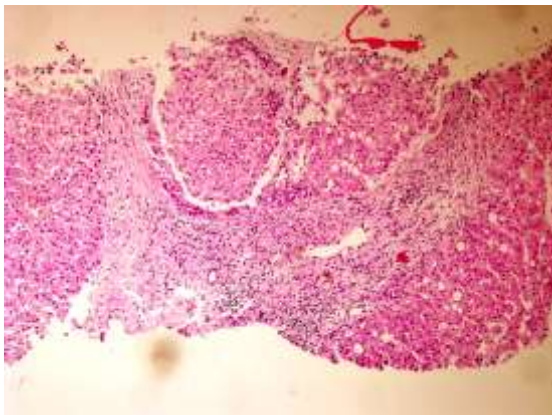
Chữ ký của người tiến hành thảo luận về bản thông tin và chấp thuận tham gia nghiên cứu

Ngày ký

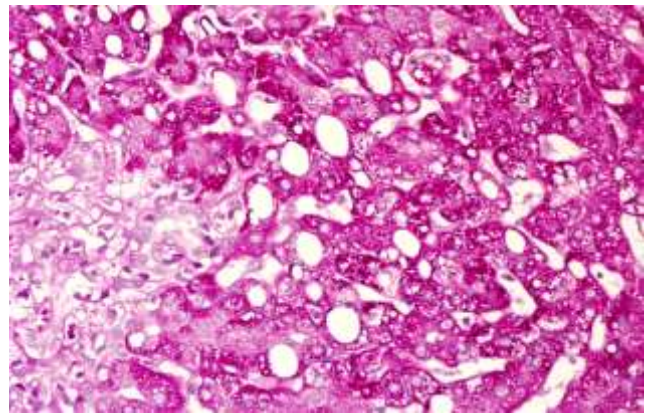
MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA

Đỗ Thị Ngọc T, 31 tuổi.

Mã số tiêu bản: 6981-13, GPB: A2, F3, nhiễm mỡ 30%. SWV: 1,35 m/s



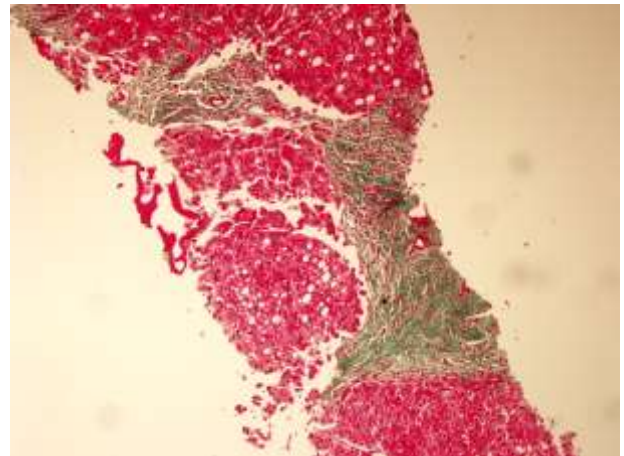
X 200 nhuộm HE



X 400 nhuộm PAS



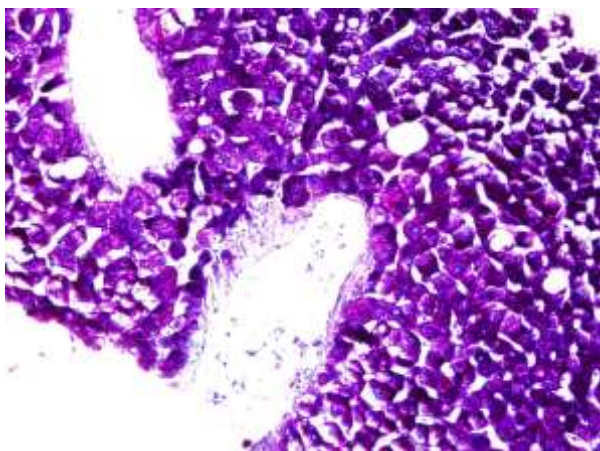
Đo SWV bằng kỹ thuật ghi hình ARFI



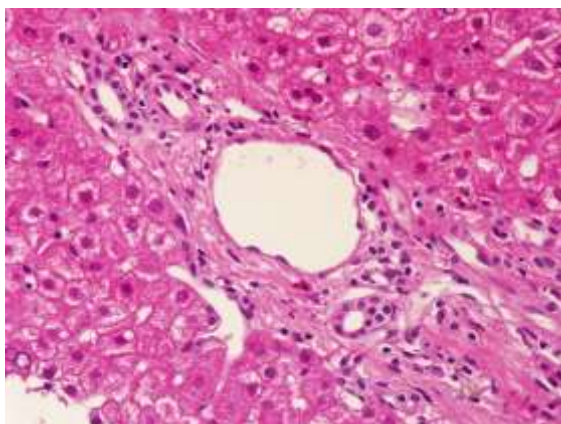
X 100 nhuộm Trichrome

Mai Thành N, 43 tuổi.

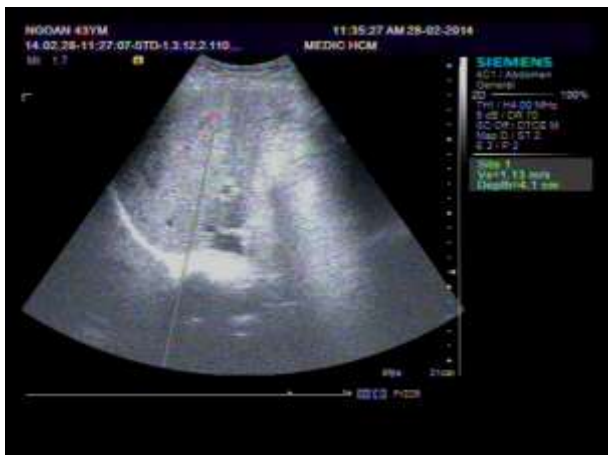
Mã số: 941-14, GPB: A2, F2, nhiễm mỡ 30%. SWV 1,13 m/s



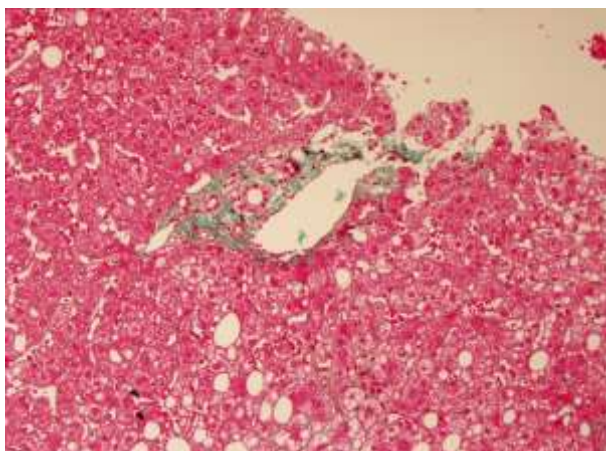
X 400 nhuộm PAS



X 400 nhuộm HE



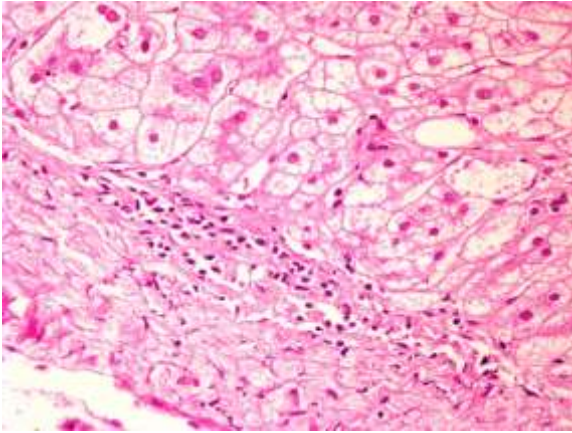
Đo SWV bằng kỹ thuật ARFI



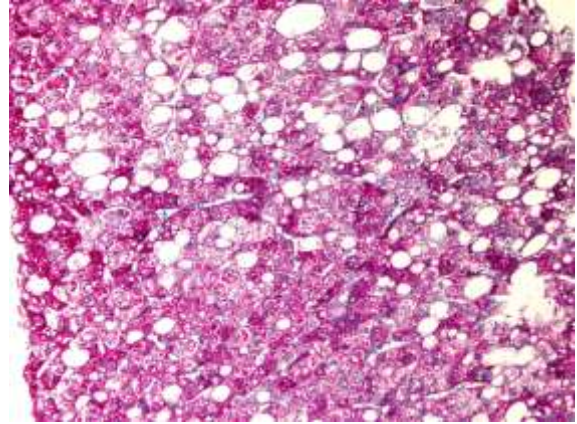
X 200 nhuộm Trichrome

Trần Thị Bé S, 44 tuổi.

Mã số: 1681-14, GPB: A1, F1, nhiễm mỡ 30%. SWV: 1,92 m/s



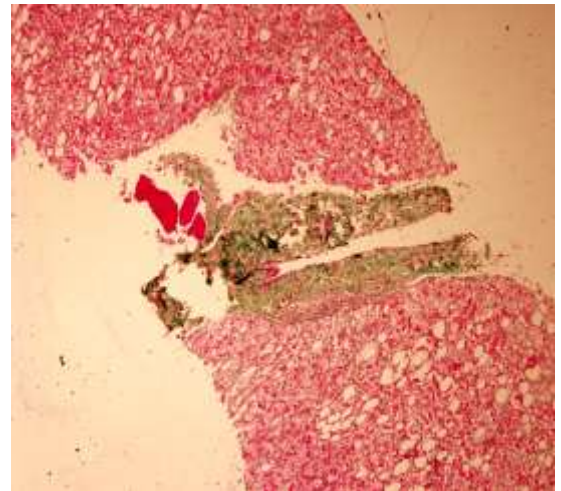
X 400 nhuộm HE



X 200 nhuộm PAS



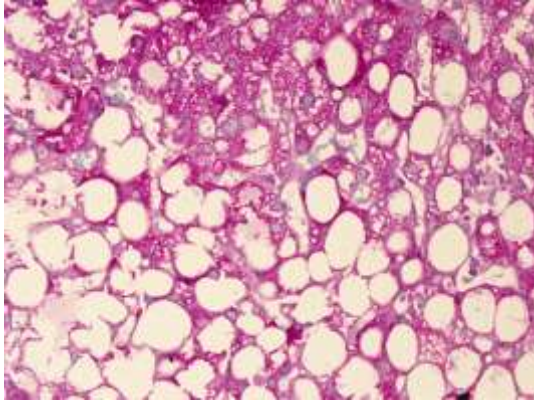
Đo SWV bằng kỹ thuật ARFI



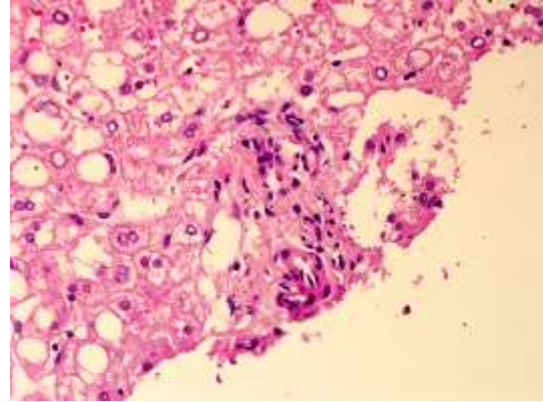
X 200 nhuộm Trichrome

Nguyễn Thị L, 44 tuổi.

Mã số: 42-14, GPB: A1, F0, nhiễm mỡ 30%. ARFI: 1,17m/s



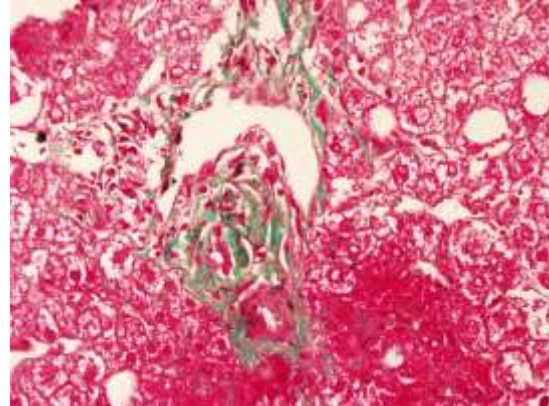
X 400 nhuộm PAS



X 400 nhuộm HE



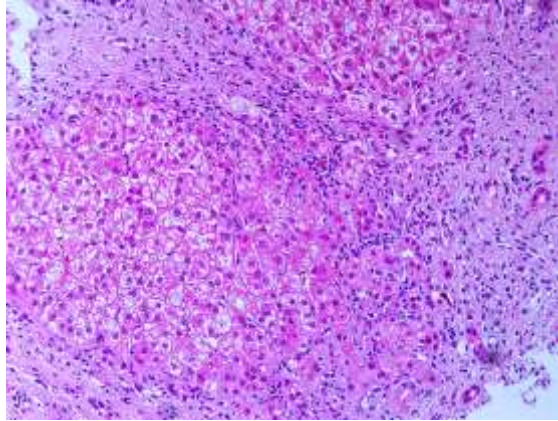
Đo SWV bằng kỹ thuật ARFI



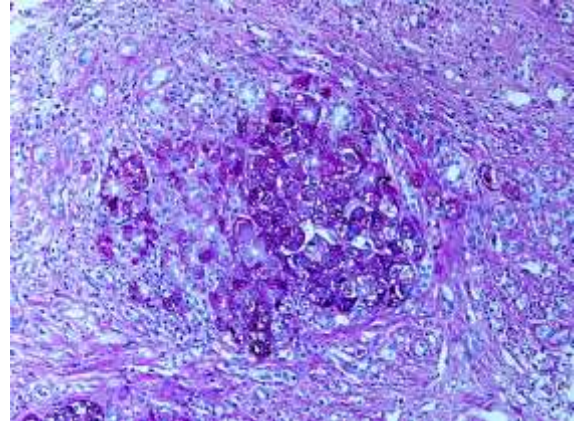
X 200 nhuộm Trichrome

Dương Tấn N, 36 tuổi

Mã số tiêu bản: 3748/-13, GPB: A2, F4. SWV: 2,55 m/s



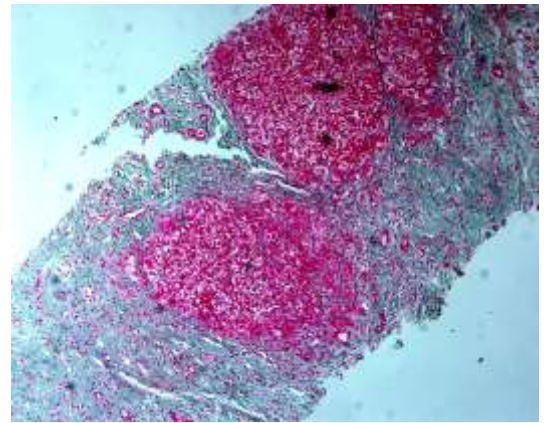
X 200 nhuộm HE



X 200 nhuộm PAS



Đo SWV bằng kỹ thuật ARFI



X 100 nhuộm Trichrome

DANH SÁCH BỆNH NHÂN

TT	Họ và Tên		Tuổi	Giới	Địa chỉ	Số NV	Ngày VV
1	LÊ VĂN	A	51	Nam	Tân Bình, Tp.HCM	12.6557	29/11/2012
2	NGUYỄN QUỐC	A	40	Nam	Quận 3, Tp HCM	0010867/13	1/3/2013
3	PHẠM QUỐC	A	28	Nam	Quận 2- Tp.HCM	064307/13	5/11/2013
4	HUYNH QUYÊN	A	61	Nữ	Quận 11, Tp.HCM	084938/14	17/12/2014
5	NGUYỄN QUANG	B	63	Nam	Quận 10, Tp.HCM	018979/13	11/4/2013
6	NGUYỄN XUÂN	B	57	Nữ	Bình Thạnh, Tp.HCM	0018681/13	30/07/2013
7	NGUYỄN VĂN TRƯỞNG	B	32	Nam	Tân Bình, Tp HCM	013791/14	3/3/2014
8	HOÀNG TRỌNG	B	41	Nam	Quận 2, Tp.HCM	085966/14	22/12/2014
9	LÊ NGUYỄN HUY	C	40	Nam	Long Xuyên, An Giang	0015749/13	26/03/2013
10	LÂM THỊ MỸ	C	34	Nữ	Trà Cú, Trà Vinh	032148/13	13/06/2013
11	NGUYỄN QUANG	C	42	Nam	Phù Hòa, Phú Yên	053334/13	18/09/2013
12	VŨ VĂN	C	36	Nam	Đơn Dương, Lâm Đồng	031757/14	16/5/2014
13	TRƯƠNG TIẾN	C	66	Nam	Quận 10, Tp.HCM	048120/14	21/7/2014
14	NGUYỄN CAO	D	45	Nam	Bà Rịa, Vũng Tàu	045051/14	7/7/2014
15	NGUYỄN TIẾN	D	25	Nam	Quận 10, Tp.HCM	080075/14	27/11/2014
16	NGUYỄN THỊ	D	49	Nữ	Ngã Bảy, Hậu Giang	021096/13	22/04/2013
17	LÊ HOÀI	D	32	Nam	Quận 4, Tp.HCM	028858/13	29/5/2013
18	TRẦN THỊ	D	29	Nữ	Đức Hòa, Long An	040127/13	18/7/2013
19	NGUYỄN THỊ XUÂN	D	63	Nữ	Mỏ Cày Nam, Bến Tre	059659/13	15/10/2013
20	NGUYỄN VĂN	D	42	Nam	Tân Biên, Tây Ninh	082586/14	7/12/2014

21	NGUYỄN THỊ	Đ	49	Nữ	Long Thành, Đồng Nai	084677/14	16/12/2014
22	THIẾU THỊ	G	35	Nữ	Lộc Ninh, Bình Phước	037224/13	5/7/2013
23	GIANG TỎ	H	62	Nam	Quận 5- Tp.HCM	12.67164	3/12/2012
24	VÕ VĂN	H	50	Nam	Ninh Kiều- Cần Thơ	12.69091	11/12/2012
25	NGUYỄN THANH	H	60	Nam	Quận 11, Tp HCM	12.71614	24/12/2012
26	ĐỖ VŨ	H	58	Nam	Gò Vấp, Tp.HCM	0001298/13	7/1/2013
27	NGUYỄN HỒNG	H	47	Nữ	Bình Thạnh, Tp.HCM	023092/13	2/5/2013
28	TRẦN PHÚC	H	50	Nam	Nhà Trang, Khánh Hòa	1237475	20/5/2013
29	NGUYỄN NGỌC	H	79	Nam	Tam Bình-Vĩnh Long	030276/13	5/6/2013
30	NGUYỄN VĂN	H	69	Nam	Hóc Môn, Tp.HCM	035514/13	28/06/2013
31	VÕ VĂN	H	39	Nam	Đức Hòa, Long An	040765/13	22/07/2013
32	HUỶNH VĂN	H	40	Nam	Phủ Nhuận, Tp HCM	076931/13	30/12/2013
33	NGUYỄN PHƯỚC	H	32	Nam	Cần Giuộc, Long An	011999/14	24/2/2014
34	TRẦN MINH	H	51	Nam	Quận 12, Tp HCM	013495/14	2/3/2014
35	VŨ THỊ	H	27	Nữ	Dĩ An, Bình Dương	033034/14	22/5/2014
36	NGUYỄN QUANG	H	46	Nam	Gò Vấp, Tp.HCM	032791/14	21/5/2014
37	NGUYỄN THỊ	H	58	Nữ	Nam Trục, Nam Định	034468/14	28/5/2014
38	TRẦN THỊ	H	67	Nữ	Tân Bình, Tp.HCM	039206/14	12/6/2014
39	HOÀNG THỊ	H	64	Nữ	Xuân Lộc, Đồng Nai	041712/14	25/6/2014
40	ĐINH CHÍ	H	38	Nam	Cà Mau	081212/14	2/12/2014
41	TRỊNH QUANG	H	62	Nam	Cam Lâm, Khánh Hòa	001906/15	7/1/2015
42	ĐINH NGUYỄN MINH	K	24	Nam	Bình Thạnh, Tp.HCM	038524/13	11/7/2013
43	TRƯƠNG ĐĂNG	K	25	Nam	Tân Thạnh, Long An	056519/13	2/10/2013
44	HUỶNH VĂN	K	45	Nam	Trà Vinh	078678/14	22/11/2014

45	LAI XUÂN	K	31	Nam	Phù Quốc, Kiên Giang	085411/14	19/12/2014
46	ĐOÀN TRẦN VŨ	K	42	Nam	Kiến Tường, Long An	002725/15	9/1/2015
47	PHẠM THỊ THUY	L	35	Nữ	Tân Phú, Tp.HCM	12.70976	20/12/2012
48	NGUYỄN VĂN	L	58	Nam	Nhà Bè, Tp.HCM	12.7242	31/12/2012
49	LƯƠNG NGỌC	L	57	Nữ	Quận 5, Tp.HCM	0011628/13	5/3/2013
50	VŨ ĐẮC	L	40	Nam	Cần Giờ, Tp.HCM	033117/13	17/06/2013
51	KHÚC THỊ	L	56	Nữ	Quận 8, Tp.HCM	046954/13	19/08/2013
52	ĐÀO PHAN	L	27	Nam	Quận 5, Tp.HCM	050237/13	4/9/2013
53	NGUYỄN	L	64	Nam	Quận 1, Tp.HCM	056503/13	2/10/2013
54	LÊ THỊ XUÂN	L	28	Nữ	Lấp Vò- Đồng Tháp	069156/13	26/11/2013
55	NGUYỄN THỊ	L	44	Nữ	Thủ Đức Tp.HCM	077288/13	31/12/2013
56	LÊ VĂN	L	53	Nam	Châu Thành- An Giang	012888/14	27/2/2014
57	LƯƠNG THỊ TUYẾT	M	50	Nữ	Tân Phú, Tp.HCM	017800/14	19/3/2014
58	ĐẶNG QUANG	M	60	Nam	Quận 10, Tp.HCM	019532/14	26/3/2014
59	HUỶNH THỊ	M	69	Nữ	Bến Lức, Long An	035590/14	2/6/2014
60	CHU KHẮC	M	63	Nam	Quận 10, Tp.HCM	043762/14	2/7/2014
61	VŨNG SÂM	M	52	Nữ	Xuân Lộc, Đồng Nai	081787/14	3/12/2014
62	NGUYỄN THỊ	N	50	Nữ	Quận 8, Tp.HCM	12.67165	3/12/2012
63	LÊ THỊ KIM	N	31	Nữ	Thị Xã Bạc Liêu	0001305/13	7/1/2013
64	PHẠM VĂN	N	43	Nam	Bình Chánh, Tp.HCM	018443/13	8/4/2013
65	ĐÌNH THỊ	N	67	Nữ	Củ Chi, Tp.HCM	026968/13	20/5/2013
66	NGUYỄN LÊ	N	59	Nam	Sơn Trà, Đà Nẵng	044079/13	6/8/2013
67	TRẦN THỊ	N	23	Nữ	Tân Phú, Tp.HCM	054741/13	24/09/2013
68	BÙI VĂN	N	55	Nam	Tân Phú, Tp.HCM	067525/13	19/11/2013

69	MAI THÀNH	N	43	Nam	Châu Thành, An Giang	012805/14	27/2/2014
70	ĐẶNG THANH	N	30	Nam	Hà Tiên-Kiên Giang	021457/14	3/4/2014
71	DƯƠNG TẤN	N	37	Nam	Đĩ An, Bình Dương	026041/14	22/4/2014
72	NGUYỄN THỊ	N	70	Nữ	Thị xã Bến Tre	034442/14	28/5/2014
73	NGUYỄN MINH	N	35	Nam	Bến Lức-Long An	037339/14	6/6/2014
74	LÊ HỮU	N	40	Nam	Long Xuyên, An Giang	073205/14	31/10/2014
75	NGUYỄN THÚY	N	60	Nữ	Ngã Bảy, Hậu Giang	001912/15	7/1/2015
76	LÂM THỊ QUỲNH	N	36	Nữ	Bến Cầu, Tây Ninh	001384/15	6/1/2015
77	HỮA TRẦN MỸ	P	36	Nữ	Quận 1, Tp.HCM	021396/13	23/04/2013
78	LÊ HỒNG	P	35	Nữ	Quận 4, Tp.HCM	024245/13	7/5/2013
79	LƯU CÔNG	P	47	Nam	Vĩnh Cửu, Đồng Nai	036907/13	4/7/2013
80	LÊ VĂN	P	49	Nam	Hóc Môn, Tp.HCM	070808/13	3/12/2013
81	NGUYỄN MINH	P	48	Nam	Tân Bình- Tp.HCM	017967/14	19/3/2014
82	TRẦN VĂN	P	51	Nam	Tây Ninh	087160/14	26/12/2014
83	HỒ TRẦN NGỌC	Q	29	Nữ	Tân Bình, Tp.HCM	004499/13	23/01/2013
84	VŨ ĐÌNH	Q	61	Nam	Quận 9, Tp.HCM	020826/14	1/4/2014
85	VŨ ĐÌNH	Q	61	Nam	Bà Rịa, Vũng Tàu	087766/14	29/12/2014
86	VĂN CÔNG	S	45	Nam	Quận 6, Tp.HCM	035528/13	28/06/2013
87	PHẠM VĂN	S	45	Nam	Quận 10, Tp.HCM	069150/13	26/11/2013
88	NGUYỄN THỊ NGỌC	S	35	Nữ	Quận 5, Tp.HCM	071566/13	6/12/2013
89	PHẠM THANH	S	57	Nam	Quận 7, Tp HCM	00755/14	3/1/2014
90	TRẦN THỊ BÈ	S	44	Nữ	Cái Bè, Tiền Giang	021103/14	2/4/2014
91	TRẦN MINH	T	45	Nam	Quận 5, Tp HCM	12.708	19/12/2012
92	LÊ VINH	T	62	Nam	Tân Phú, Tp.HCM	0008995/13	20/02/2013

5/2/2015

93	NGUYỄN THÀNH	T	38	Nam	Cần Đước-Long An	0009509/13	22/02/2013
94	LÊ VĂN	T	58	Nam	Tam Bình-Vĩnh Long	0012997/13	12/3/2013
95	VƯƠNG VĂN	T	76	Nam	Bà Rịa- Vũng Tàu	0010710/13	28/02/2013
96	LÊ VĂN	T	45	Nam	Tân Bình, Tp.HCM	024785/13	9/5/2013
97	VÕ THỊ KIM	T	44	Nữ	Quận 10, Tp.HCM	032930/13	17/06/2013
98	LƯƠNG THÀNH	T	32	Nam	Bình Thạnh-Tp.HCM	032926/13	17/06/2013
99	LÊ THỊ	T	59	Nữ	Quận 11, Tp HCM	054866/13	25/09/2013
100	NGUYỄN TRUNG	T	64	Nam	Ninh Kiều- Cần Thơ	064294/13	5/11/2013
101	NGUYỄN THỊ BẠCH	T	63	Nữ	Quận 10, Tp.HCM	070407/13	1/12/2013
102	ĐỖ THUY NGỌC	T	30	Nữ	Quận 11, Tp HCM	073128/13	12/12/2012
103	TRẦN VĂN	T	39	Nam	Bình Chánh- Tp HCM	009238/14	11/2/2014
104	LÊ VĂN	T	35	Nam	Bình Tân- TpHCM	012865/14	27/2/2014
105	NGUYỄN THỊ	T	50	Nữ	Bù Đốp- Bình Phước	091027/14	24/3/2014
106	TIẾN VINH	T	54	Nữ	Quận 3, Tp HCM	019384/14	25/3/2014
107	ĐÀO THỊ BẠCH	T	54	Nữ	Quận 5, Tp.HCM	022122/14	7/4/2014
108	ĐÀM QUỶ	T	22	Nam	Q11, Tp.HCM	021269/14	2/4/2014
109	LÊ HOÀNG	T	36	Nam	Quận 8- Tp.HCM	027339/14	28/4/2014
110	PHAN THỊ	T	80	Nữ	Pleiku-Gia Lai	042430/14	26/6/2014
111	NGUYỄN THỊ	T	63	Nữ	Thị xã Trù Vinh	055098/14	20/8/2014
112	NGUYỄN VĂN	T	38	Nam	Tháp Mười, Đồng Tháp	086821/14	25/12/2014
113	KHÁU THỊ	T	62	Nữ	Quận 6, Tp.HCM	002724/15	9/1/2015
114	HUỶNH	U	51	Nam	Cái Nước, Cà Mau	088254/14	31/12/2014
115	LÊ THANH	V	48	Nam	Mỹ Tho, Tiền Giang	0000655/13	3/1/2013
116	LÂM TRẦN	V	35	Nam	Bình Chánh, Tp.HCM	0013436/13	14/3/2013



117	PHAM VAN	V	49	Nam	Bà Rịa- Vũng Tàu	0017122/13	2/4/2013
118	NGUYEN THANH	V	31	Nam	Châu Thành, Tiền Giang	020345/14	30/3/2014
119	DƯƠNG VĂN	V	41	Nam	Hóc Môn- Tp.HCM	032788/44	21/5/2014

TP. HCM, ngày 22 tháng 3 năm 2015

Xác nhận cam bệnh viện Nhân Dân 115



PHÓ GIÁM ĐỐC
TS.BS. NGUYỄN ĐÌNH PHÚ