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

TRẦN BẢO NGHI

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2016

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

TRẦN BẢO NGHI

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

Chuyên ngành: Nội Tiêu hóa

Mã số: 62 72 01 43

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS HOÀNG TRỌNG THẢNG

HUẾ - 2016

Lời cảm ơn

Luận án này được hoàn thành nhờ sự hướng dẫn, giúp đỡ tận tình của quý thầy giáo, cô giáo và đồng nghiệp. Tôi xin chân thành bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến:

Ban Giám đốc Đại học Huế.

Ban Giám hiệu trường Đại học Y Dược Huế.

Bộ môn Nội trường Đại học Y Dược Huế.

Ban Sau Đại học Đại học Huế, Phòng Đào tạo Sau Đại học Trường Đại học Y Dược Huế.

Giám đốc Bệnh viện Thống Nhất Tp.HCM, Ban giám đốc Bệnh viện Chợ Rẫy, Giám đốc Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Medic Tp.HCM, Bộ môn Giải Phẫu bệnh Đại học Y Dược Tp.HCM đã tạo mọi điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu,.

GS.TS. Hoàng Trọng Thảng, là người Thầy trực tiếp tận tình chỉ dạy, hướng dẫn tôi thực hiện và hoàn thành luận án này.

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

Các đồng nghiệp, nhân viên khoa Nội Tiêu hóa, khoa Nội Tổng hợp B1, khoa Nội Nhiễm, khoa Thăm dò Chức năng bệnh viện Thống nhất Tp.HCM và Chợ Rẫy đã giúp đỡ tôi trong quá trình thu thập số liệu.

Xin chân thành quý bệnh nhân, những người đã tình nguyện cho tôi lấy mẫu xét nghiệm để thực hiện nghiên cứu này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến gia đình tôi, nguồn động viên to lớn đã cho tôi nghị lực và niềm tin trong những lúc khó khăn để thực hiện luận án này.

Xin gửi đến tất cả mọi người với lòng biết ơn!

Huế, ngày 05 tháng 03 năm 2016

Trần Bảo Nghi

LỜI CAM ĐOAN

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

Huế, ngày 5 tháng 3 năm 2016

Tác giả luận án

Trần Bảo Nghi

MỤC LỤC

Danh mục các chữ viết tắt

Danh mục các bảng

Danh mục các hình vẽ

Danh mục các biểu đồ

Trang

ĐẶT VẤN ĐỀ 01

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU 03

1.1 Bệnh gan mạn tính. 03

1.2 Các phương pháp đánh giá xơ hóa gan. 15

1.3 Tình hình nghiên cứu FibroScan ngoài và trong nước. . . . 32

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 37

2.1 Đối tượng nghiên cứu. 37

2.2 Phương pháp nghiên cứu. 39

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU. 60

3.1 Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu. 60

3.2 Mô bệnh học bệnh gan mạn tính. 66

3.3 Độ đàn hồi gan. 67

3.4 Các mối liên quan, tương quan giữa độ đàn hồi gan với mức độ xơ hóa theo metavir và thông số huyết học, hóa sinh liên quan xơ gan. 80

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN. 86

4.1 Một số đặc điểm chung 86

4.2 Sinh thiết gan 96

4.3 Đo độ đàn hồi gan thoáng qua 104

4.4 Mối tương quan giữa mức độ xơ hóa gan với mô bệnh học và một số chỉ số hóa sinh và huyết học. 116

KẾT LUẬN 121

KIẾN NGHỊ 123

Tài liệu tham khảo

Danh mục các công trình nghiên cứu khoa học có liên quan đã công bố

Phụ lục

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ALT : Alanine aminotransferase
APRI : Chỉ số AST/tiểu cầu (Aspartate aminotransferase/platelet ratio index)
AST : Aspartate aminotransferase
AUC : Diện tích dưới đường cong ROC (Areas under the ROC curves)
BMI : Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)
CI : Khoảng tin cậy (Confident Interval)
Cs : Cộng sự
CTScan : Chụp cắt lớp điện toán (Computed Tomography Scanner)
ECM : Chất nền ngoại bào (Extra- cellular matrix)
EMP : Protein nền ngoại bào (Extracellular matrix proteins)
FNA : Chọc hút bằng kim nhỏ (Fine needle Aspiration)
HA : Axít Hyaluronic (Hyaluronic acide)
HAI : Chỉ số hoạt tính mô học (Histology Activity Index)
Hb : Hemoglobin
HBV : Virus viêm gan B (Hepatitis B virus)
HCV : Virus viêm gan C (Hepatitis C virus)
HIV : Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (Human Immuno-deficiency Virus)
INR : Chỉ số bình thường hóa quốc tế (International normalized ratio)
kPa : Kilo Pascal: đơn vị đo áp suất
LED : Diốt phát quang (Light Emitting Diode)
MMP : Metalloproteinase chất nền (Matrix metalloproteinase)
MRI : Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging)
NASH : Viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu (Nonalcoholic steatosis hepatitis)
NPV : Giá trị tiên đoán âm (Negative predictive value)
PDGF : Yếu tố tăng trưởng nguồn gốc từ tiểu cầu (Platelet Derived Growth Factor)
PGAA : Chỉ số gồm thời gian Prothrombin, GGT, và Apolipoprotein A_1
PPV : Giá trị tiên đoán dương (Positive predictive value)
ROC : Đường cong ROC (Receiver operating characteristic)
ROI : Vùng khảo sát (Region of Interest)
TGF1: : Yếu tố tăng trưởng mô 1 (Tissue Growth Factor 1)
TM : Thời gian chuyển động (Time motion)
VG : Viêm gan
XHTH : Xuất huyết tiêu hóa

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
Bảng 1.1	Nguyên nhân bệnh gan mạn tính	6
Bảng 1.2	Một số dấu ấn gián tiếp trong đánh giá xơ hóa gan	21
Bảng 1.3	Các dấu ấn trực tiếp trong chẩn đoán xơ hóa gan	24
Bảng 2.1	Phân độ hoạt độ viêm gan Metavir	38
Bảng 2.2	Phân độ giai đoạn xơ hóa gan Metavir	38
Bảng 2.3	Phân loại BMI	41
Bảng 2.4	Các biến số nghiên cứu	42
Bảng 2.5	Cách tính độ nhạy, độ đặc hiệu và các giá trị tiên đoán	58
Bảng 3.1	Tuổi và phân bố tuổi bệnh nhân bệnh gan mạn tính	60
Bảng 3.2	Phân bố bệnh nhân theo giới tính	61
Bảng 3.3	Nguyên nhân bệnh lý chủ mô gan mạn tính	61
Bảng 3.4	Phân bố Chỉ số khối cơ thể (BMI)	62
Bảng 3.5	Triệu chứng cơ năng của bệnh lý chủ mô gan mạn tính	63
Bảng 3.6	Triệu chứng thực thể của bệnh lý chủ mô gan mạn tính	63
Bảng 3.7	Một số xét nghiệm máu bệnh nhân bệnh gan mạn tính	64
Bảng 3.8	Các đặc điểm trên siêu âm 2D	64
Bảng 3.9	Kết quả nội soi thực quản dạ dày	65
Bảng 3.10	Phân loại mức độ xơ hóa gan theo thang điểm Metavir	66
Bảng 3.11	Các biến chứng sinh thiết gan	66

Bảng	Tên bảng	Trang
Bảng 3.12	Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô bệnh học Metavir (F) của sinh thiết gan	67
Bảng 3.13	Chỉ số FibroScan (kPa) theo từng nguyên nhân bệnh gan mạn tính	68
Bảng 3.14	Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô bệnh học Metavir (F) trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính	68
Bảng 3.15	Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô bệnh học Metavir (F) trên bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính	69
Bảng 3.16	Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô bệnh học Metavir (F) trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính + rượu	69
Bảng 3.17	Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô bệnh học Metavir (F) trên bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính + rượu	70
Bảng 3.18	Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô học Metavir (F) trên bệnh nhân viêm gan do nguyên nhân khác	70
Bảng 3.19	Giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với hoạt độ viêm Metavir (A)	71
Bảng 3.20	Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV, AUC của độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau	75
Bảng 3.21	Xác định giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau của viêm gan virus B mạn tính	76
Bảng 3.22	Xác định giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan bằng FibroScan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau của viêm gan virus C mạn tính	79

Bảng	Tên bảng	Trang
Bảng 3.23	Mối tương quan giữa số đo độ đàn hồi gan với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, Albumin và INR	81
Bảng 3.24	Mối tương quan giữa mức độ xơ hóa gan tính theo F-Metavir với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, Albumin, INR	81
Bảng 3.25	Mối tương quan giữa độ đàn hồi gan với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, Albumin, INR ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính	82
Bảng 3.26	Mối tương quan giữa mức độ xơ hóa gan theo phân loại F-Metavir với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, Alb, INR ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn	82
Bảng 3.27	Mối tương quan giữa độ cứng FibroScan với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, Alb, INR ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính	83
Bảng 3.28	Mối tương quan giữa mức độ xơ hóa gan theo F-Metavir với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, alb, INR, ở BN viêm gan virus C mạn tính	83
Bảng 4.1	Nguyên nhân gây viêm gan mạn theo các tác giả trong nước	89
Bảng 4.2	So sánh kết quả xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa (≥ F2)	109
Bảng 4.3	So sánh kết quả xơ hóa gan mức độ nặng (≥ F3)	111

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
Biểu đồ 1.1	Tần suất xơ hóa gan theo nguyên nhân gây bệnh ở Pháp và thế giới	7
Biểu đồ 1.2	Thành phần chất nền ngoại bào gan xơ và sự thay đổi	11
Biểu đồ 1.3	Sự hoạt hóa tế bào sao và xơ hóa gan	13
Biểu đồ 1.4	Con đường thoái biến của chất nền ngoại bào	15
Biểu đồ 2.1	Sơ đồ nghiên cứu	55
Biểu đồ 3.1	Phân bố bệnh nhân theo nguyên nhân gây bệnh	62
Biểu đồ 3.2	Phân bố các đặc điểm siêu âm	65
Biểu đồ 3.3	Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa (≥ F2)	72
Biểu đồ 3.4	Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nặng (≥ F3)	73
Biểu đồ 3.5	Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ gan (F4)	74
Biểu đồ 3.6	Đường cong ROC chẩn đoán xơ hóa gan giai đoạn F≥2 ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính	75
Biểu đồ 3.7	Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan giai đoạn F≥3 ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính	76
Biểu đồ 3.8	Đường cong ROC chẩn đoán xơ hóa gan giai đoạn F≥2 ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính	77
Biểu đồ 3.9	Đường cong ROC chẩn đoán xơ hóa gan giai đoạn F≥3 ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính	78
Biểu đồ 3.10	Đường cong ROC chẩn đoán xơ hóa gan giai đoạn F=4 ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính	79
Biểu đồ 3.11	Tương quan giữa chỉ số FibroScan (kPa) và mức độ xơ hóa gan F (Metavir)	80
Biểu đồ 4.1	Tương quan hồi quy tuyến tính giữa độ đàn hồi gan (kPa) và mức độ xơ hóa gan theo Metavir (F)	117

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ

Hình	Tên hình	Trang
Hình 1.1	Tần suất nhiễm HBsAg tại 5 khu vực ở Việt Nam	5
Hình 1.2	Cấu trúc xoang và vị trí tế bào sao ở gan bình thường	9
Hình 1.3	Thay đổi cấu trúc khi gan bị tổn thương	10
Hình 1.4	Chẩn đoán giai đoạn xơ hóa trên mô học	16
Hình 1.5	Nguyên lý sinh thiết kiểu Tru-cut	17
Hình 1.6	Công thức tính độ đàn hồi Young	31
Hình 2.1	Đo FibroScan tại Trung tâm Medic Tp.HCM	49
Hình 2.2	Thực hiện sinh thiết gan tại bệnh viện Thống Nhất	51
Hình 2.3	Súng sinh thiết gan tự động Brad Monopty	51
Hình 2.4	Kính hiển vi Olympus BX51	54
Hình 2.5	Tiêu bản mô gan sinh thiết	54
Hình 2.6	Điểm J trong đường cong ROC	58
Hình 3.1	Hình ảnh mô bệnh học sinh thiết gan trong nhóm nghiên cứu	84
Hình 3.2	Hình ảnh mô bệnh học sinh thiết gan trong nhóm nghiên cứu	85

ĐẶT VẤN ĐỀ

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

Bệnh gan mạn tính bao gồm một số các bệnh cảnh lâm sàng có bệnh nguyên khác nhau,trong đó, nguyên nhân dovirus viêm gan B, virus viêm gan C và viêm gan do rượu đóng vai trò quan trọng. Trên toàn thế giới, có khoảng 400 triệu người nhiễm HBV. Đa số người nhiễm HBV mạn tính thuộc các nước Châu Á, Châu Phi và Địa Trung Hải [7].

Hiện nay, các nhà lâm sàng xem xét xơ hóa gan với cái nhìn mới. Trước đây, xơ hóa gan được cho là một quá trình không thể đảo ngược do các tế bào chủ mô gan bình thường được thay thế bởi các tổ chức mô giàu Collagen; Ngày nay, nhờ những tiến bộ trong hiểu biết về xơ hóa gan mức độ phân tử trong hai thập niên qua cho phép mở ra hướng điều trị kháng xơ hóa [50], tiến trình xơ hóa gan có khả năng ngừng hoặc hồi phục nếu được điều trị thích hợp [16].

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

Trong số các phương pháp không xâm lấn đang được quan tâm hiện nay, đo độ đàn hồi gan thoáng qua (FibroScan®) là một kỹ thuật có nhiều hứa

hẹn. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để khảo sát tính khả thi và tính chính xác của phương pháp này trong đánh giá mức độ xơ hóa gan.

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

Dựa vào các chỉ số đo độ đàn hồi gan nhằm chẩn đoán mức độ xơ hóa gan, từ đó đưa ra phương án điều trị chính xác và dự phòng thích hợp.Theo dõi và tiên lượng mức độ xơ hóa gan trong bệnh lý bệnh gan mạn tính.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

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

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 BỆNH GAN MẠN TÍNH

1.1.1 Định nghĩa

Bệnh gan mạn tính (Chronic liver disease) được định nghĩa là bệnh cảnh có bằng chứng rối loạn chức năng gan liên tục cả về lâm sàng và sinh hóa kéo dài hơn 6 tháng[91].

Bệnh gan mạn tính là một tình trạng bệnh liên quan đến quá trình phá hủy và thoái hóa không ngừng chủ mô gan dẫn đến xơ hóa gan và xơ gan.

Ở gan bình thường, sự tạo sợi (fibrogenesis) và phân hủy sợi (fibrolysis) của mô gan ở trạng thái cân bằng, xơ hóa chỉ xảy ra khi mô sẹo tích tụ quá mức và nhanh hơn quá trình bị phân hủy. Sự tạo thành mô sẹo là đáp ứng bình thường của cơ thể đối với tổn thương, nhưng trong xơ hóa gan, quá trình làm lành mô sẹo bị thất bại.

Xơ hóa gan là tình trạng tích tụ chất nền ngoại bào trong gan, là hậu quả của đáp ứng làm lành tổn thương gan trước những tổn thương lập đi lập lại liên tục khác nhau như: viêm gan virus, tự miễn, thuốc, rượu, bệnh về đường mật, chuyển hóa và miễn dịch [96].

Xơ hóa gan thường khởi phát âm thầm, và hầu như các bệnh liên quan và tử vong đều xảy ra sau khi xơ gan đã phát triển. Phần lớn những bệnh nhân này thường tiến triển đến xơ gan sau một khoảng thời gian dài 15-20 năm.

Các thành phần của mô sẹo trong xơ gan tương tự nhau dù là bệnh nguyên gì, gồm: các thành phần chất nền ngoại bào (ECM), collagene type I và III, muối sulfate proteoglycan và glycoprotein.

1.1.2 Dịch tễ học

Việt Nam là nước thuộc khu vực Đông Nam Á, nơi có tỷ lệ viêm gan virus B và C cao. Có tới 8,4 triệu người (10,7%) nhiễm HBV mạn tính ở nước ta, tần suất này thay đổi tùy theo yếu tố nguy cơ kèm theo, khá cao ở người tiêm chích ma túy và người nhiễm HIV, nhóm dùng ma túy tiêm chích cao hơn (17,4%), nhóm chạy thận nhân tạo là 14,3%, nhóm nguy cơ thấp là 9,4% [52]. Mặt khác, tình hình lạm dụng rượu ngày càng phổ biến và bệnh nhân nhập viện vì bệnh gan do rượu ngày càng tăng. Chính vì vậy, tỷ lệ bệnh gan mạn tính và xơ gan cũng ở mức cao [Hình 1.1].

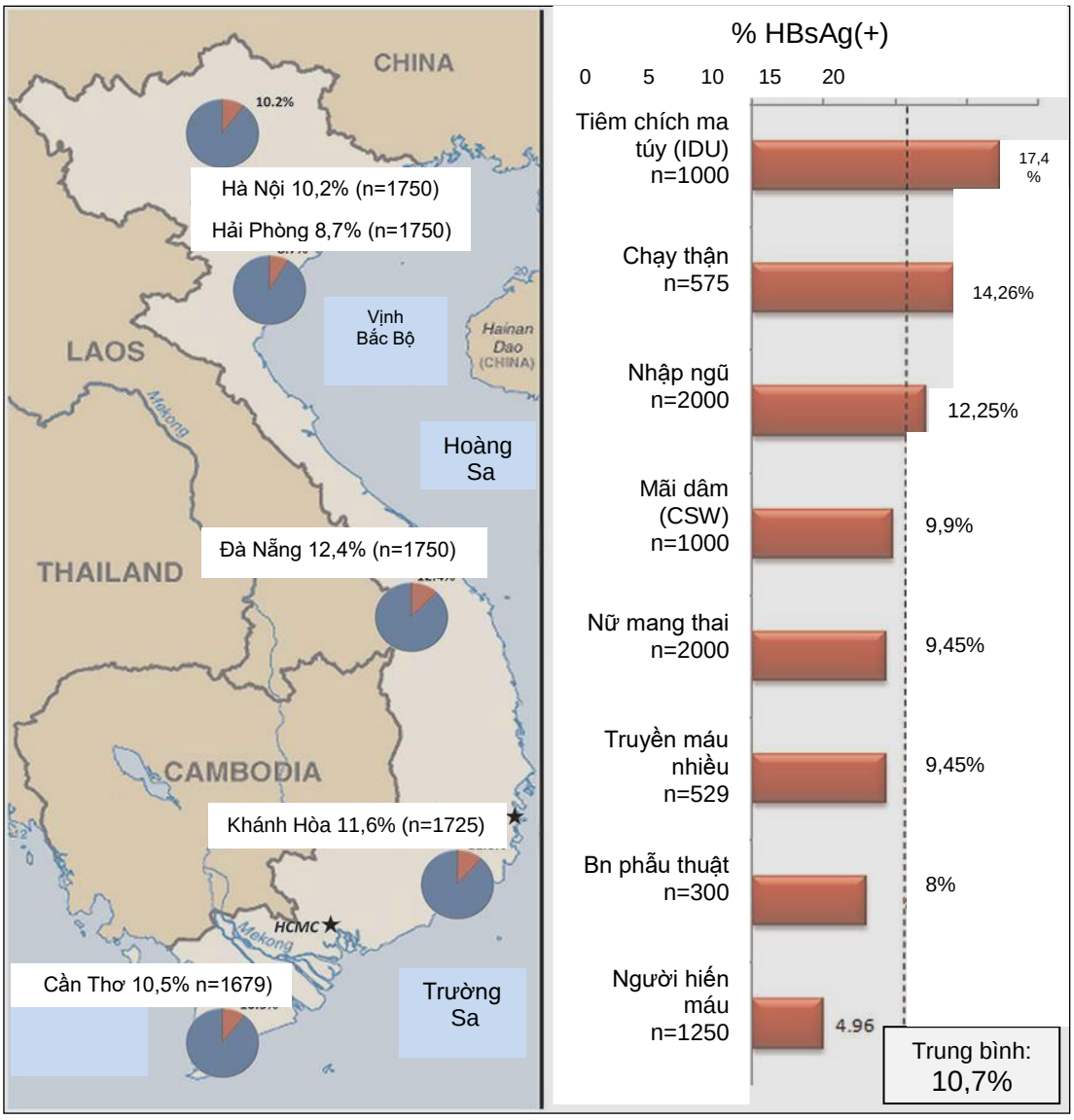
Tần suất này rất cao ở cộng đồng người tiêm chích ma túy và nhiễm HIV. Trong một nghiên cứu các nguy cơ lây nhiễm HIV, HBV và HCV ở nhóm dân số nam giới tiêm ma túy phía Bắc, có đến 80,9% và 74,1% người bị nhiễm HBV và HCV [118]. Mặt khác, tình hình lạm dụng rượu nên tỷ lệ bệnh gan mạn tính và xơ gan cũng càng ở mức cao.

Trong một nghiên cứu tần suất nhiễm virus viêm gan tạivùng nông thôn một tỉnh miền Trung ở những người cho máu phát hiện rằng tần suất nhiễm virus viêm gan B là 11,4% và nhiễm virus viêm gan C là khá thấp, 0,17% [82].

Trong nghiên cứu viêm gan virus ở Mỹ, trên một mẫu gồm 322 người trong cộng đồng người gốc Việt, có tần suất nhiễm HBV là 9,3% và HCV là 2,2%[76].

Trong một điều tra của Lavanchy, tần suất nhiễm virus viêm gan C trên toàn cầu khoảng 2,35%, ảnh hưởng đến 160 triệu người viêm gan virus C mạn tính [81]. Giữa các nước Đông Á, tỉ lệ lưu hành của HCV trong cộng đồng có sự thay đổi khác nhau, khoảng 0,5% tại Singapore và Hong Kong, khoảng 6%

tại Việt Nam và Thái Lan, và vượt quá 10% tại Myanma, tỷ lệ báo cáo tại Trung Quốc là khoảng 2-3% (khoảng 30 triệu người) [3].



Hình 1.1: Tần suất HBsAg(+)tại 5 khu vực ở Việt Nam [52]

Nguồn: Linda Dunford, (2012). A Multicentre Molecular Analysis of Hepatitis B and Blood-Borne Virus Coinfections in Viet Nam

Rượu là nguyên nhân bệnh gan hay gặp nhất ở các nước phương Tây. Tử vong do xơ gan ở những nước này liên quan do rượu ở Pháp và Tây Ban Nha là 30 ca/100.000 dân/ năm, thấp nhất là ở các nước Bắc Âu (5ca/100.000 dân/năm). Ở Trung Âu, 15 ca tử vong do xơ gan trong mỗi 100.000 dân.

Trong 2-3 thập niên qua, tiêu thụ rượu các quốc gia phương Tây có giảm, nhưng các nước Đông Âu và các nước đang phát triển lại xu hướng tăng. Ở các nước Châu Á, lạm dụng rượu cũng ở mức báo động. Theo một nghiên cứu ở Trung Quốc, tỉ lệ nghiện rượu từ 4,8%-11,8% tùy theo vùng[98].

Xơ gan ảnh hưởng đến hàng trăm triệu bệnh nhân trên toàn thế giới. Tần suất xơ gan chính xác trên toàn thế giới là bao nhiêu không biết rõ. Tần suất xơ gan ở Mỹ ước tính khoảng 0,15% dân số, tức khoảng 400.000 người. Một con số tương tự cũng ghi nhận được từ Châu Âu, và con số này thậm chí còn cao hơn ở hầu hết các nước Châu Á và Châu Phi, nơi mà viêm gan virus B và C mạn tính khá phổ biến [107].

1.1.3 Nguyên nhân bệnh gan mạn tính

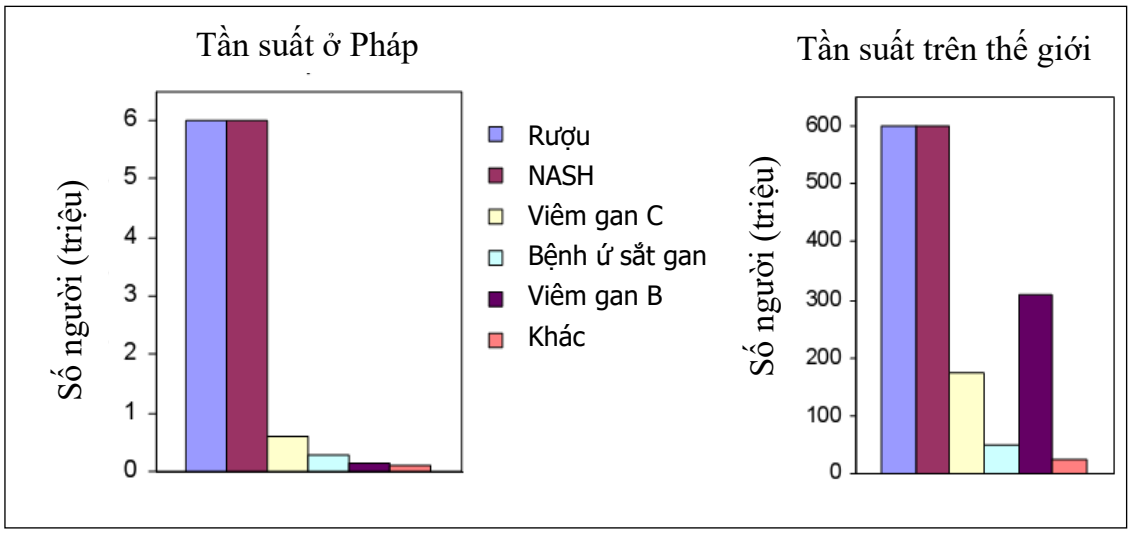
Việt Nam là một nước thuộc khu vực Đông Nam Á, nơi có tỷ lệ nhiễm virus viêm ganB và C cao. Tình hình lạm dụng rượu ngày càng phổ biến và bệnh nhân nhập viện vì bệnh gan do rượu ngày càng tăng. Chính vì vậy, tỷ lệ bệnh gan mạn tính và xơ gan cũng ở mức cao. Bảng sau là những nhóm nguyên nhân chính gây bệnh bệnh gan mạn.

Bảng 1.1: Nguyên nhân bệnh gan mạn tính[117]

Virus	:	Viêm gan virus C, viêm gan virus B, Cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV).
Độc chất và thuốc	:	Rượu, Amiodarone, Methotrexate, Nitrofurantoin…
Chuyển hóa	:	Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), Haemochromatosis, bệnh Wilson.
Bệnh tự miễn	:	Bệnh gan mạn do nguyên nhân tự miễn, xơ gan ứ mật nguyên phát, viêm đường mật xơ hóa nguyên phát.
Nguyên nhân khác	:	Suy tim phải…

Trên toàn thế giới, về bệnh gan mạn tính, phổ biến là viêm gan virus hoặc viêm gan thoái hóa mỡ do rượu hay béo phì. Các nguyên nhân khác gồm: nhiễm ký sinh trùng (ví dụ: bệnh sán máng), bệnh viêm gan tự miễn, bệnh gan sơ sinh, bệnh chuyển hóa (ví dụ: bệnh Wilson, thừa sắt và nhiều

bệnh khác về chất dự trữ trong cơ thể), những thể viêm mạn tính (như sarcoidosis), do độc chất, do thuốc (như methotrexate, quá liều Vitamin A), bệnh mạch máu bẩm sinh hay mắc phải [Biểu đồ 1.1].



Biểu đồ 1.1: Tần suất xơ hóa gan theo bệnh nguyên ở Pháp và thế giới [124]
Nguồn: Fournet et al (2001), Livre blanc de l'Hpato gastroentrologie, *Masson*

Theo WHO, hiện nay trên thế giới có khoảng 175 triệu người nhiễm virus viêm gan C, nó là một trong những nguyên nhân quan trọng gây bệnh gan mạn tính và có thể tiến triển đến xơ gan, ung thư gan [5].

Dùng rượu quá mức là nguyên nhân chính dẫn đến xơ hóa gan và xơ gan, rồi sẽ gây ra những biến chứng đe dọa đến tính mạng như ung thư gan, suy gan và tử vong [54].

Gần đây, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) được ghi nhận như là nguyên nhân chính gây xơ hóa gan. Ludwig và cộng sự mô tả nó lần đầu tiên, và nó được xem như là một phần của Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD). NAFLD là bệnh gan thường gặp nhất ở các nước phương Tây, ảnh hưởng 20% - 33% dân số. Trong một cuộc khảo sát số lượng lớn ở Trung Quốc, tần suất NAFLD khoảng 15% - 30% [69].

NASH là một phần của hội chứng chuyển hóa với đặc điểm béo phì, đái tháo đường type 2, rối loạn chuyển hóa lipid, và đề kháng insuline. Hiện nay, tần suất béo phì ngày càng gia tăng nên có sự gia tăng tần suất bệnh gan thoái hóa mỡ không do rượu. Nhìn chung, viêm gan do virus và rượu là nguyên nhân thường gặp nhất.

Trong những nguyên nhân trên, tiến trình tự nhiên của xơ hóa gan trong bệnh viêm gan virusC là được hiểu hoàn chỉnh nhất, còn bệnh viêm gan virus B và bệnh viêm gan thoái hóa mỡ bao gồm do rượu và không do rượu vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn. Diễn tiến xơ hóa gan trong những bệnh khác phần lớn đều là những giả thuyết, nhưng sự phát triển đến xơ gan cần nhiều năm đến nhiều thập niên.

1.1.4 Sinh lý bệnh của xơ hóa gan và xơ gan

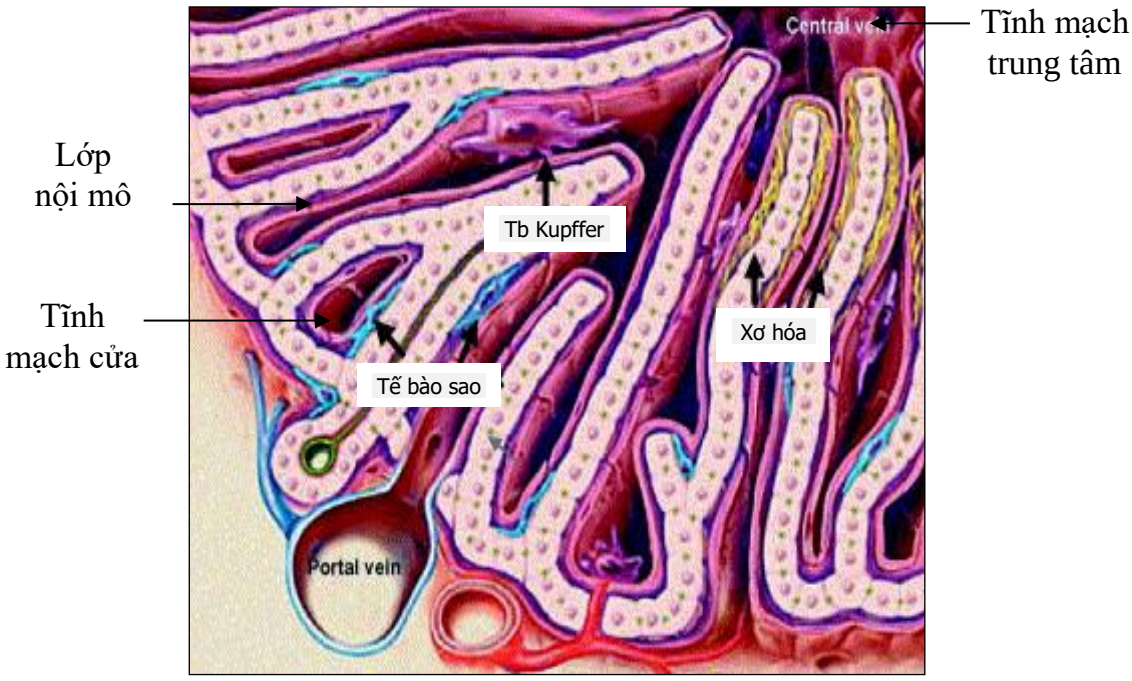
Xơ hóa gan là hậu quả của đáp ứng làm lành tổn thương gan trước những tổn thương lập đi lập lại liên tục.

1.1.4.1Cấu trúc gan bình thường

Bình thường, các tế bào gan được bao phủ bởi lớp nội mô có các khe. Tế bào Kupffer - còn gọi là đại thực bào - nằm trong lòng xoang, sát thành lớp nội mô. Hoạt hóa tế bào sao có thể làm tích tụ chất nền ngoại bào (ECM)[Hình 1.2].Gan bình thường gồm [62]:

- Tế bào gan (thành phần biểu mô). Lớp nội mô.Tế bào Kupffer (đại thực bào mô).
- Tế bào sao: nằmtrong khoảng Disse. Tế bào này trước đây còn gọi là tế bào Ito, tế bào mỡ, tế bào quanh xoang hay tế bào chứa mỡ. Loại tế bào này quan trọng trong việc hình thành xơ hóa gan.

– Khoảng Disse: nằm trong xoang gan, giữa lớp nội mô và lớp tế bào gan và có chứa ít chất nền tỉ trọng thấp, còn gọi "chất nền giống màng đáy".



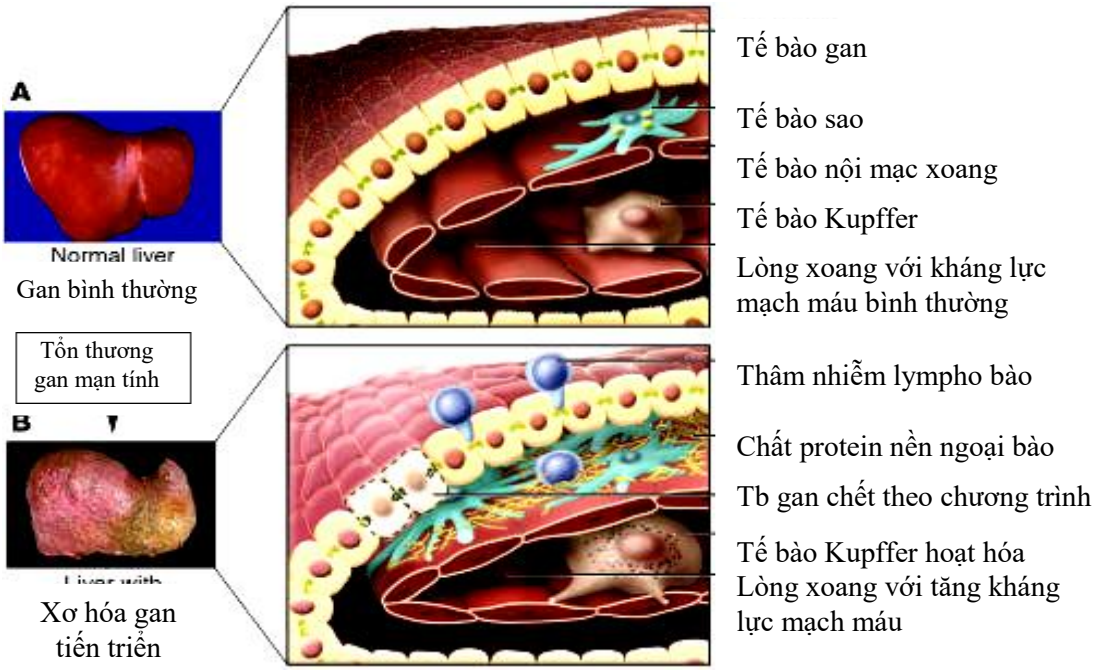
Hình1.2: Cấu trúc xoang và vị trí tế bào sao ở gan bình thường [62]
Nguồn: Friedman S.L. (2003), *J. of Hepatology*

1.1.4.2 Thay đổi cấu trúc gan khi bị tổn thương

Khi gan bị tổn thương liên tục, chất nền tỉ trọng thấp trở thành mô "giống sẹo" và chức năng tế bào gan suy giảm, giải thích được lý do tại sao trong xơ hóa gan tiến triển biểu hiện lâm sàng là giảm albumin máu, giảm chức năng khử độc thuốc, giảm yếu tố đông máu [Hình 1.3].

Cấu trúc xoang gan bình thường với tế bào sao và hệ thống chân phức tạp bao quanh xoang, rất ít chất nền trong giai đoạn này. Những thay đổi khi tế bào gan bị tổn thương mạn tính [Hình 1.3]:

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



Hình 1.3: Thay đổi cấu trúc khi gan bị tổn thương[99]
Nguồn: Ramon Bataller and David A. Brenner, Liver fibrosis, *J. Clin Invest*

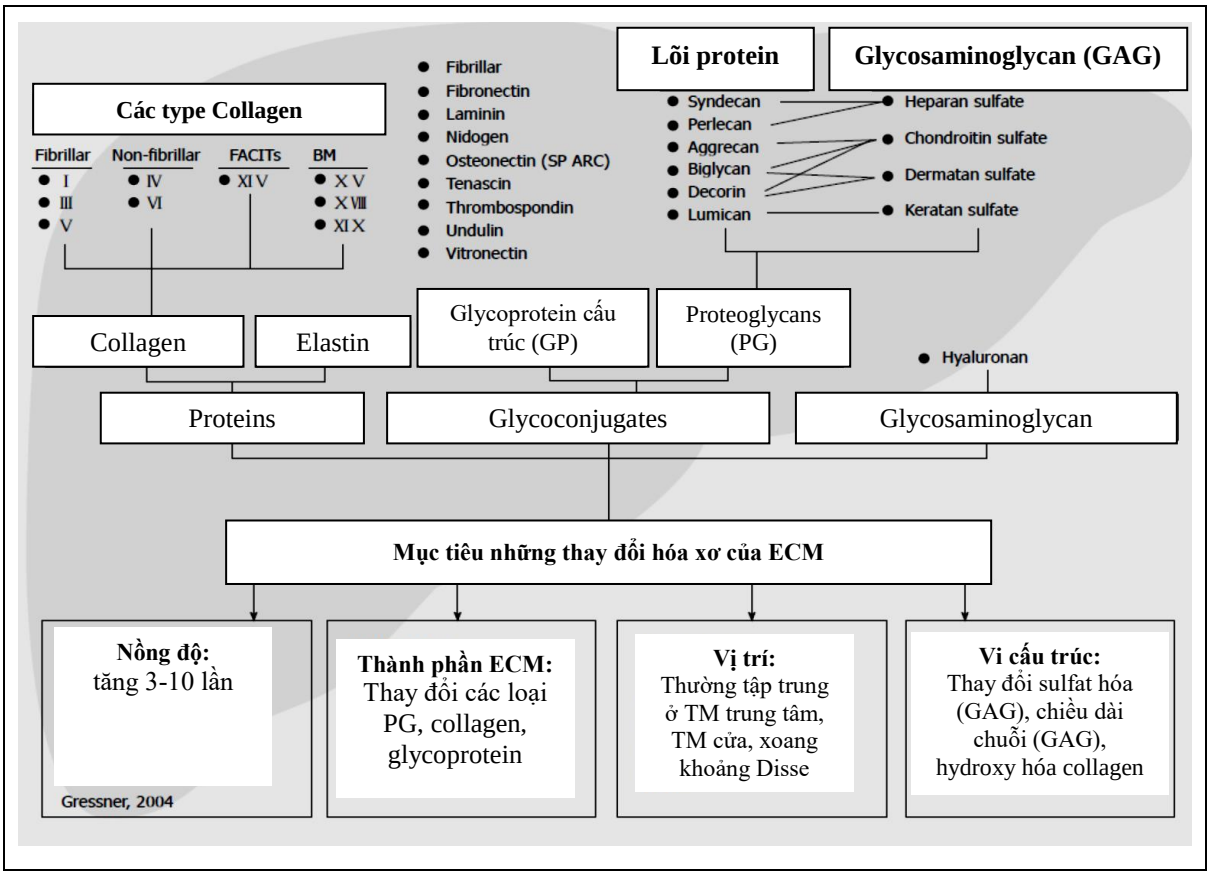
– Tăng sinh tế bào sao lên nhiều lần và được bao quanh một lượng lớn chất nền protein ngoại bào. Quá trình này làm mất vi nhung mao tế bào gan và biến mất các khe giữa các tế bào nội mạc xoang, trương lực co thắt các tế bào sao gây tăng đề kháng với dòng máu trong xoang gan.

1.1.4.3. Thành phần chất nền ngoại bào của gan xơ

Xơ hóa mô gan được đặc trưng bởi sự lắng đọng quá mức chất nền ngoại bào (ECM) liên quan đến tái sắp xếp ở mức độ mô học và phân tử các loại collagen, proteoglycan, glycoprotein và hyaluronan.

Sau một tổn thương gan cấp, như viêm gan do virus, có hiện tượng tái tạo tế bào chủ mô gan để thay thế cho các tế bào hoại tử và các tế bào chết theo chương trình. Quá trình này liên quan với đáp ứng viêm và sự lắng đọng có giới hạn của ECM. Nếu tổn thương gan vẫn tiếp diễn và sự tái tạo gan thất

bại thì các tế bào gan được thay thế bằng ECM, bao gồm cả các sợi collagen. Sự phân bố của các chất sợi tùy thuộc vào nguồn gốc của tổn thương gan.



Biểu đồ 1.2: Thành phần chất nền ngoại bào gan xơ và những thay đổi[73]

Trong viêm gan virus mạn tính và rối loạn đường mật mạn tính, các mô xơ khu trú đầu tiên ở quanh khoảng cửa. Trong khi với bệnh gan do rượu, các mô xơ tập trung chủ yếu quanh trung tâm và quanh xoang.

1.1.4.4.Tế bào sao và hiện tượng hóa sợi

Tế bào sao được Von Kupffer phát hiện năm 1876, nhưng vẫn còn nhầm lẫn giữa tế bào sao và đại thực bào (tế bào Kupffer). Mãi cho đến năm 1951, Itomới xác định 2 loại tế bào nàylà riêng biệt [63].

Tế bào sao có bào tương chứa lượng lớn retinoid (Vitamin A), chủ yếu nằm bao quanh nhân tế bào. Nó có vai trò quan trọng trong việc tạo sợi trong các bệnh gan.

Hiện tượng hóa sợi tế bào sao:

Khi gan bị tổn thương- do virus viêm gan, do nghiện rượu, độc tố, chấn thương, do ứ sắt, do tăng vitamin A hoặc các yếu tố khác - tế bào sao được hoạt hóa. Sự hoạt hóa này chuyển tế bào sao từ trạng thái nghỉ sang trạng thái hoạt động và sẽ kích thích các tế bào miễn dịch viêm giải phóng ra các cytokine, các yếu tố tăng trưởng và các chất hóa học khác. Các chất hóa học này hỗ trợ trực tiếp các tế bào gan hoạt hóa và giải phóng ra collagen, glycoprotein (fibronectine, proteoglycan, và các chất khác).Các chất này ứ đọng trong gan gây nên sự tích tụ các chất nền ở ngoại bào. Cùng lúc này quá trình phân hủy hoặc thoái hóa collagen bị suy yếu.

Các nghiên cứu gần đây về xơ hóa gan cho thấy tế bào sao đóng vai trò chủ yếu trong việc sản sinh sợi collagen trong xơ gan. Khi tế bào sao ở trạng thái nghỉ,nó sản sinh ra một lượng nhỏ collagen type III và IV.Khi được hoạt hóa, ngoài sản sinh ra chủ yếu collagen type I, chúng còn tạo thêm collagen type III, IV, VI, fibronectine, acid hyaluronic và các protein khác.

1.1.4.5. Các giai đoạn hoạt hóa tế bào sao

Sự hoạt hóa tế bào sao (Ito) xảy ra ít nhất qua 2 giai đoạn [64].

- **Giai đoạn khởi đầu:**

Các tế bào sao phì đại đáp ứng với các cytokine sinh sợi và tăng sinh.

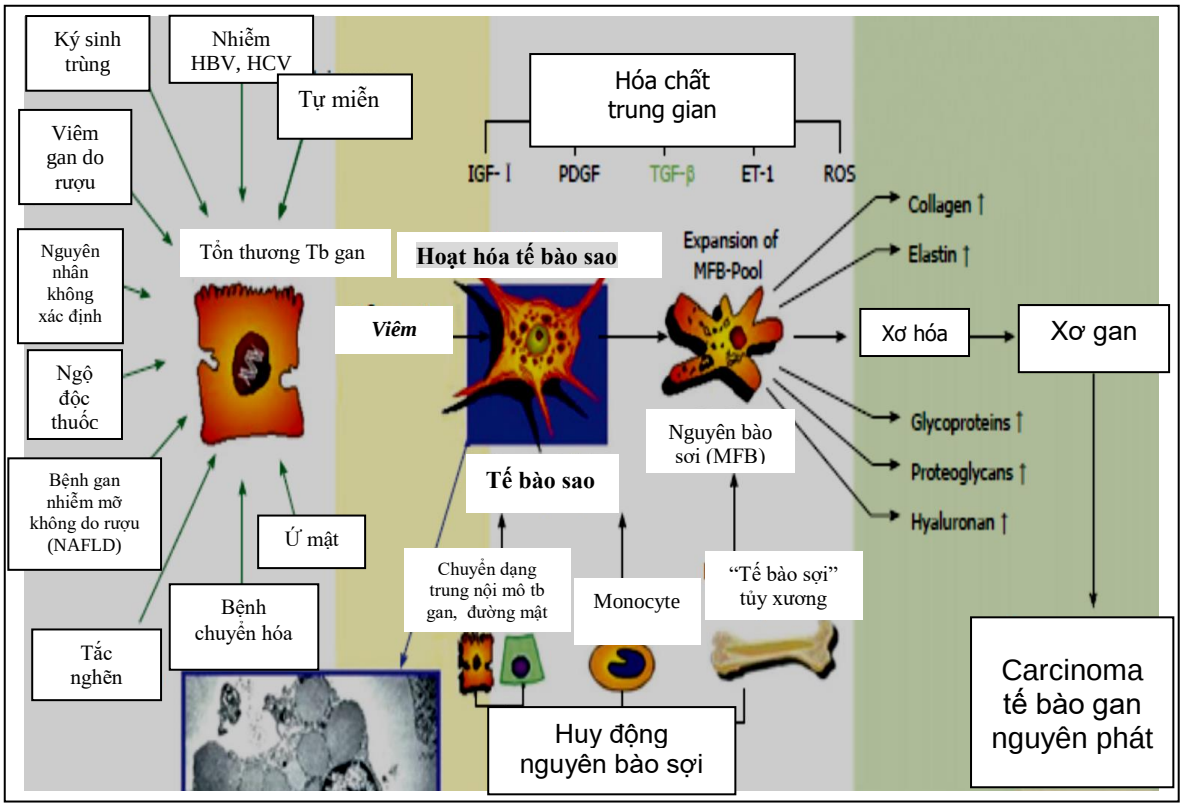
+ Trong tổn thương gan thực nghiệm, sự thâm nhiễm đại thực bào (tế bào Kupffer)xảy ra trước khi sự hoạt hóa tế bào sao diễn ra. Sự tiếp xúc của tế bào sao ngay sau khi cấy vào môi trường đã cấy tế bào Kupffer trước đó thúc đẩy sự hoạt hóa làm tăng sự tăng sinh và tạo sợi.
+ Mặc dù TGF1 có vai trò quan trọng, nhưng các tế bào gan, tiểu cầu, lympho bào cũng là nguồn gốc của các yếu tố khởi phát.

+ Quá trình viêm cũng là yếu tố quan trọng cho sự hoạt hóa tế bào sao. Phần lớn các dạng tổn thương gan mạn tính ở người có quá trình viêm nổi bật, đặc biệt là viêm gan do virus, do rượu…

Các thụ thể cytokine gây sự tăng sinh và sinh sợi là sự kiện xảy ra sớm và chủ yếu trong quá trình hoạt hóa tế bào sao.

– **Giai đoạn duy trì:**

Phản ứng đáp ứng tế bào đối với các cytokine này dẫn đến những thay đổi trong môi trường ngoại bào nhờ đó thúc đẩy hoạt hóa tế bào sao.Khi tế bào sao được hoạt hóa tạo ra các thụ thể cytokine, một số các cytokine được xác định rõ có thể kích thích và tạo ra sự tăng sinh tế bào và sinh sợi. PDGF là cytokine có hoạt tính tăng sinh hiệu quả nhất. TGF1 là chất trung gian có tính sinh sợi hiệu quả nhất.



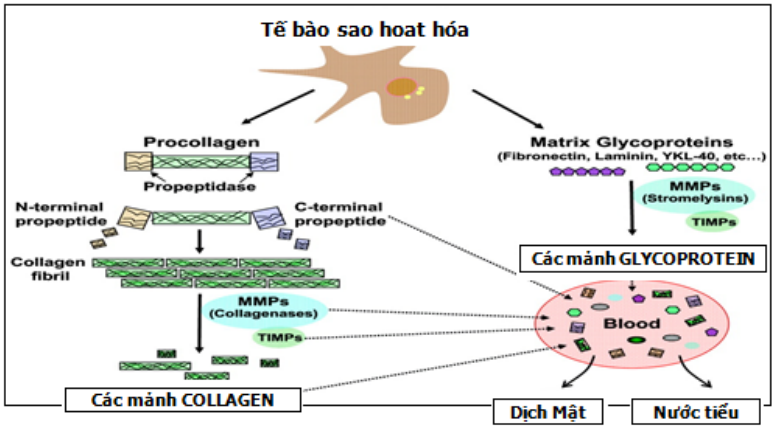
Biểu đồ1.3: Sự hoạt hóa tế bào sao và xơ hóa gan[73]

+ Tác động gián tiếp vào sự hoạt hóa tế bào sao (Ito). Các nghiên cứu đầu tiên cho thấy trong tổn thương gan mạn tính, tế bào Kupffer cũng có thể thoái biến thành collagen type V, chất nền dưới nội mạc có thể bị hoạt hóa do tăng tiết collagen type IV trong tế bào sao được hoạt hóa.

Xơ hóa gan liên quan tới những thay đổi chủ yếu về số lượng và thành phần của ECM. Ở giai đoạn tiến triển, lượng ECM ở tế bào gan nhiều gấp 6 lần lúc bình thường, gồm các sợi collagen (type I, III và V), fibronectin, undulin, elastin, laminin, hyaluronan, và proteoglycan. Sự tích tụ ECM là hậu quả của cả 2 quá trình: sự gia tăng tổng hợp và giảm thoái hóa. Tăng quá mức các men TIMP (Ức chế tiêu protein mô) làm giảm các men MMP (Tiêu protein chất nền) ảnh hưởng đến hoạt động làm giảm lượng ECM.

Tế bào sao là tế bào chính sản xuất ECM ở gan bị tổn thương. Ở gan lành, tế bào sao tập trung ở khoảng cửa và là nơi dự trữ chính của Vitamin A. Khi gan bị tổn thương mạn tính, tế bào sao được hoạt hóa hoặc chuyển dạng thành những tế bào giống nguyên bào sợi cơ, có khả năng co rút, tiền viêm, và có đặc tính hóa xơ. Những tế bào sao hoạt hóa sẽ di chuyển và tích tụ ở những vùng mô cần sửa chữa, tiết ra một lượng lớn chất nền ngoại bào và điều hòa sự thoái biến chất này. Những loại tế bào gan khác cũng có khả năng tạo xơ [73]. Trong xơ hóa gan do tắc mật, các nguyên bào sợi cơ bắt nguồn từ những mạch máu nhỏ ở khoảng cửa tăng sinh quanh các đường mật, mở đầu cho việc lắng đọng collagen [Biểu đồ 1.3].

Tăng hoạt động tiêu hủy collagen là cơ chế chính của sự hồi phục xơ gan. Những sợi collagen (type I và III) bị thoái hóa và tiêu hủy bởi men MMP (men tiêu collagen) ở mô kẽ. Trong giai đoạn hồi phục, hoạt động của MMP tăng lên liên quan đến sự giảm hoạt động của TIMP-1 [49],[Biểu đồ 1.4].



Biểu đồ 1.4: Con đường thoái biến của chất nền ngoại bào [49]

Ở người, có thể thấy xơ hóa gan thoái triển sau khi điều trị thành công bệnh nền. Hay nói cách khác, đặc điểm chung cho tất cả những bệnh nhân có cải thiện xơ gan là loại trừ được nguyên nhân gây bệnh với gan. Điều này được thấy ở bệnh nhân bệnh gan do quá tải sắt và đồng, do rượu, do nhiễm HBV, tắc nghẽn đường mật trong viêm tụy mạn tính, bệnh gan tự miễn.

1.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN

Ngày càng có nhiều đòi hỏi tìm những phương pháp mới để đánh giá xơ hóa gan,đặc biệt là những phương pháp đánh giá xơ hóa gan khôngxâm lấn. Đánh giá mức độ xơ hóa gan có nhiều ý nghĩa to lớn, nó không những chẩn đoán giai đoạn xơ hóa gan, mà còn đưa ra phương án điều trị chính xác, theo dõi và tiên lượng trong bệnh lý bệnh gan mạn tính.

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

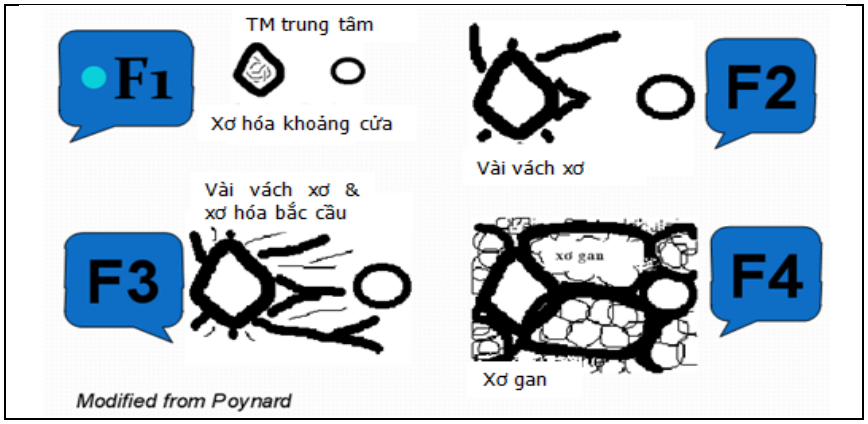
Dù đã được áp dụng từ hơn 115 năm nay, nhưng sinh thiết gan hiện nay vẫn được xem là "tiêu chuẩn vàng" trong đánh giá mô học gan, mức độ bệnh, nguyên nhân và xơ hóa gan.

1.2.1.1. Các phương pháp sinh thiết gan

Cho đến nay, nhiều phương pháp và kỹ thuật sinh thiết gan được công bố, có ba phương pháp sinh thiết gan như sau:

- Sinh thiết gan qua da: Bệnh nhân nằm ngửa trên bàn và tay phải để lên đầu, sát trùng và gây tê vùng da sinh thiết, thủ thuật này có thể là sinh thiết "mù" haythực hiện dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc CTscan.
- Sinh thiết gan qua tĩnh mạch cảnh: Thực hiện thủ thuật này khi bệnh nhân có rối loạn đông máu hay cổ chướng nhiều và thực hiện nhiều nhất là sinh thiết gan qua đường tĩnh mạch cảnh bên phải.
- Sinh thiết gan qua soi ổ bụng (Laparoscopy): Cách sinh thiết này nhằm lấy mẫu mô từ những vùng đặc biệt hoặc những vùng khác nhau của gan, hoặc khi có nguy cơ lây lan tế bào ung thư hay bệnh lý truyền nhiễm [111].

1.2.1.2. Các thang điểm đánh giá mô bệnh học



Hình 1.4: Chẩn đoán giai đoạn xơ hóa trên mô học[71]

Nguồn: Zachary D.Goodman, Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases, *J Hepatol*, 47(4)

Nhiều xét nghiệm cận lâm sàn chẩn đoán không xâm lấn được nghiên cứu, nhưng vẫn chưa có xét nghiệm nào được chấp nhận để thay thế mô bệnh học, được xem như tiêu chuẩn vàng, quyết định trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan và xơ gan. Các hệ thống thang điểm chính đánh giá tổn thương mô học của gan được biết đến nhiều nhất hiện nay: Thang điểm HAI-Knodell, HAI Ishak-Knodell (HAI-Knodell cải biên), và hệ thống điểm Metavir.

Thang điểm Ishak (Knodell) phân đến 6 giai đoạn, đánh giá cả sự xơ hóa và hoạt động viêm. Phần lớn các giai đoạn có sự phân biệt, tách bạch rõ ràng, nhưng cũng có những giai đoạn tạo ra nhiều sự nhầm lẫn lớn. Thang điểm này cũng có giá trị, nhưng không dễ sử dụng trong thực hành lâm sàng.

1.2.1.3. Biến chứng sinh thiết gan

Tỉ lệ biến chứng khác nhau tùy thuộc vào loại kỹ thuật được thực hiện. Kỹ thuật chọc hút Menghini thực hiện dễ, nhanh, nhưng mô lấy được dễ gãy vỡ ở bệnh nhân xơ gan.

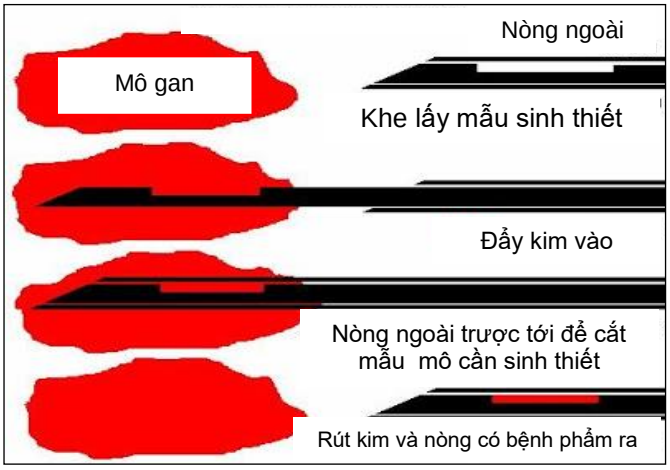
– **Các biến chứng thường gặp:**

+ Đau tại chỗ sinh thiết: 25% đau vùng hạ sườn phải hoặc vai phải.

+ Chảy máu: Thường gặp chảy máu lượng ít, tự giới hạn tại chỗ chọc kim. Chảy máu lượng nhiều ít gặp hơn nhưng cũng có thể gây tử vong [70].

– **Các biến chứng ít gặp:**

+ Viêm phúc mạc mật: do dò mật kết hợp với tắt ống mật chủ, do đó việc đánh giá bằng siêu âm trước khi thực hiện thủ thuật sẽ giảm được tỉ lệ biến chứng này.



Hình 1.5: Nguyên lý sinh thiết kiểu Tru-cut[70]

Nguồn: Arora Gaurav (2013), Percutaneous Liver Biopsy, *Medscape*

+ Tổn thương các cơ quan khác: thận phải, túi mật, đại tràng, viêm màng phổi và quanh gan do sự va chạm tạo fibrin quanh gan, hoặc viêm màng phổi có thể xảy ra một ngày sau khi chọc, biến chứng này gây đau nhẹ và đáp ứng với thuốc giảm đau.
+ Máu tụ trong gan: thường xuất hiện 2- 4 giờ sau khi sinh thiết và chỉ có 2% được phát hiện bằng siêu âm. Điều này có thể giải thích do khối máu tụ trong 24- 48 giờ đầu có hình ảnh echo đồng nhất với gan nên không thể phát hiện được dưới siêu âm. Sau khi sinh thiết 24 giờ, khối máu tụ thường không có triệu chứng và chỉ được phát hiện trong 23% bệnh nhân.
+ Chảy máu đường mật: chảy máu đường mật xuất hiện do chảy máu túi mật, tổn thương các mạch máu gan chảy vào ống mật. Các triệu chứng gợi ý như cơn đau quặn mật, gan to đau, túi mật căng to.
+ Tỷ lệ tử vong do sinh thiết gan dao động từ 1/10.000-1/12.000 [70] tỷ lệ cao khi thực hiện sinh thiết ở bệnh nhân có u ác tính, xơ gan cũng là nguyên nhân gây tử vong do chảy máu sau sinh thiết.

1.2.1.4. Một số sai lệch của sinh thiết gan

– Sai lệch do mẫu sinh thiết: một hạn chế sinh thiết gan là sai lệch mẫu do mẫu gan sinh thiết chỉ đại diện một phần rất nhỏ của toàn bộ gan, và các sang thương mô bệnh học lại không phân bố đều trong gan, ngay cả mức độ đại thể.
– Sai lệch giữa các nhà bệnh học/cùng một nhà bệnh học (Intra/inter-observer variability): nguyên nhân quan trọng của sai lầm trong phân giai đoạn và phân độ sinh thiết gan.

– Những nguyên nhân sai lệch khác: một vài thông số khác như việc cố định mô và phương pháp nhuộm mô cũng ảnh hưởng lên đánh giá và gây ra những sao lệch kết quả [116].

1.2.1.5. Một số khó khăn thường gặp khi sinh thiết gan

Trên bệnh nhân xơ gan thường gặp khó khăn khi sinh thiết, nhất là có dịch báng nên khó chèn ép được cầm máu sau thủ thuật, và mẫu sinh thiết gan cắt được có rất ít tế bào gan trong tổ chức xơ.

Nếu kim không đủ sắc nhọn sẽ khó thâm nhập vào bao gan, hiện nay dùng kim sử dụng một lần nên hạn chế nhược điểm này.

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

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

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

– **Nguyên lý và ý nghĩa các dấu ấn huyết thanh đánh giá xơ hóa gan**

Hiện tại không có một xét nghiệm riêng biệt nào chính xác và đủ tin cậy trong tiên đoán mô học, đặc biệt là xơ hóa gan. Một xét nghiệm không xâm lấn lý tưởng phải đơn giản, phổ biến, rẻ tiền và chính xác [119]. Đặc tính một xét nghiệm huyết thanh lý tưởng:

+ Đặc hiệu cho gan, không bị ảnh hưởng bởi thay đổi chuyển hóa và ít bị ảnh hưởng do suy thận và suy giảm bài tiết mật.
+ Dễ thực hiện.
+ Phản ánh được các loại bệnh gan mạn, tương quan với lượng chất nền.
+ Đủ nhạy để phân biệt được giữa các giai đoạn xơ hóa khác nhau, từ bệnh gan mạn đến xơ gan.

+ Phản ảnh được đáp ứng thành công trong điều trị kháng xơ hóa.

Những xét nghiệm huyết thanh phản ánh sự thay đổi chức năng gan nhưng không phản ánh trực tiếp chuyển hóa ECM là dấu ấn gián tiếp; Trong khi những xét nghiệm liên quan trực tiếp đến sự biến đổi ECM trong suốt quá trình hóa sợi là dấu ấn trực tiếp. Những dấu ấn không xâm lấn này sẽ gồm cả việc đánh giá ban đầu và theo dõi quá trình điều trị kháng virus hay kháng xơ, còn cung cấp thêm nhiều thông tin mới về bệnh sử tự nhiên của quá trình tiến triển cũng như hồi phục của xơ hóa.

- **Các dấu ấn gián tiếp trong chẩn đoán xơ hóa gan:**

Những xét nghiệm này không dựa trực tiếp vào bệnh sinh tế bào của xơ hóa gan, mà chủ yếu dựa vào tình trạng tổng hợp hoặc viêm của gan.

Một số dấu ấn gián tiếp gần đây được tính từ những thông số sinh hóa thường quy, bao gồm những xét nghiệm thông thường, ví dụ như số lượng tiểu cầu, AST, ALT máu, thời gian prothrombin.

Fibrotest và **Fibrosure**: là một xét nghiệm dưới 2 tên gọi khác nhau ở Pháp và Mỹ, gồm 5 dấu ấn: α2-macroglobulin, α2-globulin (haptoglobin), γ-globulin, apoliprotein A1, bilirubin, và cùng với tuổi và giới của bệnh nhân.

Trong một nghiên cứu của Rossi[101] gồm 125 bệnh nhân viêm gan C mạn trước khi điều trị kháng virus. Điểm FibroTest được tính bằng máy. Giá trị tiên đoán và đường cong ROC được dùng để đánh giá độ chính xác của điểm FibroTest. Kết quả là tần suất xơ hóa gan nặng theo sinh thiết gan là 3,38. Xét nghiệm đơn lẻcó giá trị nhất chẩn đoán xơ hóa nặng là α2-macroglobulin (với giá trị ngưỡng 2,52 g/L, độ nhạy: 75%, độ đặc hiệu: 67%). Giá trị tiên đoán âm của điểm cắt FibroTest < 0,1 là 85%, và giá trị tiên đoán dương của điểm cắt > 0,6 là 78%. Xét nghiệm Fibrotest được mô tả lần đầu tiên vào năm 2001 trên bệnh nhân viêm gan C.

ActiTest: Là dạng cải biên từ Fibrotest, nó kết hợp ALT và phản ảnh cả 2 mức độ xơ hóa và mức độ viêmhoại tử gan. ActiTest cho thấy có giá trị chẩn đoán cao hơn đối với bệnh gan xơ hóa tiến triển và hoạt động mô học cao hơn. Những bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính có chuyển đổi huyết thanh đáp ứng với điều trị thấy có cải thiện cả điểm ActiTest và FibroTest, vì vậy có thể sử dụng thang điểm này để theo dõi đáp ứng với điều trị.

Bảng 1.2: Một số dấu ấn gián tiếp trong đánh giá xơ hóa gan [49]

	Dấu ấn	Độ nhạy/Độ đặc hiệu	PPV/NPV
Tỉ số AST/ALT	AST/ALT	53%/100%	100%/81%
Forns	Tiểu cầu, GGT, cholesterol, tuổi	94%/51%	40%/96%
APRI	AST, tiểu cầu	41%/95%	88%/64%
Chỉ số PGA	Tiểu cầu, GGT, apolipoprotein A	91%/81%	85%/89%
Chỉ số PGAA	Prothrombin , γGT, apoliprotein A1, α2-macroglobulin	79%/89%	
Fibrotest	GGT, haptoglobin bilirubin, apolipoprotein A, alpha-2-macroglobulin	87%/59%	63%/85%
Fibrospect	Hyaluronic acid, TIMP-1, alpha-2-macroglobulin	83%/66%	72%/78%
FPI	AST, cholesterol, HOMA-IR, tuổi, tiền sử dùng rượu	85%/48%	70%/69%
ELF	Gồm nhiều ECM và proteinase: collagen IV, collagen VI, PIIINP, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, tenascin, laminin, và hyaluronic acid	90%/41%	35%/92%

NashTest: Trong số các bệnh nhân nghi ngờ NAFLD, thế hệ các dấu ấn sinh hóa mới như FibroTest, NashTest cho phép nhận diện những bệnh nhân có nguy cơ và những bệnh nhân không xơ hóa hay NASH. NashTest xem như ưu tiên hàng đầu để đánh giá tổn thương trong bệnh gan mạn tính

nhằm giảm bớt sinh thiết gan [97]. NashTest là một Fibrotest cải tiến - bao gồm các thông số: chiều cao, cân nặng, triglyceride máu, cholesterol máu và cả AST và ALT - dùng để chẩn đoán xơ hóa gan đối với bệnh nhân NASH.

Fibrometer: Trong nghiên cứu của Cales và cs, mục đích là đưa ra những test huyết thanh mới khác nhau trong xơ hóa bệnh gan mạn do virus và do rượu. Đo lường đến 51 dấu ấn huyết thanh và Fibrotest, Fibrospect, ELFG, APRI, và điểm Forns. Fibrometer gồm 6 thông số: tiểu cầu, thời gian Prothrombin, AST, α-2-M, HA và urea chỉ, số mới này được xem là có kết quả chẩn đoán chính xác hơn xơ hóa gan mức độ nặng [35].

Fibrospect II: Được mô tả lần đầu tiên ở bệnh nhân viêm gan virus C vào năm 2004.Fibrospect II sử dụng 3 dấu ấn - acid hyaluronic, TIMP-1, α2-macroglobulin - để tính điểm. Khi áp dụng chỉ số này trên 696 bệnh nhân viêm gan C; điểm <0,36: loại trừ xơ hóa có ý nghĩa với giá trị tiên đoán âm là 76%; và khi điểm >0,36: phát hiện xơ hóa có ý nghĩa với giá trị tiên đoán dương là 74%.

ELFG: phối hợp từ 3 dấu ấn huyết thanh: HA, PIIINP và TIMP-1. Trong một nghiên cứu trên 3 loại bệnh gan mạn: do virus viêm gan C, do rượu và NASH, diện tích dưới đường cong ROC lần lượt: 0,77; 0,94 và 0,87.

Hepascore: được tính từ 4 dấu ấn huyết thanh billirubin, GGT, α-2-M và HA. Điểm số được cho từ 0-1, tính toán từ 4 thông số trên kèm với tuổi và giới tính. Trong 1 nghiên cứu của Adams trên 117 bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính chưa điều trị, với điểm Hepascore ≥ 0,5 có độ đặc hiệu là 89% và độ nhạy là 63% cho bệnh nhân có xơ hóa nặng (điểm Metavir ≥ F3) [28].

Tỷ lệ AST/ALT: Một số nghiên cứu chứng minh rằng khi tỷ số này >1,5 gợi ý xơ gan, AST/ALT bình thường: 0,8. Tuy nhiên, kết quả không

đồng nhất vì vậy ứng dụng lâm sàng của nó trong chẩn đoán xơ gan chưa chắc chắn [Bảng 1.2].

Chỉ số PGA và **PGAA**: Chỉ số này thường dùng trong bệnh gan do rượu. Chỉ số PGA (gồm prothrombin, GGT và apolipoprotein A_1) có giá trị ở bệnh nhân có bệnh gan mạn do các nguyên nhân khác nhau nhưng đặc biệt ở bệnh gan do rượu. Tính chính xác trong phát hiện xơ gan dao động từ 66-72%. Khi được bổ sung thêm α2-macroglobulin, ta có chỉ số PGAA, có một số tiến bộ trong việc ứng dụng vào lâm sàng. Giá trị tăng tùy theo mức độ xơ hóa gan [49]. [Bảng 1.2]

Chỉ số APRI: Còn gọi chỉ số Wai, được tính như sau: APRI = ASTx100/Số lượng tiểu cầu. Có nhiều nghiên cứu chỉ số APRI, chủ yếu ở bệnh nhân nhiễm HCV hoặc đồng nhiễm HIV và HCV và bệnh gan do rượu. Kết quả độ nhạy 37-80%, độ đặc hiệu 30-100%, giá trị tiên đoán dương là 57-100%, và giá trị tiên đoán âm 45-98% trong chẩn đoán xơ hóa gan. Các nghiên cứu sau đã minh họa cho những hạn chế này [49].

- **Các dấu ấn trực tiếp trong chẩn đoán xơ hóa gan:**

Xơ hóa gan là hậu quả của sự thay đổi cả về số lượng và chất lượng của ECM. Những chất đánh dấu xơ hóa gan trực tiếp gồm một số chất trong máu và nước tiểu có liên quan đến sản phẩm lắng đọng hoặc phân hủy ECM, các enzyem liên quan đến sinh tổng hợp hoặc thoái hóa, các glycoprotein và proteoglycan/glycosaminoglycan của ECM. Ưu điểm của các chất đánh dấu này là chúng thường tăng nhiều, đặc biệt ở bệnh nhân có tình trạng xơ hóa gan diễn tiến nhanh, và có thể tăng cao trước khi có sự lắng đọng đáng kể của chất ECM. Các dấu ấn trực tiếp được phân 3 loại sau: Các dấu ấn liên quan lắng đọng chất nền; liên quan đào thải chất nền. Cytokines và hóa ứng động liên quan tạo xơ.

Bảng 1.3: Các dấu ấn trực tiếp trong chẩn đoán xơ hóa gan [73]

	Mẫu thử			Phương pháp
	Máu	Nước tiểu	Sinh thiết gan	
Enzymes liên quan chất nền ngoại bào (ECM)				
Prolyl hydroxylase	+	-	+	Radioenzymatic,RIA
Monoamine-oxidase	+	-	+	Enzymatic
Lysyl oxidase	+	-	+	RIA
Lysyl hydroxylase	+	-	-	RIA
Galactosylhydroxylysyl-glucosyltransferase	+	-	+	RIA
Collagen peptidase	+	-	+	Enzymatic
N-Acetyl-β-D-glucosaminidase	+	+	+	Enzymatic
Các mảnh collagen và sản phẩm của nó				
Type I-procollagen				
N-terminal propeptide (PINP)	+	-	+	ELISA
C-terminal propeptide (PICP)	+	-	+	RIA
Type III-Procollagen				
Procollagen nguyên	+	-	-	RIA
N-terminal propeptide (PIIINP)				
Propeptide hoàn toàn (Col 1-3)	+	-	-	RIA
Globular domain of Propeptide (Col-1)	+	-	-	RIA
Type IV-Collagen				
NC1-fragment (C-terminal)	+	+	-	ELISA, RIA
7S domain ("7S Collagen")	+	+	-	RIA
Type VI-Collagen	+	+	+	RIA
Glycoproteins và MMP, TIMP				
Laminin, P1-fragment	+	-	-	RIA, EIA
Undulin	+	-	-	EIA
Vitronectin	+	-	-	EIA
Tenascin	+	-	-	ELISA
YKL-40 (Chondrex)	+	-	+	RIA/ELISA
MMP-2	+	-	-	ELISA
TIMP-1, TIMP-2	+	-	-	ELISA
sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule, sCD106)	+	-	-	ELISA
Glycosaminoglycans				
Hyaluronic acid (Hyaluronan)	+	-	-	Radioligand assay ELISA
Molecular mediators				
Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng β (TGF-β)	+	-	+	ELISA
Yếu tố tăng trưởng mô liên kết (CTGF/CCN2)	+	?	+	ELISA

– **Các dấu ấn liên quan lắng đọng chất nền:**

Nhiều dấu ấn liên quan đến sự lắng đọng chất nền đã được nghiên cứu, phần lớn dựa trên việc phát hiện các peptides procollagen khác nhau. Các collagene được tổng hợp từ procollagene. Collagen được các enzyme tổng hợp lại từ 2 thành phần riêng biệt: carboxyl- và amino-terminal. Những enzyme đó là procollagen C-proteinase và procollagen N-proteinase.

Procollagen type-I carboxy-terminal peptide (PICP): tăng ở bệnh nhân xơ gan. Tuy nhiên, PICP không chính xác bằng collagen type IV hoặc PIIINP trong phát hiện xơ gan, mức độ nặng của bệnh hoặc bệnh gan do rượu. Trong một nghiên cứu, PICP bình thường ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính mức độ nhẹ và tăng 50% ở bệnh gan mạn tính mức độ trung bình, nặng và xơ gan.

Procollagen type III amino-terminal peptide (PIIINP): là dấu ấn xơ hóa gan đã được nghiên cứu nhiều. Nó tăng trong bệnh gan cấp và mạn tính, có liên quan với tăng aminotransferase ở bệnh nhân viêm gan hoạt động và bilirubin ở bệnh nhân xơ gan. PIIINP phản ảnh giai đoạn mô học của xơ hóa gan ở bệnh nhân bệnh gan do rượu, viêm gan do virus và xơ gan ứ mật nguyên phát. PIIINP giảm hoặc bình thường gặp ở bệnh nhân ngừng rượu và bệnh nhân viêm gan tự miễn điều trị thành công với ức chế miễn dịch. PIIINP có độ nhạy 76%-78%, độ đặc hiệu 71-81% [74].

Collagen type I và IV: type I tăng trong tất cả các dạng bệnh xơ hóa gan. Nó tăng ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính và có liên quan với thang điểm xơ hóa, nhưng không liên quan với mức độ viêm và tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Collagen type IV tăng ở những bệnh nhân có bệnh gan mạn tính.

Laminin: là glycoprotein không tạo collagen, liên quan với mức độ xơ hóa và viêm gan nặng, điểm Child's Pugh, độ chênh tĩnh mạch cửa gan và biến chứng của xơ gan, nó cũng có giá trị tiên đoán tăng áp cửa. Laminin là dấu ấn nhạy và đặc hiệu cho viêm gan do rượu cấp tính.

Hyaluronic acid: Giá trị ngưỡng của HA được nhiều tác giả - như Sakugawa và cs, Murawaki và cs - xác định là ≥ 50 ng/mL trong phát hiện xơ hóa nặng. Trong nghiên cứu khác, Montazeri chọn giá trị ngưỡng phát hiện xơ hóa nặng là 126,4 ng/mL. Nhiều nghiên cứu này trong bệnh viêm gan C mạn tính, NAFLD, bệnh gan do rượu (ALD) và viêm gan B mạn tính. HA rất có giá trị trong phát hiện xơ hóa gan nặng. Giá trị tiên đoán âm của HA trong xơ gan là 98-100% và rất giá trị trong loại trừ xơ gan[58].

Chondrex (YKL-40): Trong một nghiên cứu gồm 109 bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính, cho thấy YKL-40 có ưu thế hơn những dấu ấn xơ hóa khác trong tiên đoán xơ hóa nặng (F2-F4) với xơ hóa nhẹ (F0-F1) (YKL-40 có giá trị dưới đường cong ROC là 0,809; trong khi HA là 0,805). Sau liệu pháp Interferon, chỉ có giá trị YKL-40 giảm có ý nghĩa không chỉ ở nhóm đáp ứng, mà còn cả ở nhóm không đáp ứng điều trị [105].

- **Các dấu ấn liên quan với sự thoái biến chất nền:**

Thoái biến chất nền xảy ra chủ yếu do tác dụng một loạt các enzyme được biết là MMP. Các enzyme này được tổng hợp trong tế bào và bài tiết dưới dạng tiền enzyme, chúng bị ức chế bởi TIMP. Có 3 MMP quan trọng: MMP-2 (gelatinase-A), MMP-3 (stromelysin) và MMP-9 (gelatinase-B).

Men tiêu protein chất nền (MMP): MMP-2 tiết từ tế bào sao hoạt hóa, tăng trong bệnh gan mạn tính, hàng loạt các nghiên cứu đánh giá tương quan của MMP-2 với mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính.Có ít nghiên cứu về MMP-3 trong tổn thương gan mạn và xơ hóa gan MMP-9: được bài tiết chủ yếu bởi tế bào Kupffer hoạt hóa. MMP-9 tăng ở bệnh nhân ung thư tế bào gan nhưng không tăng trong bệnh gan mạntính hoặc xơ [73].

Men ức chế tiêu protein (TIMP-1 và TIMP-2): MMP-1, MMP-3 tăng nhanh và thoáng qua sau một vài ngày gan bị tổn thương nên khó phát hiện; Ngược lại, TIMP-1 và TIMP-2 tăng đột ngột và duy trì trong suốt một thời

gian. TIMP-1 và TIMP-2 tăng ở bệnh nhân viêm đường mật xơ hóa, hẹp đường mật, PBC, viêm gan tự miễn. Trong viêm gan C mạn tính, TIMP-1 và TIMP-2 tương quan có ý nghĩa với chỉ số hoạt động mô học và với xơ hóa.

- **Cytokin và chemokine liên quan xơ hóa gan:**

Một số cytokin có vai trò trong tạo xơ hóa gan: TGF-β và TGF-α.

TGF-β (Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng β): tăng trong bệnh gan mạn tính. Ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính điều trị bằng interferone, TGF-β giảm khi mức độ viêm hoại tử giảm, không có sự thay đổi xơ hóa. TGF-β tăng và tương quan với mức độ nặng bệnh gan và được xem là một dấu ấn sinh hóa không xâm lấn chẩn đoán xơ hóa gan. Độ tương quan có ý nghĩa của nó với AST, ALT cho thấy nó là dấu ấn hoại tử tế bào gan thay vì xơ hóa gan.

TGF-α: có vai trò chủ yếu trong ung thư tế bào gan. TGF-α cũng tăng ở những bệnh nhân xơ gan và có tương quan với bilirubin và phân loại Child's Pugh, gợi ý TGF-α có tương quan với rối loạn chức năng gan [73] [Bảng 1.3].

Đánh giá xơ hóa gan bằng gene: Xơ hóa gan là một diễn tiến động, trong đó nhiều gene tương tác với các yếu tố môi trường. Việc nhận diện các gene quan trọng có tương quan với diễn tiến bệnh gan mạn có thể là một công cụ tốt để chẩn đoán và tiên lượng bệnh.

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

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

- **Siêu âm:**

Là kỹ thuật dễ thực hiện, không xâm lấn. Siêu âm B mode cho phép nhìn thấy lá gan rất rõ về hình thể, cấu trúc đường mật, mạch máu. Siêu âm Doppler giúp khảo sát được hệ động mạch gan, hệ tĩnh mạch cửa, đo được

dòng chảy của mạch máu. Giá trị siêu âm Doppler vẫn chưa rõ ràng. Một số tác giả ghi nhận xơ gan mất bù có thể chẩn đoán được đến 90%.

Do có chi phí thấp, siêu âm là một kỹ thuật được ưa chuộng. Tuy nhiên, trong bệnh lý xơ gan do viêm gan, tiến trình xơ gan diễn ra dần dần, từ những biến đổi đầu tiên trên siêu âm là thay đổi độ phản âm, cho đến cấu trúc nhu mô gan thô rồi đến khi bờ gan gồ ghề, gan teo nhỏ thì đã quá muộn. Do đó, nó ít giá trị trong giai đoạn đầu xơ hóa gan. Hơn nữa phân tích kết quả siêu âm phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm của từng bác sĩ và sự gia tăng độ hồi âm của gan có thể khó phân biệt giữa thoái hóa mỡ gan với xơ hóa gan.

- **CTscan và MRI:**

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

Một số phương pháp cải tiến từ siêu âm chuẩn đã được đưa ra để tăng tính chính xác trong chẩn đoán xơ gan và tăng áp tĩnh mạch cửa. Trong một nghiên cứu sử dụng tỷ lệ đường kính thùy đuôi và thùy phải, độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác trong chẩn đoán xơ gan khá cao.

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

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

- **Phân loại đo độ đàn hồi gan:**

Ngoài MRE, siêu âm có nhiều cách tạo hình biến dạng mô, hiện có các máy siêu âm để phân tích định tính và định lượng biến dạng mô và độ đàn hồi. Phân làm 2 loại chính: tĩnh và động [36].

+ Loại tĩnh (static): với nguồn kích thích cơ học trực tiếp như máy HiRTE (Hitachi Real-Time Tissue Elastography).

+ Loại động (dynamic): với lực bức xạ (radiation force) gây ra các biến dạng đàn hồi. Các phương pháp tạo hình đàn hồi này gồm có: Đo độ đàn hồi thoáng qua (Transient elastography), như FibroScan®. Tạo hình sóng biến dạng siêu âm (Supersonic Shear Imaging, SSI), như máy Supersonic Imagine Aixplorer. Đo xung lực bức xạ âm (ARFI), như máy Acuson S2000 của Siemens.

MRE(Cộng hưởng từ đàn hồi): Gần đây, MRE là một phương pháp tạo hình cộng hưởng từ chức năng không xâm lấn nhằm phát hiện và phân độ xơ hóa gan. Sự thay đổi những đặc tính cơ học của mô gan, như độ đàn, có thể tương quan với mức độ xơ hóa gan. Một số bệnh nhân bệnh gan mạn tính gần đây được đánh giá độ đàn hồi của gan bằng phương pháp MRE này. Ngoài ra, MRE có độ nhạy và độ đặc hiệu tương đối cao trong tiên đoán giai đoạn xơ hóa gan. Theo Hội Nghiên cứu Bệnh Gan Mỹ (AASLD), độ chính xác chẩn đoán cao là quan trọng, vì những bệnh nhân được chấp nhận để được điều trị bằng phác đồ kháng virus chỉ khi có mức độ xơ hóa nhiều (≥F2), đặc biệt với bệnh nhân viêm gan virus C genotype 1. Với bệnh nhân có độ xơ hóa ≥3, cần tầm soát thêm tăng áp tĩnh mạch cửa và ung thư gan. MRE có nhiều khả năng phát hiện xơ hóa gan giai đoạn F≥2 (F2-4) và giai đoạn ≥3 (F3-4) với giá trị ngưỡng 5,37kPa và 5,97kPa, ứng với độ nhạy cao (91% và 92%) và độ đặc hiệu cao (97% và 95%) [120]. Kỹ thuật này hiện chưa có ở Việt Nam.

MRS: Cộng hưởng từ phổ thường được chỉ định trong u não, đánh giá sự lan rộng, tiến triển của u, đáp ứng điều trị, vị trí lý tưởng để sinh thiết. Gần đây, nó được dùng đánh giá mức độ xơ hóa và nhiễm mỡ của gan.

ARFI - Xung lực bức xạ âm (Focused Acoustic Radiation Force): Lực bức xạ âm là kết quả từ một chuyển đổi động lượng từ sóng siêu âm lan truyền đến mô qua đó truyền đi theo luật hấp thụ và cơ chế tán xạ. Theo Nyborg, mô cơ thể được xem như một chất dịch nhớt để đáp ứng với truyền

sóng âm. Hiện tại trong nước ta đã có một số nghiên cứu bước đầu đánh giá giá trị của kỹ thuật ghi hình xung lực xạ âm trong dự đoán giai đoạn xơ hóa gan trên bệnh nhân bệnh gan mạn tính [27].

- **Sơ lược lịch sử phát triểnkỹ thuật đo độđàn hồi thoáng qua:**

Năm 1988, một số nghiên cứu trên lý thuyết về đo độ đàn hồi thoáng qua thực hiện tại Pháp. Năm 1991, Ophir và cộng sự đã áp dụng đàn hồi tĩnh để đo độ đàn hồi mô vú.

Năm 2001, hãng Echosens của Pháp phát minh máy FibroScan®. Năm 2001-2002, nghiên cứu ban đầu thực hiện đo độ đàn hồi gan tại Pháp. Năm 2002, nhiều nghiên cứu này thực hiện đa trung tâm tại Paris. Năm 2005-2006, thử nghiệm này được thực hiện đa trung tâm ở Mỹ.

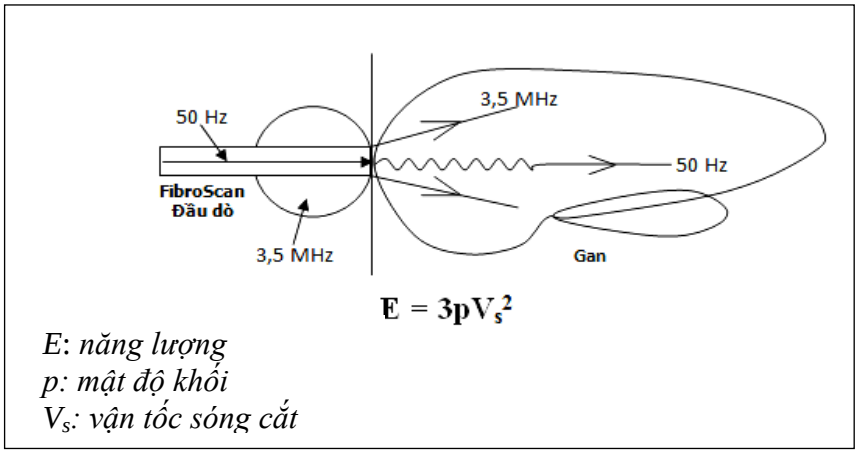
Ở Việt Nam: năm 2005 máy FibroScan đầu tiên được đặt tại Trung Tâm Chẩn Đoán Y Khoa Tp.HCM (Medic). Năm 2007, máy FibroScan thứ hai được đặt tại bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội.

Một số nước khác đã chấp thuận sử dụngmáy nàynhư Trung Quốc(2008), Canada (2009),Brazil(2010),Nhật(2011) và máy đã có mặt trên 70 nước. Ngày nay, 1800 máy FibroScan đã được dùng trên toàn cầu, cả trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng. Từ tháng 4 năm 2013, Mỹ là thị trường quan trọng mới nhất chấp thuận FibroScan[111].

- **Nguyên tắc vật lý:**

Khi gan bị viêm, mô gan phản ứng và thay đổi cấu trúc mô học, tế bào xơ làm cho mô gan cứng hơn, nên độ đàn hồi của mô gan sẽ thay đổi.Đo độ đàn hồi gan là một thủ thuật không xâm lấn, không gây đau, thực hiện nhanh chóng và khách quan để định lượng xơ hóa gan. Máy đo độ xơ hóa của gan dựa vào kỹ thuật đàn hồi xung (pulsed elastography) theo những nguyên lý

sau: với mật độ khối *p* hằng định tùy thuộc mô, mô cứng hơn, độ xuyên của sóng cắt nhanh hơn như vậy vận tốc sẽ lớn hơn.



Hình 1.6: Công thức tính độ đàn hồi Young ($E = 3pV_s^2$) [36]

Đầu dò gồm bộ cảm ứng siêu âm được lắp trên trục của bộ chuyển đổi điện động lực học (bộ rung). Bộ cảm ứng siêu âm (tần số 3,5 MHz) được đặt chính diện trên da người bệnh. Bộ rung phát một sóng cơ học biên độ thấp (tần số 50 Hz). Sóng cơ học này sẽ tạo ra một sóng đàn hồi tần số thấp được gọi là sóng cắt. Tốc độ lan truyền của sóng đàn hồi chịu tác động trực tiếp của độ đàn hồi môi trường. Khi sóng đàn hồi truyền qua da, tổ chức dưới da và gan, sự hấp thụ sóng siêu âm xảy ra. Bộ cảm ứng siêu âm sẽ được dùng để đo tốc độ lan truyền của sóng cắt trong nhu mô gan và tính toán độ đàn hồi của gan [36], [106], [Hình 1.6]. Độ đàn hồi gan được tính theo công thức:

Công thức Young: $E = 3pV_s^2$

- **Tương quan giữa độ đàn hồi ganthoáng qua với phân loại Metavir**

Giá trị bình thường của độ đàn hồi gan đã được khảo sát trong nghiên cứu của Roulot và cs [102] gồm 429 người tình nguyện khỏe mạnh, trong đợt khám sức khỏe định kỳ những người này không có bệnh gan, xét nghiệm transaminase bình thường. Giá trị trung bình độ đàn hồi của gan ở những đối tượng này là 5,49 ± 1,59 kPa.

Trong nghiên cứu của Corpechot và cs [47], trên 71 người khỏe mạnh, 33 nam và 38 nữ, không có tiền sử bệnh gan, không dùng ma túy hay rượu, và có các xét nghiệm máu gan bình thường. Người ta nhận thấy độ đàn hồi của gan ở nam cao hơn nữ (5,2 ± 0,7 ở nam so với 4,5 ± 1 kPa ở nữ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, p< 0,01).

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

+ Xác định mức độ xơ hóa gan, trong bệnh lý chủ mô gan mạn tính do viêm gan virus: đặc biệt là viêm gan virus B và C.

+ Viêm gan do rượu. Gan thoái hóa mỡ.

+ Theo dõi diễn biến phục hồi của bệnh lý gan nhằm xác định mức độ xơ hóa gan, điều này rất hữu ích cho các nhà lâm sàng trong chẩn đoán cũng như trong điều trị và theo dõi điều trị.

Ngoài ra, FibroScan còn được chỉ định rộng rãi cho các người đi kiểm tra sức khỏe định kỳ theo yêu cầu hay chỉ định tầm soát cho các đối tượng có nhiều nguy cơ cao như: uống nhiều rượu, sử dụng thuốc kháng lao lâu dài, bệnh gan bẩm sinh, theo dõi diễn tiến trước và sau ghép gan.

- **Một số hạn chế:**

Trong nghiên cứu của Foucher và cs gồm 2114 bệnh nhân nhận thấy tỷ lệ thất bại trong đo độ đàn hồi của gan 4,5% [59].

Một số nghiên cứu gần đây gợi ý rằng kết quả độ đàn hồi của gan có thể bị ảnh hưởng bởi tăng men gan ALT [30], béo phì.

1.3 TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU FIBROSCAN NGOÀI VÀ TRONG NƯỚC

1.3.1 Kết quả nghiên cứu về Fibroscan ở nước ngoài cho đến nay

Foucher và cs, năm 2003-2004, đã tiến hành nghiên cứu Chẩn đoán xơ gan bằng phương pháp đo độ đàn hồi gan ở bệnh gan mạn tính tại các bệnh viện đại học ở Pháp. Nghiên cứu gồm 711 bệnh nhân, người ta nhận thấy độ đàn hồi của gan tương quan có ý nghĩa với mức độ xơ hóa gan, r = 0,73; p<0,0001. AUC: 0,8 đối với các bệnh nhân có tình trạng xơ hóa có ý nghĩa (F≥2); 0,9 đối với các bệnh nhân có tình trạng xơ hóa nặng (F3) và 0,96 đối với các bệnh nhân bị xơ gan. Dùng giá trị ngưỡng: 17,6 kPa, các bệnh nhân có xơ gan được phát hiện với giá trị tiên đoán dương và âm: 90% [60].

Saito H, Tada S, Nhật Bản, năm 2004, nghiên cứu 75 bệnh nhân viêm gan C: 24 ở giai đoạn F1, 17 ở giai đoạn F2, 18 ở giai đoạn F3 và 16 ở giai đoạn F4 theo phân loại Inuyama mới. Kết quả: không có mối tương quan giữa các dấu chứng xơ hoá trong huyết thanh với giai đoạn xơ hoá gan. Số lượng tiểu cầu trung bình tương quan đáng kể với các giai đoạn xơ hoá (F1: 191,5; F2: 172; F3: 132; F4: 77,5). Trái lại, độ đàn hồi của gan có tương quan chặt chẽ với các giai đoạn xơ hoá (F1: 6,25; F2: 7,8; F3: 13,85; và F4: 34 kPa). Vì vậy, đo độ đàn hồi gan là hữu ích để đánh giá giai đoạn xơ hoá gan [104].

Ziol và cộng sự (2005) đã so sánh độ đàn hồi gan với dấu hiệu mô bệnh học ở 327 bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính. Họ kết luận: độ đàn hồi của gan có tương quan với mức độ xơ hóa theo mô học, phương pháp này có độ tin cậy trong phát hiện xơ hóa nặng hoặc xơ gan [123].

Castéra L, Vergniol J, (2005) ở bệnh viện Haut Lévêque, Bordeaux, Pessac, Pháp. Tiến hành làm FibroScan 183 bệnh viêm gan virus C mạn tính đồng thời các bệnh nhân cũng được định lượng các dấu sinh hoá (Fibrotest; Biopredictive và tỷ aspartate transaminase/tiểu cầu) và làm sinh thiết mẫu gan cùng ngày. Kết quả: Phân loại giai đoạn xơ gan theo METAVIR: F1, n = 47; F2, n = 53; F3, n = 37; F4, n = 46. Giá trị FibroScan dao động trong khoảng từ 2,4 - 75,4 kPa (trung vị là 7,4 kPa). Giá trị ngưỡng: 7,1 kPa đối với F ≥ 2;

9,5 kPa đối với F ≥ 3; và 12,5 kPa đối với F = 4.AUC của giá trị FibroScan, FibroTest và tỷ aspartate transaminase/tiểu cầu lần lượt là 0,83; 0,85 và 0,78 đối với F≥2; 0,90, 0,90 và 0,84 đối với F ≥ 3; 0,95, 0,87 và 0,83 đối với F = 4. Sự kết hợp tốt nhất giữa FibroScan và FibroTest với AUC là 0,88 đối với F ≥ 2; 0,95 đối với F ≥ 3; 0,95 đối với F = 4. Khi FibroScan và FibroTest phù hợp với nhau thì sinh thiết gan chẩn đoán xác định 84% đối với F ≥ 2; 95% đối với F ≥ 3; 94% đối với F = 4. Vì vậy khi kết hợp FibroScan và FibroTest giúp chẩn đoán viêm gan C mà không cần sinh thiết gan [40].

Ganne-Carri và cộng sự (2006) đã đánh giá tính chính xác của đo độ đàn hồi gan bằng FibroScantrong chẩn đoán xơ gan gồm 1257 bệnh nhân với bệnh gan mạn tính do nhiều nguyên nhân khác nhau. AUC là 0,95 (95% CI, 0,93-0,96) cho chẩn đoán xơ gan, giá trị ngưỡng chẩn đoán xơ gan: 14,6 kPa, PPV và NPV lần lượt là 74% và 96%. Kết luận: FibroScan là phương pháp đáng tin cậy để chẩn đoán xơ gan ở bệnh nhân có bệnh gan mạn và tiên đoán xơ gan tốt hơn khi sử dụng giá trị ngưỡng 14,6 kPa. Âm tính giả gặp chủ yếu trong xơ gan nốt lớn [68].

Nguyen Khac E. (2007) tại Pháp đưa ra nhận xét: Fibroscan rất có giá trị trong chẩn đoán viêm gan C, cho phép chẩn đoán giai đoạn xơ hoá F2, F3 và F4 với giá trị AUC tương ứng là 0,79-0,83, 0,90-0,91 và 0,91-0,97. Chẩn đoán xơ gan không xâm nhập đưa ra giá trị tiên đoán dương tính là 70 - 95% và giá trị tiên đoán âm tính là 77 - 95%. Vì vậy, cần xác định vai trò thay thế của Fibroscan và các test sinh hóa không xâm nhập để chẩn đoán xơ gan [53].

Coco B., Oliveri F. (2007), Italy, nghiên cứu 228 bệnh viêm gan virus mạn tính: trong đó 115 có và 113 không có xơ gan. Độ đàn hồi của gan là 8,3 và 14 kPa khi xơ hoá gan ≥ F2 và xơ gan, lần lượt: độ nhạy 85,2% và 78,3%; độ đặc hiệu là 90,7% và 98,2%; giá trị tiên đoán dương tính là 93,9% và

97,8%; giá trị tiên đoán âm tính là 78,8% và 81,6%; chính xác của chẩn đoán là 87,3% và 88,2%. FibroScan tốt hơn các dấu chứng xơ hoá khác [46].

1.3.2 Tình hình nghiên cứu Fibroscan trong nước

Tại Trung tâm Chẩn đoán Y khoa thành phố Hồ Chí Minh, qua 600 bệnh nhânnghiên cứu trong 1 tháng, từ tháng 4-5/2006, kết quả FibroScan tương đối phù hợp tình trạng lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa. Những bệnh nhân chẩn đoán bệnh gan mạn, xơ gan, khối u gan trên nền gan xơ trên siêu âm doppler màu thì với FibroScan đo được độ đàn hồi rất cao, tương đương giai đoạn F4 Metavir. Như vậy, với các bệnh lý gan mạn, chẩn đoán đã rõ, sự tương hợp của siêu âm B-mode và FibroScan khá cao. Tuy nhiên, kết quả này còn mang tính chủ quan vì không so sánh với kết quả phân tích mô học [15].

Nguyễn Đức Toàn, Trần Ngọc Ánh (2009): thực hiện nghiên cứu chỉ số Fibroscan trong bệnh bệnh gan mạn tính. Đề tài được thực hiện tại bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Đại học Y Hà Nội gồm 35 bệnh nhân bệnh gan mạn đã nhận xét rằng: chỉ số FibroScan không có tương quan với nhóm tuổi và nguyên nhân gây viêm gan, AST, ALT. Các giá trị ngưỡng tương ứng với từng giai đoạn xơ hóa là F0: 5,3. F1: 7,1. F2: 16,0. và F3: 21,8 (kPa) [20].

Nguyễn Đức Toàn, Trần Văn Hợp, Trần Ngọc Ánh (2008) nghiên cứu 38 bệnh nhân bệnh gan mạn được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học và 38 bệnh nhân đối chứng. Kết quả mô bệnh học có giai đoạn xơ hoá được đánh giá theo thang điểm Metavir. Độ đàn hồi của gan được đo bằng siêu âm Fibroscan. Giá trị ngưỡng được xác định dựa trên đường biểu diễn mối tương quan giữa độ nhạy và độ đặc hiệu (ROC). Kết quả: độ đàn hồi của gan ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính (14,81±10,45 kPa) cao hơn so với nhóm chứng (4,47 ± 0,79 kPa) với $p<0,001$. Chỉ số Fibroscan có mối tương quan nghịch với tỷ lệ prothrombin ($r = -0,415$), có mối tương quan thuận với bilirubin toàn phần (r

= 0,475). Các giá trị ngưỡng tương ứng với từng giai đoạn xơ hoá là: F0: 5,6 kPa; F1: 12,9 kPa; F2: 16,1 kPa và F3: 21,9 kPa. Kết luận: Fibroscan là một phương pháp hiệu quả và đơn giản để đánh giá giai đoạn xơ hoá của gan ở những bệnh nhân bệnh gan mạn.

Ngô Thị Thanh Quýt, Nguyễn Phương, Lê Thành Lý, Bùi Hữu Hoàng (2010). Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV,NPV của phương pháp đo độ đàn hồi gan trong đánh giá mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính. Nghiên cứu tiền cứu 47 bệnh nhân có bệnh gan mạn do nhiều nguyên nhân khác nhau. Tất cả bệnh nhân được đo độ đàn hồi gan bằng máy FibroScan. Sinh thiết gan được đánh giá kết quả theo thang điểm Metavir. Kết quả: Có mối tương quan chặt chẽ giữa mức độ xơ hóa gan (theo Metavir) với độ đàn hồi gan. Ở mức độ xơ hóa gan có ý nghĩa (F ≥ F2),AUC là 0,811; tại giá trị ngưỡng là 7,9 kPa, sens. là 88%, spec. là 73%, PPV là 88% và NPV là 77%. Ở mức độ xơ hóa gan nặng (F≥F3), AUC là 0,887; giá trị ngưỡng là 11,68 kPa, sens. là 73%, spec. là 84%, PPV là 80% và NPV là 78%. Để chẩn đoán xơ gan (F4), AUC là 0,919; tại giá trị ngưỡng là 22,37 kPa, độ nhạy là 70%, độ đặc hiệu là 95%, PPV là 78% và NPV là 92%. Kết luận: Đo độ đàn hồi gan bằng máy Fiboscan là phương pháp không xâm lấn, đơn giản giúp ước lượng mức độ xơ hóa gan tương đối phù hợp với kết quả sinh thiết gan [15].

Như vậy, ngoài mối tương quan và xác định giá trị ngưỡng, độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV và độ chính xác của đo đàn hồi gan thoáng qua đối chiếu với mô bệnh học ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính thì hầu hết tác giả nghiên cứu trong nước chưa cho thấy mối tương quan của đo đàn hồi gan thoáng qua theo các mức độ xơ hóa của gan với một số chỉ số huyết học và hóa sinh.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Từ tháng 7 năm 2007 đến tháng 9 năm 2013, chúng tôi nghiên cứu trên 92 bệnh nhân bệnh gan mạn tính (BGMT) tại khoa Nội Tiêu Hóa, Gan Mật bệnh viện Chợ Rẫy và khoa Tiêu Hóa, khoa Truyền Nhiễm bệnh viện Thống Nhất Tp.HCM. Và tất cả bệnh nhân trên đều được đánh giá FibroScan tại Trung tâm Medic Thành phố Hồ Chí Minh.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

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

2.1.1.1. Chẩn đoán bệnh gan mạn

Thâm nhiễm tế bào viêm mạn: trên kết quả giải phẫu bệnh có bạch cầu đơn nhân với chủ yếu là lympho bào ở khoảng cửa, có thể có xơ hóa gan [88].

2.1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán nguyên nhân

Bệnh nhân nội và ngoại trú được chẩn đoán có bệnh gan mạn dựa vào:

- Virus viêm gan B: HBsAg(+)>6 tháng và HBV-DNA>2000 IU/ml [87].
- Virus viêm gan C: Anti-HCV(+)> 6 tháng và HCV-RNA(+) [56].
- Rượu: thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

  + Uống nhiều rượu: >30g/ngày.

  + GGT tăng cao, AST tăng, với GGT>AST>ALT.

+ Giải phẫu bệnh: 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 [55], [93].

+ Loại trừ các nguyên nhân khác gây tăng AST/ALT như virus viêm gan B, C, thuốc, tự miễn…

2.1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán mô bệnh học

Các nghiên cứu lâm sàng gần đây thường đánh giá mô bệnh học gan theo thang điểm Metavir. Hệ thống điểm Metavir [Bảng 2.1], [71].

Bảng 2.1: Phân độ hoạt độ Metavir (A)

Viêm gan mạn tối thiểu	A 1
Viêm gan mạn nhẹ	A 1
Viêm gan mạn trung bình	A 2
Viêm gan mạn đặc trưng	A 3
Viêm gan mạn đặc trưng với hoại tử bắc cầu	A 3

Bảng 2.2: Phân độ giai đoạn xơ hóa gan Metavir [33]

	Phân độ METAVIR
Không xơ hóa	F0
Xơ hóa vài khoảng cửa	F1
Xơ hóa nhiều khoảng cửa	F1
Vài cầu nối xơ	F2
Nhiều cầu nối xơ	F3
Xơ gan không hoàn toàn	F4
Xơ gan	F4

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Rối loạn đông máu nặng: thời gian prothrombin kéo dài (≥3-5 giây so với chứng); INR > 1,5; tiểu cầu <50.000/mm^3.
- Xơ gan mất bù khi có biến chứng của tăng áp TM cửa như cổ trướng, giãn TM thực quản, bệnh não gan, hội chứng gan thận.

- Có bệnh khác gây giảm tiểu cầu, sung huyết gan do bệnh lý tim mạch hay phổi nặng.
- Béo phì (BMI ≥25).
- Mẫu sinh thiết gan không đạt chuẩn để xác định mô bệnh học: <6 khoảng cửa hoặc chiều dài < 1,5cm)[32],[72].

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

- Mô tả cắt ngang.
- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 7/2007 đến tháng 9/2013.

2.2.2. Tính cỡ mẫu

Chúng ta có công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu dựa vào độ nhạy và độ đặc hiệu. Trong nghiên cứu này, nhằm tăng độ đặc hiệu trong phương pháp chẩn đoán bệnh, chúng tôi dùng công thức [24]:

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

Trong đó:

- FP (False positive) là dương tính giả, TN (True negative) là âm tính thật.
- Z_a^2 là hằng số phân phối chuẩn. Nếu a = 0,1 thì $Z_a = 1,65$.
- p_{dis} là tỉ lệ bệnh gan mạn trong cộng đồng.

Theo Trung tâm Kiểm soát và Dự phòng bệnh (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), tần suất bệnh gan mạn cho người châu Á là 1,6% (p_{dis}= 0,016) [41].

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

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

2.2.3.1. Tuổi và phân nhóm tuổi

Phân nhóm tuổi được chia thành 6 nhóm, mỗi nhóm cách nhau 10 năm: ≤25 tuổi, >25-35, ≤35-45, ≤45-55, ≤55-65 và >65 tuổi.

2.2.3.2. Giới:

Chia làm 2 nhóm: nam và nữ.

2.2.3.3. Tiền sử:

Chia thành các nhóm như uống rượu nhiều (> 30g/ngày), uống rượu không đáng kể (<20g/ngày) hay không uống rượu, nhiễm virus, transaminase gan tăng, vàng da hay không vàng da…

2.2.3.4. Triệu chứng cơ năng:

Chia thành các nhóm có triệu chứng và không có triệu chứng như mệt mỏi chán ăn, giảm khả năng lao động, đau hạ sườn phải, rối loạn giấc ngủ, đầy bụng khó tiêu và nhóm triệu chứng khác.

2.2.3.4. Triệu chứng thực thể:

Chia thành các nhóm có triệu chứng và không có triệu chứng như xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết da niêm, lách to, gan to, sao mạch, bàn tay son, giãn mạch gò má, xạm da.

2.2.3.5. BMI

Được tính dựa trên công thức sau:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng } (kg)}{\text{Chiều cao } (m)^2}$$

Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) cho người Châu Á Thái Bình Dương, BMI (Body mass index) được phân thành 3 nhóm: [75]

Bảng 2.3: Phân loại BMI

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

2.2.3.6. Xét nghiệm huyết học, hóa sinh gan mật

- Hb giảm < 12g/dL với nữ và <13g/dL với nam.
- AST, ALT tăng khi >40 U/L. GGT tăng khi >60 U/L.
- Bilirubin toàn phần tăng khi >1,2 mg/dL.
- INR kéo dài khi >1,27.
- Alb/máu giảm khi <3,5g/dL

2.2.3.7. Siêu âm bụng

Khi làm siêu âm 2D gan và lách: gan to (cắt dọc: gan phải >16cm, gan trái >8cm), cấu trúc nhu mô gan có thô, bờ gan đều hay không đều, lách có to.

2.2.3.8. Độ đàn hồi gan thoáng qua

Đơn vị tính là kiloPascal (kPa).Vận tốc sóng biến dạng (SWV) là (m/s).

Bảng 2.4: Các biến số nghiên cứu

Tên biến số	Định nghĩa/cách đo	Giá trị/đơn vị	Loại biến
Tuổi		Năm	Liên tục
Giới		Nam/nữ	Nhị phân
BMI	Cân nặng/(chiều cao)^2	Kg/m^2	Liên tục
Triệu chứng cơ năng và thực thể	Mệt mỏi, ngủ kém, chán ăn, xạm da…		Phân loại
Tiểu cầu	Máy huyết học tự động		Liên tục
INR	Máy huyết học tự động		Liên tục
Bilirubin	Máy hóa sinh tự động	mg/dL	Liên tục
Albumin	Máy hóa sinh tự động	g/L	Liên tục
AST, ALT, GGT	Máy hóa sinh tự động	U/L	Liên tục
Bun	Máy hóa sinh tự động	mg/dL	Liên tục
Creatinin	Máy hóa sinh tự động	mg/dL	Liên tục
FibroScan (Độ đàn hồi gan)	Máy hãng Echosens	kPa	Liên tục
Độ hoạt động	Phân loại Metavir	A0, A1,A2, A3	Thứ tự
Giai đoạn xơ hóa	Phân loại Metavir	F0, F1, F2, F3, F4	Thứ tự
Mức độ xơ hóa - Có xơ hóa - Xơ hóa có ý nghĩa - Xơ hóa nặng - Xơ gan	Phân loại Metavir ≥ F1 (F1, F2, F3, F4) ≥ F2 (F2, F3, F4) ≥ F3 (F3, F4) F4	Có/không	Nhị phân
Biến chứng sinh thiết gan	Đau, xuất huyết nội, nhiễm trùng, tử vong…	Có/không	Nhị phân

2.2.3.9. Mẫu sinh thiết

Kết quả GPB theo phân loại Metavir:

- Độ hoạt động: A0 (không), A1 (nhẹ), A2 (trung bình), và A3 (nặng).
- Giai đoạn xơ hóa: F0, F1, F2, F3 và F4. Mức độ xơ hóa: xơ hóa nhẹ (F0, F1), xơ hóa có ý nghĩa (F2), xơ hóa nặng (F3), xơ gan (F4) [34].

2.2.3.10. Biến chứng sinh thiết

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

2.2.3.11. Chẩn đoán nguyên nhân

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

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.4.1. Chuẩn bị bệnh nhân

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

- Dịch tễ học: tuổi, giới, nhiễm viên gan virus B & C, nghiện rượu, béo phì, tiền sử bệnh lý.
- Đặc điểm lâm sàng: vàng da, vàng mắt, lòng bàn tay son, sao mạch, lách to, tuần hoàn bàng hệ…
- Tham số cận lâm sàng: công thức máu, số lượng tiểu cầu, đông máu toàn bộ, Ure, Creatinin máu, đường máu, transaminase, Bilirubin,

gamma-glutamyl transferase, albumin, HCV-RNA (+), HBsAg (+). Siêu âm bụng 2D thông thường khảo sát cấu trúc nhu mô gan.

- Giải thích và bệnh nhân đồng ý ký vào bảng cam kết thực hiện thủ thuật.

2.2.4.2. Thực hiện các xét nghiệm

- **Các loại xét nghiệm:**

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

+ Công thức máu toàn bộ, AST, ALT, GGT,Bilirubin, Albumin, Ure, Creatinin, Glucose lúc đói làm cùng thời điểm trong vòng 1 tuần trước sinh thiết, lấy số liệu của ngày gần nhất với sinh thiết gan và tất cả được thực hiện ở bệnh viện Thống Nhất và Chợ Rẫy.
+ INR được thực hiện trong vòng 72 giờ trước sinh thiết gan.
+ Các xét nghiệm khác như HBsAg, anti-HCV, HBV-DNA (nếu HbsAg dương tính), và HCV-RNA (nếu anti-HCV dương tính) nếu trước đó bệnh nhân chưa được làm.
+ Các xét nghiệm cần thiết khác để giúp loại trừ các nguyên nhân khác gây viêm gan mạn như Fe, Ferritin, ANA, Ceruloplasmin huyết thanh…khi cần.

- **Nguyên tắc xét nghiệm:**

+ ***Công thức máu toàn bộ***

Thời gian garo lấy máu không quá lâu để tránh hiện tượng tập trung máu. Ống máu trộn chất chống đông trong dung dịch EDTA, lắc đều và làm xét nghiệm sớm trong 5 phút để tránh sai số.

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 và kích thước.

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

Máy Cell-Dyn hoạt động theo phương pháp kháng trở điện. Máu sẽ được pha trong dung dịch pha loãng,là chất dẫn điện tốt; ngược lại, các tế bào máu là vật thể dẫn điện kém. Một dòng điện ổn định được tạo ra cho hỗn hợp dịch có tế bào máu giữa 2 điện cực ở 2 phía của một lỗ nhỏ mà các tế bào máu cần đếm sẽ chạy qua. Mỗi tế bào máu khi di chuyển qua lỗ nhỏ này 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 đi qua trong một khoảng thời gian nhất định. Độ lớn mỗi xung điện tỉ lệ thuận với thể tích tế bào máu.

Máy có hệ thống máy tính để xử lý số liệu. Đếm các tế bào hồng cầu được đếm trong máy pha loãng với một dung dịch không phá hủy bạch cầu và tiểu cầu, như vậy bạch cầu cũng được đếm cùng hồng cầu. Thể tích tiểu cầu nhỏ nên không sai số khi đếm hồng cầu. Số lượng bạch cầu có thể tăng giả do tiểu cầu bị kết tập hoặc những hồng cầu còn nhân và hồng cầu không bị phá hủy 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 2-24fl.

+ ***Các xét nghiệm hóa sinh***

Glucose, ure, creatinin, ALT, AST, Bilirubin toàn phần, Bilirubin trực tiếp, Albumin trong huyết thanh được định lượng trực tiếp trên máy phân tích hóa sinh tự động Hitachi Modular của hãng Roche tại khoa Hóa Sinh bệnh

viện Thống Nhất. Thuốc thử của Roche. Dung dịch chuẩn cho hệ thống tự động C.F.A.S của Roche.

Sau khi kim vào TM để lấy máu, phải mở garo ra ngay để tránh thay đổi thành phần máu, tháo kim, bơm máu vào thành ống nghiệm nhằm tránh sủi bọt và vỡ hồng cầu. Ly tâm mẫu, tách huyết thanh trước khi định lượng.

ALT (Alanine amino-transferase): được tìm thấy chủ yếu ở gan, là enzym xúc tác chuyển các nhóm amine.Định lượng hoạt tính của ALT trong huyết thanh theo IFCC (Liên đoàn Hóa sinh Lâm sàng Quốc tế). Kỹ thuật định lượng dựa trên nguyên lý:

$$\alpha\text{-ketoglutarate} + \text{L-alanin} \xrightleftharpoons{ALT} \text{L-glutamate} + \text{pyruvate}$$

$$\text{Pyruvate} + NADH + H^{+} \xrightarrow{LDH} \text{L-lactate} + NAD^{+}$$

NADH2 bị oxy hóa thành NAD+. Sự giảm nồng độ NADH2 tỉ lệ thuận với sự tạo thành pyruvate vì vậy sẽ phản ánh hoạt tính của ALT.

AST (Aspartate aminotransferase): là một enzyme được phân phối ở nhiều các mô chủ yếu là gan, tim, cơ và thận. Aspartate aminotransferase là enzym xúc tác chuyển các nhóm amine.Định lượng hoạt tính của AST trong huyết thanh theo IFCC dựa trên nguyên lý:

$$\text{2-oxoglutarate} + \text{L-Asparate} \xrightleftharpoons{AST} \text{L-glutamate} + \text{oxaloacetate}$$

$$\text{Oxaloacetate} + NADH + H^{+} \xrightarrow{MDH} \text{L-malate} + NAD^{+}$$

Bilirubin toàn phần: là sản phẩm thoái hóa của hemoglobin ở hệ võng nội mô.Định lượng Bilirubin toàn phần bằng phương pháp sử dụng iondiazonium kết hợp với bilirubin. Kỹ thuật định lượng dựa trên nguyên lý:

$$\text{Bilirubin} + \text{diazonium} \xrightarrow{acid} \text{Azobilirubin}$$

Cường độ màu của azobilirubin tạo ra tỉ lệ với bilirubin toàn phần và được đo bằng phép đo quang.

Bilirubin trực tiếp: là sản phẩm thoái hóa của hemoglobin ở hệ võng nội mô.Định lượng bilirubin trực tiếp dựa trên nguyên lý: Natrinitrit được acid hóa tạo ra acid nitơ, chất này phản ứng với dung dịch có chứa acid sulfanilic tạo thành muối diazonium. Acid sulfanilic sau khi được diazo hóa sẽ phản ứng với bilirubin trực tiếp tạo azobilirubin có màu đỏ. Cường độ màu đỏ tỉ lệ với nồng độ bilirubin trực tiếp trong mẫu thử.

Albumin: là một protein không chứa carbohydrate, chiếm tỉ lệ 55-65% protein toàn phần.Albumin là một cation gắn với xanh bromcresol (BCG) tạo thành một phức xanh lục.

$$Albumin + BCG \xrightarrow{pH\ 4,1} phức\ albumin\text{-}BCG\ có\ màu\ xanh\ lục$$

Cường độ màu xanh lục tỉ lệ thuận với nồng độ albumin trong mẫu bệnh phẩm và được đo bằng phép đo quang.

Ure:là sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của protein và amino acid.Định lượng ure bằng phương pháp enzyme dựa trên nguyên lý động học. Sự giảm độ hấp thụ ánh sáng của NADH2 tỉ lệ với nồng độ Ure.

$$Ure + H_2O \longrightarrow 2NH_4^+ + CO_2$$

$$NH_4^+ + \alpha\text{-}ketoglutarate + NADH_2 \longrightarrow L\text{-}glutamate + NAD^+ + H_2O$$

Creatinin:có nguồn gốc chủ yếu từ creatinphosphat và ở cơ.Định lượng creatinin bằng phương pháp Jaffé dựa trên nguyên lý kỹ thuật:

$$Creatinin + Picric\ Acid \xrightarrow{dung\ dịch\ kiềm} Picrat\ Creatinin\ có\ màu\ vàng\ cam$$

Cường độ màu vàng cam được xác định bằng phép đo quang và tỉ lệ trực tiếp với nồng độ creatinin trong mẫu thử.

– **Kiểm tra chất lượng xét nghiệm:**

Để đảm bảo chất lượng xét nghiệm đưa vào nghiên cứu, phòng xét nghiệm và kỹ thuật xét nghiệm tuân thủ theo nguyên tắc đảm bảo chất lượng

bằng nội kiểm tra chất lượng và tham gia các chương trình ngoại kiểm của Trung tâm Kiểm chuẩn của Bộ Y tế và Trung tâm Kiểm chuẩn thành phố Hồ Chí Minh.

Thực hiện nội kiểm tra chất lượng bằng huyết thanh kiểm tra của Randox. Kết quả là các trị số thu được đều nằm trong khoảng giới hạn định trước. Như vậy các kết quả xét nghiệm đã thu thập trong nghiên cứu này đảm bảo được độ chính xác và độ xác thực.

2.2.4.3. Thực hiện kỹ thuậtFibroScan

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

Khoảng thời gian giữa đo độ đàn hồi gan và sinh thiết gan không quá 2 tuần. Bác sĩ tại Trung tâm Medic này sẽ tiến hành đo độ đàn hồi của gan, bác sĩ này có kinh nghiệm và thực hiện hơn 1000 ca tính đến thời điểm nghiên cứu. Các bước thực hiện như sau.

Các bước đo độ đàn hồi gan:

- Tư thế người bệnh: việc đo độ đàn hồi của gan được thực hiện ở thùy gan phải qua các kẽ liên sườn. Bệnh nhân nằm ngửa, 2 tay đưa cao lên đầu và được vén áo đến ngang mũi ức để bọc lộ phần bụng cần thiết trong lúc đo.
- Chọn điểm đo: để tìm điểm đo thích hợp chọn vùng gan có độ dày tối thiểu 7cm, tránh các mạch máu lớn và cách xa bờ gan giống như chọn điểm sinh thiết gan qua da.

Hình 2.1: Đo FibroScan tại Trung tâm Medic Tp.HCM (cho mờ mặt BN)

- Vị trí đầu dò: Đầu tiên, bệnh nhân được siêu âm với máy 2D để xác định vùng gan và chọn vùng thích hợp để đo độ đàn hồi gan, tránh những mạch máu lớn. Vùng khảo sát (ROI) được chọn để tránh mô dưới da và bao xơ của gan ở đa số các bệnh nhân và cho phép đánh giá tốt các biến dạng của mô. Với thể tích này mẫu mô đo được lớn hơn mẫu sinh thiết gan ít nhất 200 lần và vì vậy tính đại diện cho chủ mô gan cao hơn.
- Bác sĩ cầm đầu dò có gel chuyên dụng đặt vào hông lưng phải ở đường nách giữa, thẳng góc với da, ở gần gan phải hướng về trái. Đầu dò được

đặt ở giữa các khoảng liên sườn. Trong khi đo cần giữ đầu dò luôn vuông góc với bề mặt da của người bệnh.

- Theo khuyến cáo của nhà sản xuất, kết quả đo được là trung bình cộng của 10 lần đo và hiển thị bằng kPa. Giá trị độ đàn hồi của gan dao động từ 2,5-75 kPa. Kết quả có ngay lập tức và không phụ thuộc vào bác sĩ đọc. Tùy theo mức độ xơ hóa gan, chỉ số này sắp xếp từ F_0 đến F_4.

2.2.4.4. Sinh thiết gan

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

- **Chuẩn bị bệnh nhân trước khi sinh thiết:**

+ Giải thích kỹ cho bệnh nhân qui trình thực hiện và nguy cơ tai biến. Ký giấy cam kết trước khi thực hiện thủ thuật (phụ lục).

+ Cần ngưng các thuốc chống kết tập tiểu cầu ít nhất 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 có thể dùng lại ngày hôm sau, ngưng các kháng viêm không steroid ít nhất 3-5 ngày trước khi sinh thiết [51].

- **Chuẩn bị dụng cụ:**

+ Chuẩn bị súng sinh thiết tự động Brad Monopty 121416 của Mỹ, kích thước kim là 14 Gauge, chiều dài kim là 16cm, chiều dài mẫu mô sinh thiết là 17mm (Hình 2.3): vặn lên cò súng, thử súng bằng cách bấm vào vào nút kích hoạt ở đầu súng. Lên cò súng lại như lần đầu.

Hình 2.2: Sinh thiết gandưới hướng dẫn siêu âm tại bệnh viện Thống Nhất

+ Khay vô trùng, bông gòn, gạc, băng keo, cồn iod 0,1%, kềm Kelly, 2 cặp găng vô trùng, 2 cặp găng sạch, 2 ống Lidocain 2% 2ml, 1 lọ có formal 10% ghi thông tin bệnh nhân để đựng bệnh phẩm, hộp thuốc chống sốc.

Hình 2.3: Súng sinh thiết gan tự động *Brad Monopty*

– **Tiến hành sinh thiết gan:**

Phương pháp sinh thiết: sinh thiết gan kiểu tru-cut bằng súng sinh thiết gan tự động Brad Monopty, mẫu sinh thiết có ít nhất là 6 khoảng cửa hoặc dài tối thiểu là 1,5cm.

+ Bệnh nhân nằm ngửa, tay phải được đưa lên đầu để các khoảng gian sườn giãn rộng, đầu quay bên trái.
+ Gõ xác định diện đục của gan và siêu âm bụng để xác định vị trí sinh thiết an toàn. Vị trí sinh thiết là khoảng gian sườn 7 hoặc 8 đường nách trước hoặc giữa bên phải để giảm tối đa nguy cơ biến chứng như đâm vào phổi, túi mật, thận phải, hoặc đại tràng góc gan. Vùng này cũng ứng với vị trí của ROI khi thực hiện kỹ thuật FibroScan. Đánh dấu vị trí chọc sinh thiết bằng viết bic.
+ Mang găng vô trùng. Sát trùng vùng sinh thiết một khoảng rộng khoảng 30x30cm. Trải khăn lỗ.
+ Tiến hành gây tê tại vị trí chọc: gây tê dưới da, trong da, tổ chức cơ đến màng trong gan bằng Lidocain 2% 2ml.
+ Bọc đầu dò siêu âm bằng găng vô trùng, bên trong có gel. Tại vị trí đánh dấu, chọc kim qua da, mô dưới da, cơ gian sườn dưới hướng dẫn của siêu âm. Quan sát đầu 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), nhấn nút kích hoạt để thực hiện sinh thiết. Rút kim ra khỏi bệnh nhân, kiểm tra đường đi của kim qua siêu âm, kiểm tra biến chứng sớm tại chỗ ngay sau sinh thiết như tụ máu, chảy máu.
+ Lấy mẫu mô ra khỏi kim một cách cẩn thận, tránh gãy vỡ và cố định nó vào lọ formol 10% 5ml chuẩn bị sẵn, gửi khoa giải phẫu bệnh.
+ Băng ép cầm máu tại vị trí chọc. Cho bệnh nhân nằm nghiêng phải ít nhất 2 giờ để tăng hiệu quả băng ép cầm máu vị trí chọc kim.

– **Săn sóc và theo dõi sau sinh thiết:**

+ Bệnh nhân cần nằm yên nghiêng phải có chèn gối nhỏ lên vùng sinh thiết trong 2 giờ đầu tiên và hạn chế đi lại trong 6 giờ đầu.

+ Phải theo dõi M, HA mỗi 15 phút trong giờ đầu, mỗi 30 phút trong 1 giờ tiếp theo, mỗi 1 giờ trong 2 giờ tiếp theo và giờ thứ 6 sau sinh thiết gan, trước khi bệnh nhân ra viện [51].
+ Chế độ ăn lỏng trong vài giờ đầu và có thể dùng acetaminophen để giảm đau.
+ Đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao, cần phải cho kháng sinh để ngừa nhiễm trùng.
+ Ra viện sau 6 giờ sinh thiết nếu sinh hiệu ổn, hết đau, lâm sàng không ghi nhận biến chứng và không có lý do nào khác cần phải nằm viện.

– **Mô bệnh học:**

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

Kết quả mô bệnh học được đọc dưới kính hiển vi quang học để xác định mức độ xơ hóa, hoại tử theo thang điểm Metavir bởi 2 bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh là giảng viên Bộ môn GPB Đại học Y Dược Tp.HCM. Khi kết quả không giống nhau giữa 2 bác sĩ, 2 bác sĩ này sẽ hội chẩn với nhau để đưa ra kết luận cuối cùng. Quá trình này độc lập với kết quả khám lâm sàng và đo độ đàn hồi gan thoáng qua.

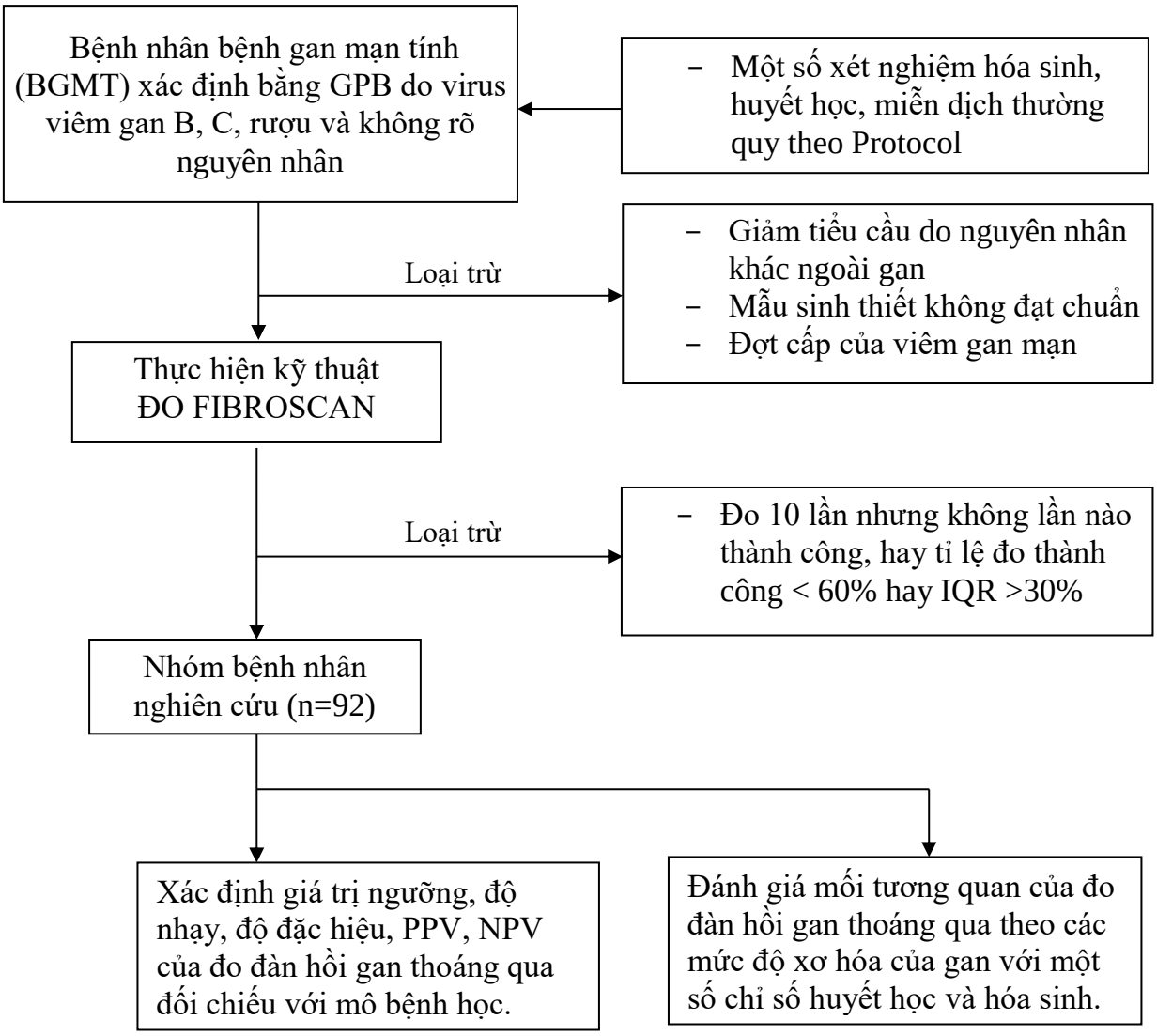
Sử dụng kính hiển vi Olympus BX51 của hãng Olympus để đọc tiêu bản mô gan sinh thiết. [Hình 2.5]

Hình 2.5: Kính hiển vi Olympus BX51

Tiêu chuẩn mẫu sinh thiết đạt chuẩn là mẫu mô không bị hoại tử, mẫu sinh thiết 6 khoảng cửa trở lên hoặc chiều dài mẫu sinh thiết ≥1,5cm [32], [43].

Hình 2.4: Tiêu bản mô gan sinh thiết

– **Sơ đồ nghiên cứu:**



Biểu đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu

- Các dữ kiện và số liệu thu thập được kiểm tra và nhập vào máy tính.
- Xử lý số liệu theo chương trình SPSS 14.0 (Statistical Package for Social Sciences) [22].

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

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

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

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

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

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

So sánh tỷ lệ bằng test Chi bình phương [22].

Nếu tần số nhỏ hơn 5 thì bổ sung thêm kiểm định Yates. Kết quả lớn hơn 3,84 chứng tỏ có sự khác biệt giữa tần số quan sát và tần số lý thuyết với độ tin cậy 0,05. Hoặc trong trường hợp lập bảng 2×2 với các tình huống các

tần số mong đợi tại các ô nhỏ hơn 5 thì ta phải dùng Fisher's Exact Test để kiểm định các kết quả thu được.

Phương trình hồi quy:$YX = aX + b$.

Để khảo sát sự tương quan giữa các thông số, chúng tôi tính hệ số tương quan r với CI 95%. Và nó được tính như sau: [22]

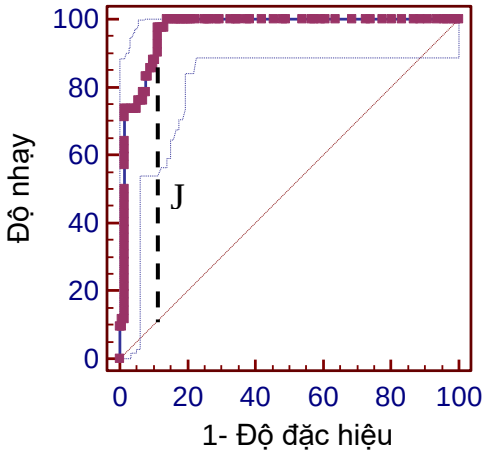
- $|r| \geq 0,7$: Tương quan rất chặt chẽ.
- $0,5 \leq |r| < 0,7$: Tương quan khá chặt chẽ.
- $0,3 \leq |r| < 0,5$: Tương quan vừa. $|r| < 0,3$: Tương quan rất ít.
- $r > 0$: Tương quan thuận; $r < 0$: Tương quan nghịch.

❖ **Đường cong ROC:**

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

Đánh giá năng lực chẩn đoán hay độ chính xác của một xét nghiệm dựa vào đường cong ROC. Trong đường cong ROC, trục tung biểu thị tỷ lệ dương thật (độ nhạy) và trục hoành biểu thị tỷ lệ dương giả (100 – độ đặc hiệu). Mỗi vị trí trên đường cong ROC biểu thị một cặp giá trị của độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng với một ngưỡng nhất định. Một xét nghiệm có năng lực chẩn đoán tốt khi đường cong ROC nằm ở góc trái trên của đồ thị (độ nhạy và độ đặc hiệu 100%). Đường cong ROC càng gần góc trái trên thì năng lực chẩn đoán hoặc độ chính xác của xét nghiệm càng cao. Một khái niệm hay được sử dụng trong đồ thị ROC đó là AUC. Nói một cách đơn giản nhất AUC là một phép tính mà trong nội hàm bao gồm hai yếu tố là độ nhạy và độ đặc hiệu [23].AUC dùng để đánh giá độ chính xác của một xét nghiệm. AUC ≥ 0,7: có độ chính xác khá tốt, AUC ≥ 0,8: tốt. Và AUC ≥ 0,9: rất tốt [45].

Dựa vào đường biểu diễn mối tương quan giữa độ nhạy và độ đặc hiệu sẽ xác định được giá trị ngưỡng tốt nhất độ đàn hồi gan tương ứng với giai đoạn xơ hoá. Giá trị ngưỡng (cut-off value) được chọn tại điểm có chỉ số Youden (điểm J) cao nhất, với J = độ nhậy + độ đặc hiệu – 1.



Hình 2.6: Điểm J trong đường cong ROC

Lấy nhiều giá trị ngưỡng dự kiến liên tiếp nhau, tương ứng với mỗi giá trị ngưỡng dự kiến sẽ thu được một cặp: (Se, Sp). Các cặp này sẽ vẽ lên đường biểu diễn mối tương quan giữa độ nhạy và độ đặc hiệu.

Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương (PPV), giá trị tiên đoán âm (NPV) được tính như sau:

Bảng 2.5: Cách tính độ nhạy, độ đặc hiệuvà các giá trị tiên đoán

	Bệnh	Không bệnh	
Xét nghiệm (+)	a	b	a + b
Xét nghiệm (-)	c	d	c + d
	a + c	b + d	

Độ nhạy = a/(a+ c).Độ đặc hiệu = d/(b + d).

PPV = a/(a + b). NPV = d/(d + c).

2.2.6. Khống chế sai số

- Chọn mẫu ngẫu nhiên, cỡ mẫu đủ lớn để hạn chế sai số ngẫu nhiên.
- Các định nghĩa, tiêu chuẩn rõ ràng để phân loại đúng tình trạng của đối tượng được nghiên cứu.
- Kỹ thuật cân đo chính xác, các dụng cụ, máy móc dùng trong nghiên cứu đều đã được chuẩn hóa và có độ chính xác cao. Xét nghiệm được tiến hành tại khoa Hóa Sinh, khoa Huyết Học bệnh viện Thống Nhất, là nơi có đầy đủ các trang thiết bị hiện đại.
- Thống nhất về cách hỏi, ghi chép, đo các chỉ số nhân trắc.
- Giám sát chặt chẽ toàn bộ quá trình nghiên cứu.

2.2.7 Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài luận án được tiến hành sau khi:

- Được sự đồng ý của Hội đồng Y đức trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế, bệnh viện Thống Nhất Tp.HCM và bệnh viện Chợ Rẫy. Đề cương nghiên cứu của chúng tôi đã được Hội đồng khoa học của bệnh viện Thống Nhất thông qua, cho phép được tiến hành.
- Chúng tôi chỉ tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân cần thiết sinh thiết gan để chẩn đoán, quyết định điều trị và theo dõi diễn biến bệnh.
- Phân tích GPB và đo FibroScan tại Trung tâm Y khoa Medic Tp.HCM hoàn toàn miễn phí (do tác giả nghiên cứu chi trả).
- Được sự đồng ý của các đối tượng nghiên cứu, thông tin được giữ bí mật. Các đối tượng tham gia nghiên cứu được giải thích rõ ràng về mục đích và nội dung triển khai nghiên cứu, chỉ đưa vào nghiên cứu những đối tượng tự nguyện tham gia suốt quá trình nghiên cứu, nếu từ chối hoặc bỏ cuộc thì loại khỏi nghiên cứu.

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứutại Bệnh viện Chợ Rẫy và Bệnh viện Thống Nhất từ tháng 7 năm 2007 đến tháng 7 năm 2013, chúng tôi thu thập được 101bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh. Trong đó, có 5 bệnh nhân từ chối sinh thiết gan, 4 bệnh nhân mẫu mô gan không đạt tiêu chuẩn, không đủ khoảng cửa để đọc kết quả mô bệnh học. Cuối cùng, có 92 bệnh nhân hội đủ tiêu chuẩn được đưa vào nhóm bệnh. Chúng tôi thu được một số kết quả như sau.

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm về dịch tễ học

3.1.1.1. Tuổi

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

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

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

3.1.1.2. Giới tính

Bảng 3.2: Phân bố bệnh nhân theo giới tính

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

- *Nhận xét:*

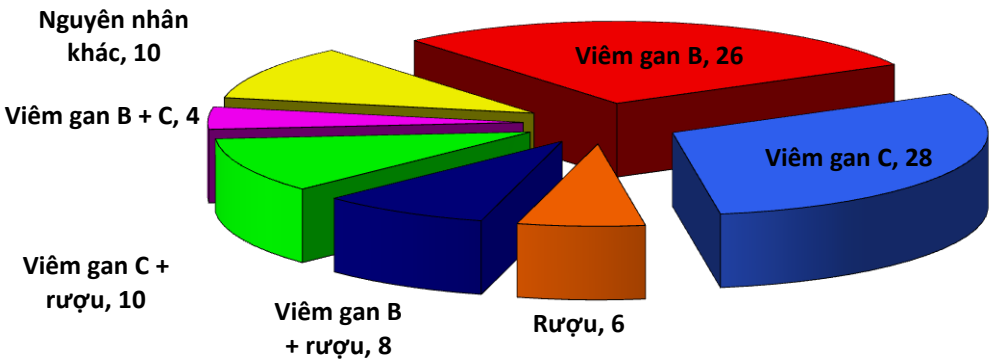
  Trong mẫu nghiên cứu, có 55 bệnh nhân nam (59,78%) và 37 bệnh nhân nữ (40,22%).

  Tỷ lệ nam/nữ: 1,49.

3.1.1.3. Nguyên nhân

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

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



Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo nguyên nhân gây bệnh

Nhận xét:

Tần suất bệnh nhân viêm gan virus B và C trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương tự nhau, chiếm 28,26% và 30,43%. Viêm gan do rượu đơn thuần chỉ 6 bệnh nhân (6,52%), viêm gan virus B kết hợp viêm gan do rượu là 8 bệnh nhân (8,7%), viêm gan virus C kết hợp viêm gan do rượu là 10 bệnh nhân (10,87%). Nguyên nhân khác 10 bệnh nhân, chiếm 10,87%.

3.1.1.4. BMI

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

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

- *Nhận xét*:

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

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

3.1.2.1. Triệu chứng cơ năng

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

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

Nhận xét: Các triệu chứng cơ năng thường gặp ở bệnh nhân có bệnh gan mạn là mệt mỏi, chán ăn, 75 bệnh nhân (chiếm 81,52%). Đầy bụng, khó tiêu: 68 bệnh nhân (73,91%). Rối loạn giấc ngủ: 35 bệnh nhân (38,04%). Giảm khả năng lao động và đau hạ sườn phải có tần suất thấp hơn.

3.1.2.2. Triệu chứng thực thể

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

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

Nhận xét: Các triệu chứng thực thể thường gặp: xạm da có 68 bệnh nhân (73,9%). Tiếp đến là giãn mạch gò má (39,10%), lòng bàn tay son (22,82%). Vàng da và xuất huyết da niêm chiếm tỉ lệ 16,3% và 8,7%. Lách to và gan to chiếm 15,21% và 19,57%. Xuất huyết tiêu hóa chỉ có 1 bệnh nhân.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

3.1.3.1. Một số đặc điểm sinh hóa và huyết học

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

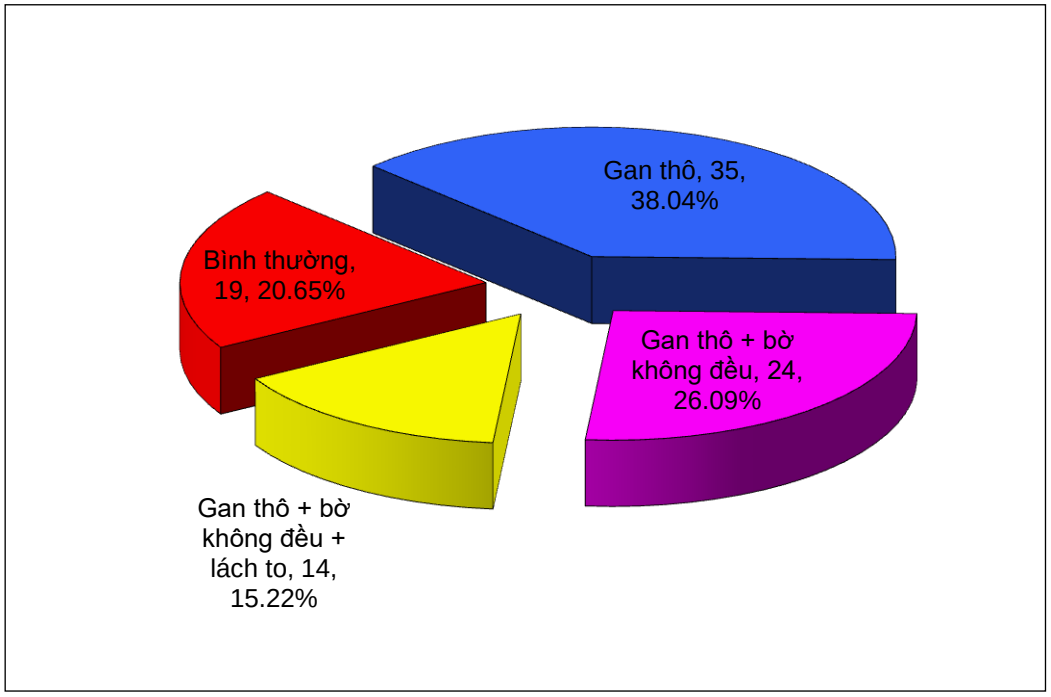
	Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Đơn vị
Albumine	4,39 ± 0,85	2,17	5,9	mg/dL
Tiểu cầu	171,9 ± 71,9	57	419	G/L
Bun	12,19 ± 3,44	5,9	23,8	mg/dL
Creatinin	0,93 ± 0,19	0,5	1,42	mg/dL
INR	1,03 ± 0,13	0,85	1,47	
AST	72,17 ± 53,96	13	293	U/L
ALT	55,24 ± 38,52	10	174	U/L
Biliburin toàn phần	8,5 ± 11,17 Trung vị: 2,65	0,2	72,2	mol/L

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

3.1.3.2. Đặc điểm siêu âm

Bảng 3.8: Các đặc điểm trên siêu âm 2D

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



Biểu đồ 3.2: Phân bố các đặc điểm siêu âm

Nhận xét: Có 19 bệnh nhân siêu âm bình thường (20,65%). Bệnh nhân có hình ảnh cấu trúc nhu mô gan thô: 35 (38,0%) và có 14 bệnh nhân (15,22%) hội đủ cả 3 dấu hiệu trên siêu âm. Cấu trúc gan thô là đặc điểm siêu âm thường gặp nhất (38,04%) ở những bệnh nhân bệnh gan mạn tính. Có cả 3 dấu hiệu siêu âm chiếm tỉ lệ ít nhất (15,22%).

3.1.3.3. Nội soi thực quản dạ dày

Bảng 3.9: Kết quả nội soi thực quản dạ dày

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

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

3.2. MÔ BỆNH HỌC BỆNH GAN MẠN TÍNH

Trong số 92 bệnh nhân thực hiện sinh thiết gan, có 7 bệnh nhân chúng tôi phải thực hiện sinh thiết 2 lần, chiếm tần suất7,6%, không có bệnh nhân nào phải thực hiện sinh thiết gan từ 3 lần trở lên.

3.2.1. Kết quả mô bệnh học (Metavir)

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

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

Nhận xét: Có 7bệnh nhân chẩn đoán mô học là F0 chiếm 7,61%. F1 có 19 bệnh nhân (20,65%). Như vậy, số bệnh nhân chẩn đoán F0,1 là 26 bệnh nhân (28,26%).Xơ hóa có ý nghĩa(F2) là 24 (26,09%). Xơ hóa nặng F3 có 22bệnh nhân (23,9%) và xơ gan (F4) là 20bệnh nhân (21,75%). Các tần suất này khác biệt có ý nghĩa thống kê (*p<0,01*).

3.2.2. Biến chứng

Bảng 3.11: Các biến chứng sinh thiết gan

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

Nhận xét: Biến chứng thường gặp nhất đau. Đau tại nơi sinh thiết có 59 bệnh nhân, chiếm tần suất 64,1%. Với mức độ đau tính theo thang điểm 5, có

50 bệnh nhân (54,3%) đau mức 3/5 phải dùng thuốc giảm đau uống. Có 9 bệnh nhân (9,78%) đau ở mức 4/5, phải dùng đến thuốc giảm đau tiêm bắp. Số còn lại chỉ là cảm giác đau nhẹ ngay sau sinh thiết gan và giảm sau 3-6 giờ. Không có bệnh nhân xuất huyết nội, viêm phúc mạc, tổn thương cơ quan, và đặc biệt, không có ca tử vong nào được ghi nhận.

3.3. ĐỘ ĐÀN HỒI GAN

3.3.1. Kết quả chung đo độ đàn hồi gan và phân độ mô bệnh học Metavir tương ứng với FibroScan

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

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

Nhận xét:

Ở nhóm nghiên cứu, đo độ đàn hồi gan thành công 92 bệnh nhân, trị số trung bình 19,64 ± 18,23 kPa, dao động: 3,8-75 kPa.

Tỉ lệ bệnh nhân có phân loại Metavir F2 cao nhất (26,09%) với độ đàn hồi trung bình là 14,59 ± 15,31kPa.

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

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

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

*Nhận xét:*Bệnh gan mạn tính do rượu có trị số trung bình độ đàn hồi gan cao nhất (44,82 kPa). Viêm gan do virus C mạn tính và nhóm phối hợp viêm gan virus B và virus C cũng có trị số trung bình độ đàn hồi khá cao, khoảng 20 kPa.

Bảng 3.14: Kết quả giá trị độ đàn hồi gan (kPa) ứng với phân loại mô bệnh học Metavir (F) trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính

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

Nhận xét:

Giá trị trung bình độ đàn hồi gan là 15,52 ± 17,76 kPa. Giai đoạn F2 chiến tỉ lệ cao nhất.

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

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

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

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

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

Nhận xét:

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

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

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

Nhận xét:

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

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

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

Nhận xét:

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

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

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

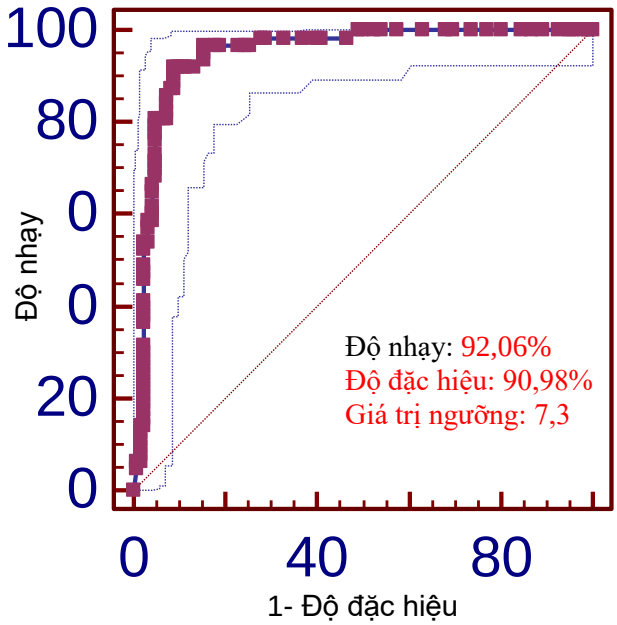
Hoạt độ Metavir (A)	n	Trung bình (kPa) ± SD	Dao động (kPa)	CI 90%
A0	8	8,15 ± 2,45	5,3 – 12,1	6,1 – 10,2
A1	34	15,51 ± 17,94	3,8 – 75	9,25 – 21,78
A2	45	22,9 ± 17,77	3,8 – 75	17,57 – 28,24
A3	5	36,76 ± 18,23	14 – 75	8,32 – 65,2
	92	19,65 ± 18,23	3,8 – 75	15,87 – 23,42

Nhận xét:

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

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

3.3.4.1. Giá trị của FibroScan trong chẩn đoán xơ hóa gan có ý nghĩa (≥F2)

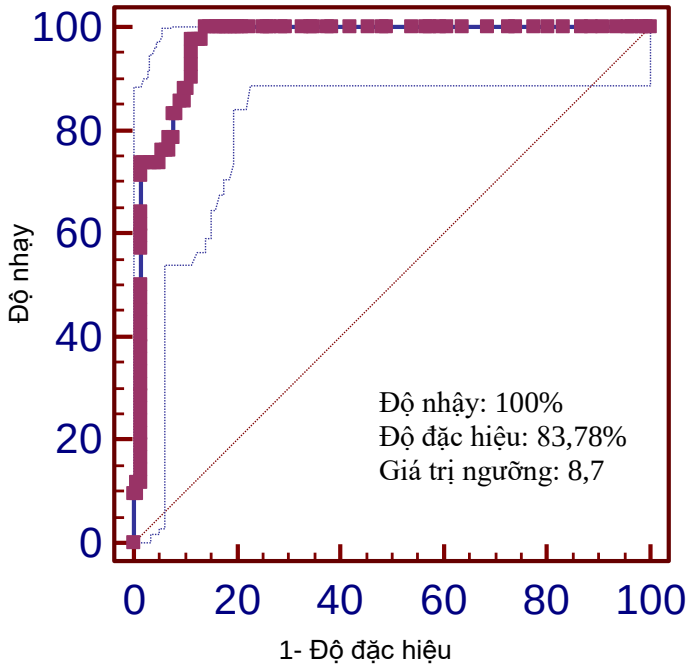


Biểu đồ 3.3: Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa (≥F2)

- Giá trị ngưỡng: 7,3 kPa.
- AUC: 0,95.
- CI 95%: 0,91- 0,98.Giá trị thống kê z: 22,48.
- PPV: 84,1%. NPV: 95,7%.
- p < 0,001.

Nhận xét: Khi giá trị chỉ số FibroScan> 7,3 thì sẽ có nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ F≥2 với diện tích dưới đường cong (AUC) 0,95 (CI 95%: 0,91-0,98).Độ nhạy 92,06% và độ đặc hiệu 90,98%.PPV: 84,1%. NPV: 95,7%. *p<0,001*.

3.3.4.2. Giá trị của FibroScan trong chẩn đoán xơ hóa nặng (≥F3)

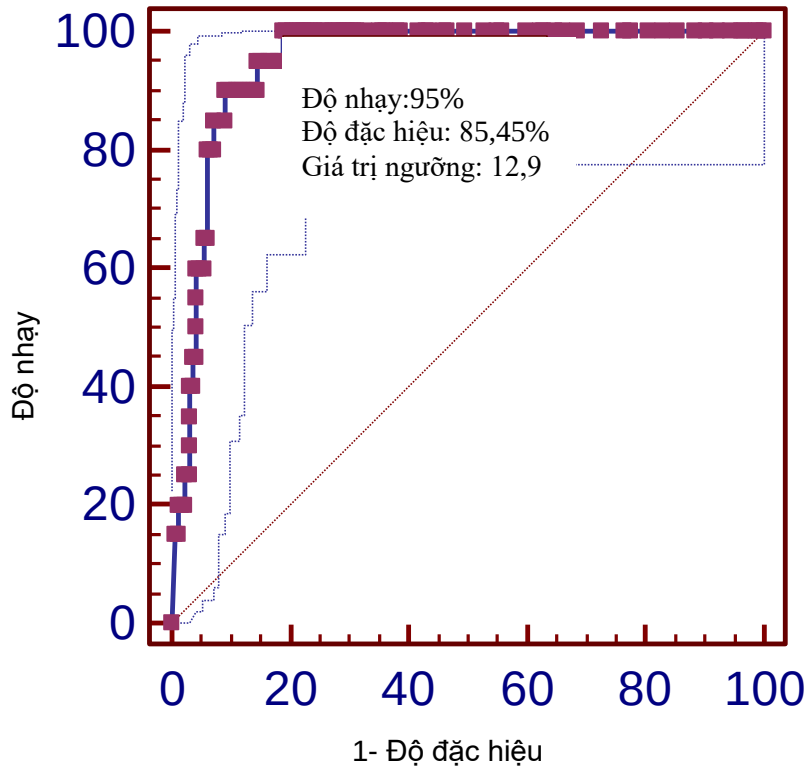


Biểu đồ 3.4: Đường cong ROC chẩn đoán xơ hóa gan nặng (≥F3)

- Giá trị ngưỡng: 8,7 kPa.
- AUC: 0,93.
- CI 95%: 0,89- 0,96.
- Giá trị thống kê z: 14,97.
- PPV: 60,7%. NPV: 100%.
- *p < 0,001*.

*Nhận xét:*Khi giá trị chỉ số FibroScan>8,7 thì sẽ có nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ F≥3 với AUC 0,93 (CI 95%: 0,89- 0,96).Độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 83,78%.PPV: 60,7%. NPV: 100%. p<0,001.

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



Biểu đồ 3.5: Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ gan (F4)

- Giá trị ngưỡng: 12,9 kPa.
- AUC: 0,94.
- CI 95%: 0,91 - 0,97.
- Giá trị thống kê z: 12,86.
- PPV: 44,2%. NPV: 99,3%.
- *p < 0,001*.

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

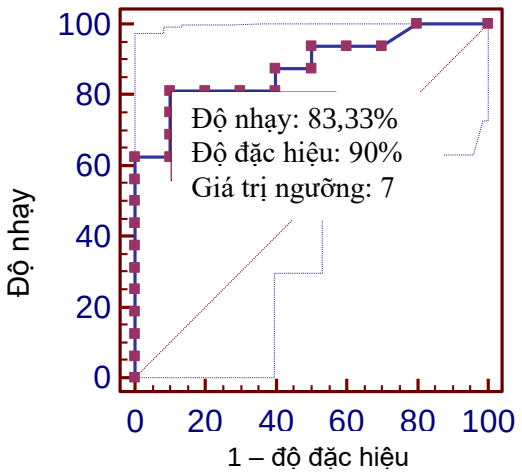
3.3.5. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV, AUC của độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau

Bảng 3.20: Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV, AUC của độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau

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

Nhận xét: Độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp đo FibroScan khá cao, độ nhạy >90%, độ đặc hiệu >80%. AUC cũng rất cao, đềutừ0,9 trở lên.

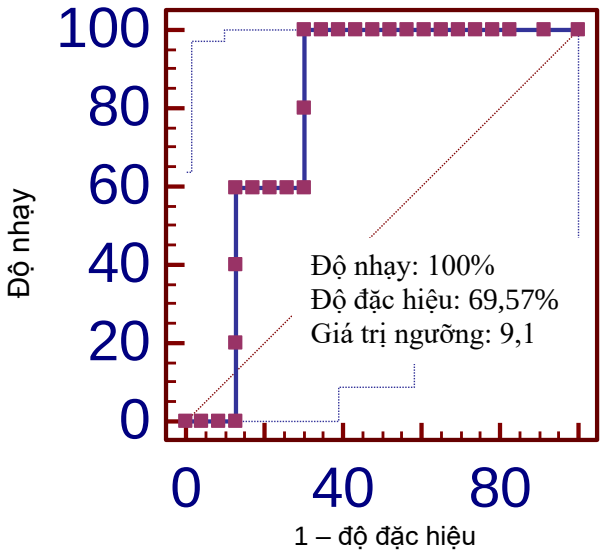
3.3.6 Xác định giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau trongviêm gan virus B mạn tính



- Giá trị ngưỡng: 7 kPa.
- AUC: 0,89.
- CI 95%: 0,71 - 0,97. Giá trị thống kê z: 6,43;
- PPV: 93,7%. NPV: 75%.
- *p < 0,001*.

Biểu đồ 3.6: Đường cong ROC chẩn đoán XHG giai đoạn F ≥ 2 ở Bn viêm gan virus B mạn tính

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



Biểu đồ 3.7: Đường cong ROC chẩn đoán xơ hóa gan giai đoạn F≥3 ở Bn viêm gan virus B mạn tính

- Giá trị ngưỡng: 9,1 kPa. AUC: 0,80.
- CI 95%: 0,61- 0,93.
- Giá trị thống kê z: 2,38;PPV:41,7%. NPV: 100%.*p < 0,001*.

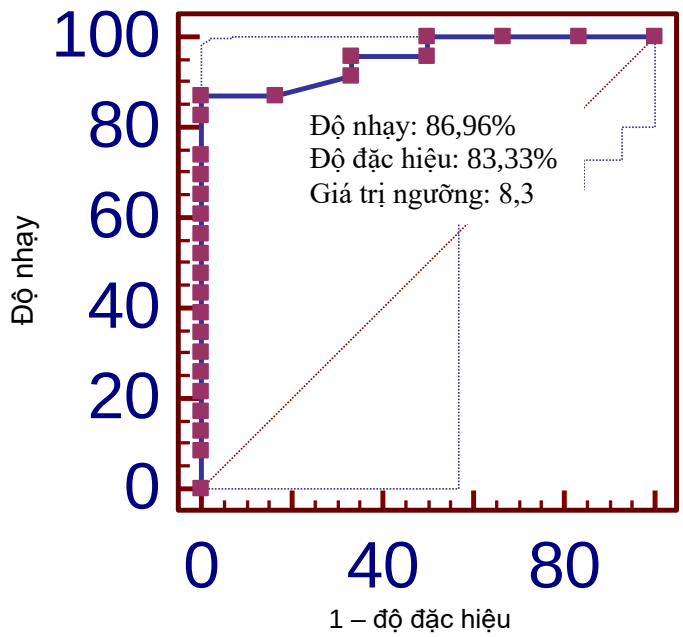
Nhận xét: Khi giá trị chỉ số FibroScan>9,1 thì sẽ có nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ F≥3 với AUC là 0,8 (CI 95%: 0,61- 0,93), độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 69,57%.PPV:41,7%. NPV: 100%. *p<0,001*.

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

Giai đoạn Metavir (F)	n	Ngưỡng (kPa)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	95%CI	PPV	NPV	*p*
Metavir F ≥ 2	18	7	83,33	90	0,89	0,71-0,97	93,7	75	*<0,001*
Metavir F ≥ 3	5	9,1	100	69,57	0,80	0,61-0,93	41,7	100	*<0,001*
Metavir F = 4	1	-							

Nhận xét: Giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan có ý nghĩa và nặng của viêm gan virus B mạn: 7 và 9,1 kPa.

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

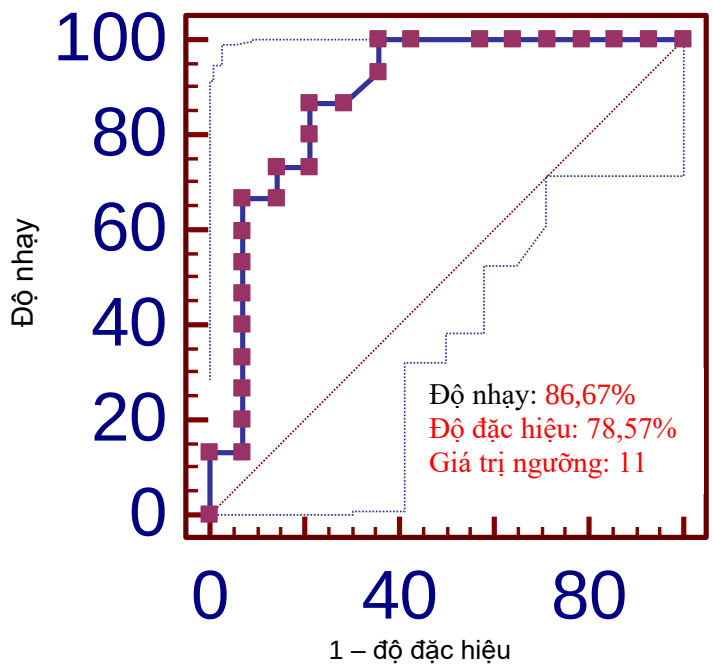


Biểu đồ 3.8: Đường cong ROC chẩn đoán xơ hóa gan giai đoạn F ≥ 2 ở Bn viêm gan virus C mạn tính

- Giá trị ngưỡng: 8,3 kPa.
- AUC: 0,95.
- CI 95%: 0,80 - 0,99.
- Giá trị thống kê z: 11,93.
- PPV:95,2%; NPV: 62,5%.
- *p < 0,001*.

Nhận xét:

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

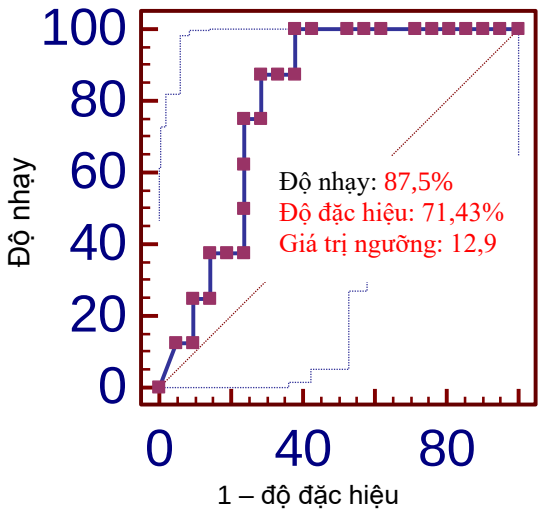


Biểu đồ 3.9: Đường cong ROC chẩn đoán xơ hóa gan giai đoạn F ≥ 3 ở Bn viêm gan virus C mạn tính

- Giá trị ngưỡng: 11 kPa.
- AUC: 0,88.
- CI 95%: 0,70 - 0,97.
- Giá trị thống kê z: 5,73.
- PPV: 81,3%. NPV: 84,6%.
- *p < 0,0001*.

Nhận xét:

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



Biểu đồ 3.10: Đường cong ROC chẩn đoán xơ hóa gan giai đoạn F = 4 ở Bn viêm gan virus C mạn tính

- Giá trị ngưỡng: 12,9 kPa. AUC: 0,79.CI 95%: 0,60 - 0,92.
- Giá trị thống kê z: 2,84;PPV: 53,8%. NPV: 93,8%. *p < 0,0001*.

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

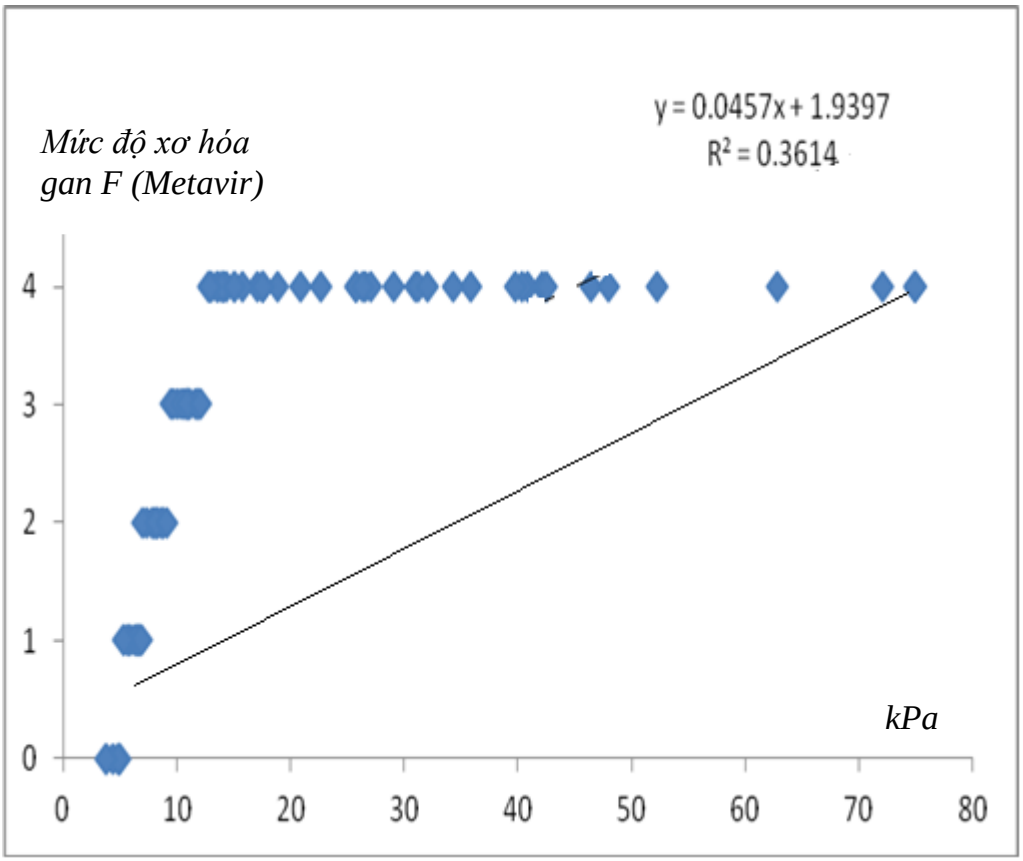
Bảng 3.22: Xác định giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan bằng FibroScan trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa khác nhau của viêm gan C mạn tính

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

Nhận xét: Giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan có ý nghĩa, nặng và xơ gan ở nhóm viêm gan virus C mạn lần lượt: 8,3, 11 và 12,9 kPa.

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

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



Biểu đồ 3.11: Tương quan giữa chỉ số FibroScan (kPa) và mức độ xơ hóa gan F (Metavir)

Nhận xét:

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

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

3.4.2.1. Nhóm viêm gan mạn tính chung

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

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

Nhận xét:

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

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

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

Nhận xét:

Mức độ xơ hóa gan (theo mô bệnh học Metavir) có mối tương quan mức độrất ít đến vừa với các chỉ số AST, tiểu cầu, và INR. Không tương quan với bilirubin và ALT.

3.4.2.2. Nhóm viêm gan virus B mạn tính

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

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

Nhận xét:

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

Bảng 3.26: Mối tương quan giữa mức độ xơ hóa gan theo phân loại F-Metavir với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, Alb, INR ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn

		AST	ALT	Tiểu cầu	Bilirubin toàn phần	Alb	INR
Phân loại xơ hóa gan theo Metavir	r	0,28	0,217	-0,42	0,283	0,078	0,471
	p	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Nhận xét:

Phân loại giai đoạn xơ hóa gan F theo Metavir có mối tương quan rất ít cho đến vừa với các chỉ số tiểu cầu, và tương quan khá chặt với INR.Không tương quan có ý nghĩa với AST, ALT, albumin và bilirubin.

3.4.2.3. Nhóm viêm gan virus C mạn tính

Bảng 3.27: Mối tương quan giữa độ cứng FibroScan với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, Alb, INR ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính

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

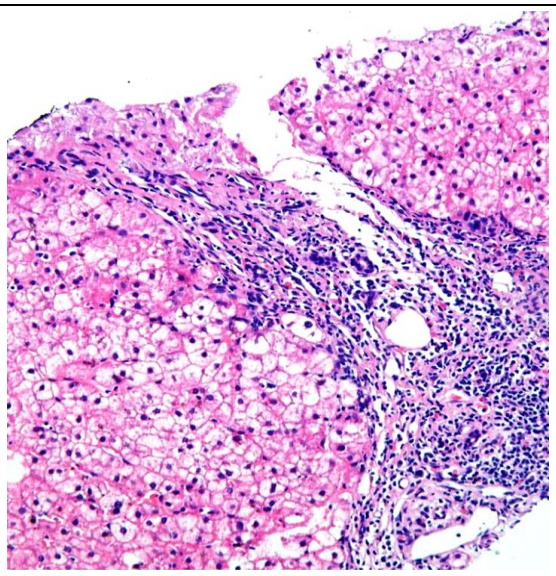
Nhận xét:Độ đàn hồi gan tương quan rất ít cho đến vừa với AST, tiểu cầu. Tương quan khá chặt với bilirubin toàn phần, albumin và INR, không tương quan với ALT.

Bảng 3.28: Mối tương quan giữa mức độ xơ hóa gan theo F-Metavir với transaminase, bilirubin, tiểu cầu, Alb, INR, ở BN viêm gan virus C mạn tính

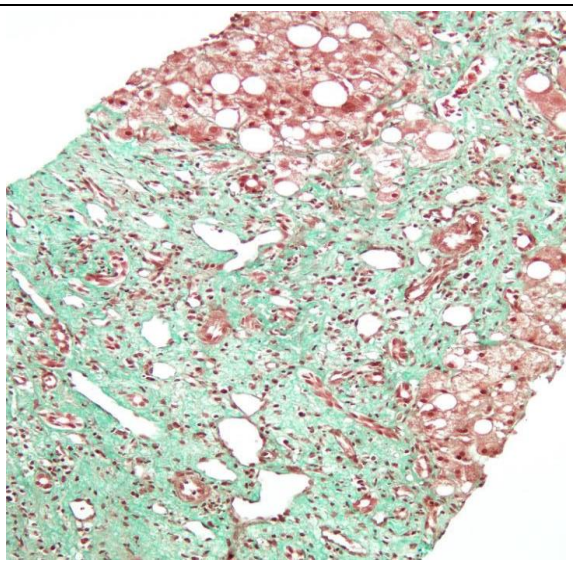
Phân loại xơ hóa gan theo Metavir		AST	ALT	Tiểu cầu	Bilirubin toàn phần	Alb	INR
	r	0,247	0,28	-0,27	0,257	-0,339	0,406
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Nhận xét: Phân loại giai đoạn xơ hóa gan F theo Metavir có mối tương quan vừa với các chỉ số INR, và không tương quan có ý nghĩa với albumin, tiểu cầu, AST, ALT và bilirubin toàn phần.

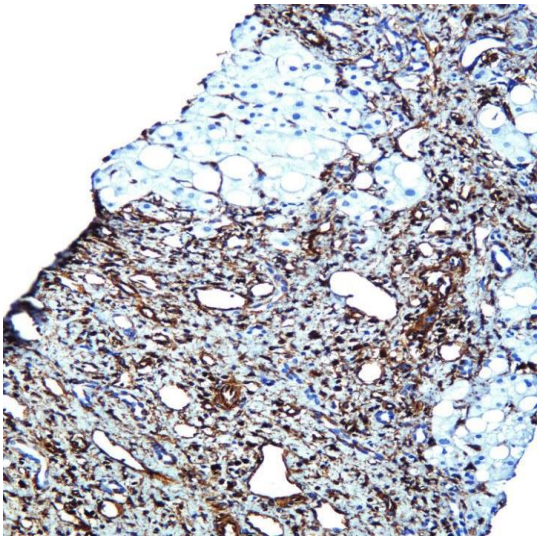
Đối với những bệnh nhân mức độ xơ hóa gan ít cho đến trung bình hoặc khó đọc bằng phương pháp nhuộm HE, chúng tôi cho nhuộm thêm bằng phương pháp Trichrome và Hóa mô miễn dịch với dấu ấn Vimentin để phân biệt các giai đoạn tốt hơn. Có 35 (38%) bệnh nhân được nhuộm thêm bằng phương pháp này.



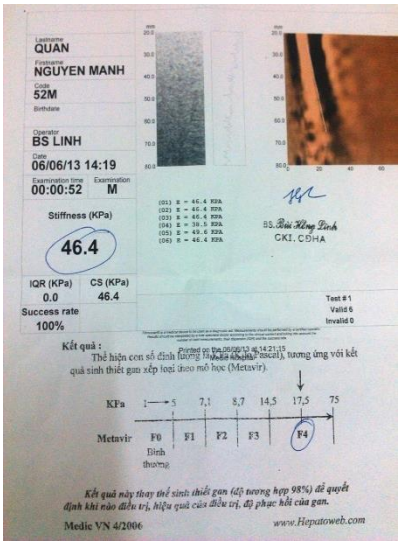
HEx200



Trichrome x200



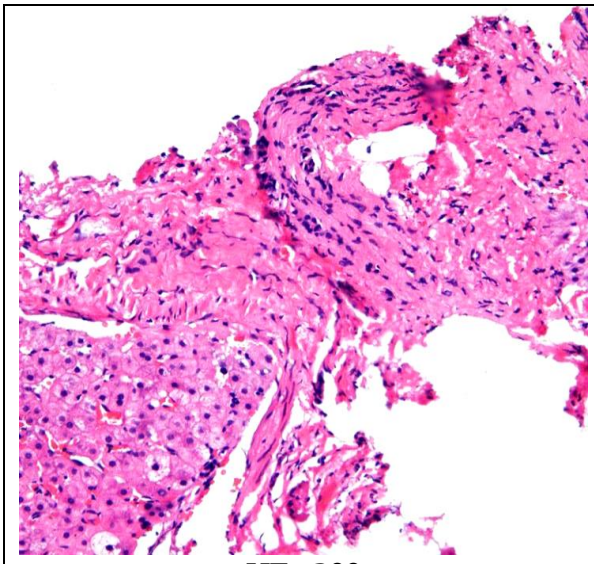
Hóa mô miễn dịch với Vimentin x200



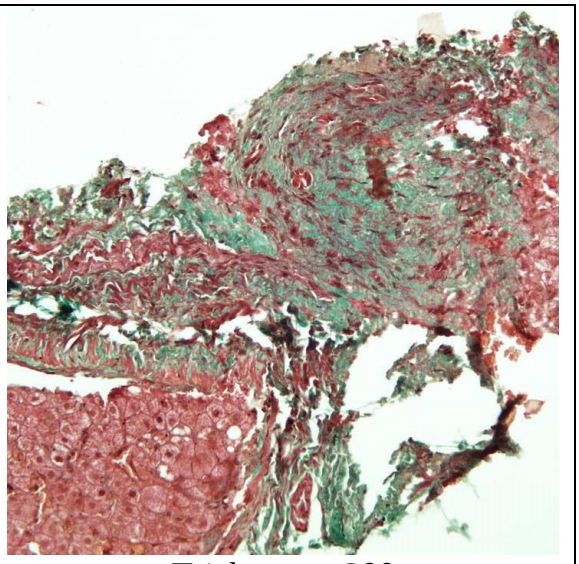
Kết quả đo FibroScan

Hình 3.1: Mô bệnh học và kết quả đo độ đàn hồi gan thoáng qua

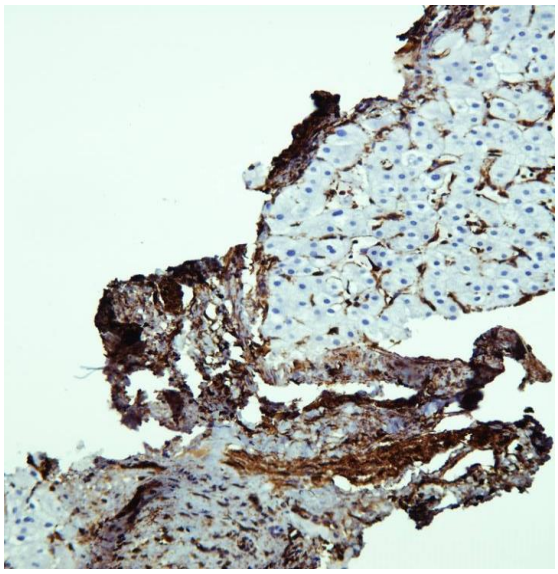
Nhận xét: Bệnh nhân Nguyễn Mạnh Q., nam, 52 tuổi, Metavir: A2F4, viêm gan mạn tính do rượu. Mã số: Y12220-2013. Mẫu thử được nhuộm bằng 3 phương pháp có 5 khoảng cửa kèm một số tế bào gan có thoái hóa mỡ nhiều, đánh giá theo thang điểm Metavir: hoại tử quanh khoảng cửa (PMN) = 1, hoại tử trong tiểu thùy (LN) = 2, điểm hoạt động mô học (A) = 2, điểm xơ hóa (F) = 4. Kết quả mô bệnh học tương ứng với độ đàn hồi gan (46,4 kPa).



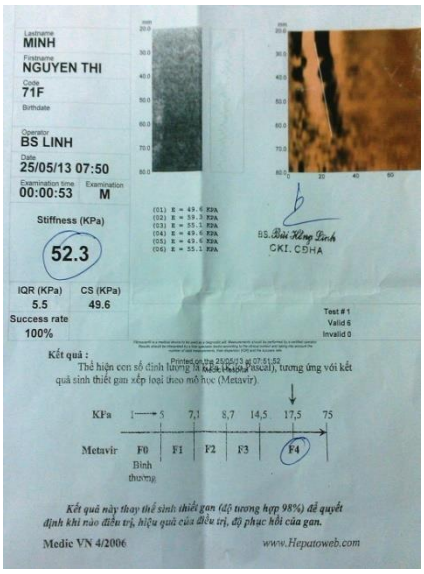
HE x200



Trichrome x200



Hóa mô miễn dịch với Vimentin x200



Kết quả đo FibroScan

Hình 3.2: Mô bệnh học và kết quả đo độ đàn hồi gan thoáng qua

Nhận xét: Bệnh nhân Nguyễn Thị M., nữ, 71 tuổi, Metavir: A2F3, viêm gan virus B mạn tính.Mã: Y10574-2013. Mẫu thử được nhuộm bằng 3 phương pháp, có 4 khoảng cửa, một số tế bào gan có thoái hóa mỡ, theo thang điểm Metavir: hoại tử quanh khoảng cửa (PMN) = 1, hoại tử trong tiểu thùy (LN) = 2, điểm hoạt động mô học (A) = 2, điểm xơ hóa (F) = 3. Kết quả mô bệnh học khá tương ứng với độ đàn hồi gan (52,3 kPa).

Chương 4
BÀN LUẬN

Tiến trình phát triển từ xơ hóa gan và cuối cùng dẫn đến xơ gan là đặc điểm phổ biến ở tất cả bệnh nhân bệnh gan mạn tính. Khoảng 10%-20% bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính có biểu hiện lâm sàng đầu tiên là xơ gan, và hơn 20%-30% những bệnh nhân không có biểu hiện xơ gan lúc đầu sẽ tiến triển thành xơ gan trong vòng 1 đến 10 năm sau với các biến chứng nặng gồm: suy gan, cổ trướng, xuất huyết tiêu hóa do vỡ tĩnh mạch thực quản, bệnh não gan và ung thư tế bào gan [31].

Xơ gan mất bù có thời gian sống còn ngắn. Quá trình xơ hóa gan nhanh chóng dẫn đến xơ gan trong một vài bệnh cảnh lâm sàng, gồm những đợt tái đi tái lại viêm gan cấp tính nặng do rượu, và tắc mật xơ hóa ở bệnh nhân tái nhiễm virus viêm ganC sau ghép gan. Nên việc chẩn đoán sớm xơ hóa gan và xơ gan là vô cùng quan trọng.

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG MẪU NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

4.1.1.1.Đặc điểm về tuổi

Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu: 50,43 ± 15,03. Tuổi nhỏ nhất: 16. Tuổi lớn nhất: 79. Tỷ lệ nam/nữ là 1,49. [Bảng 3.1]

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi (50,43 ± 15,03) tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả trong và ngoài nước.

Trong nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên [19] trên 48 bệnh nhân, tuổi trung bình là 46 ± 13. Nghiên cứu của Hồ Tấn Phát [14] trên 89 bệnh

nhân, tuổi trung bình 54,1 ± 15,6. Trong nghiên cứu của Mã Phước Nguyên [12] trên 96 bệnh nhân, tuổi trung bình là 54,6.

Nhìn chung, bệnh lý chủ mô gan mạn tính thường gặp ở lứa tuổi trung niên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần suất lứa tuổi này (46-55) là cao nhất (25%). Kết quả này cũng phù hợp với lý thuyết vì bệnh này thường xảy ra sau khi các nguyên nhân gây xơ hóa gan tấn công vào cơ thể dẫn đến hủy hoại tế bào gan rồi đến xơ hóa kéo dài nhiều năm. Đa số nguyên nhân gây bệnh lý chủ mô gan mạn - rượu, viêm gan virus B và C - thường bắt đầu ở tuổi trưởng thành và gây bệnh lý chủ mô gan mạn tính 10-20 năm sau.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi từ 16-25 chiếm 5,43%. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên [19], chiếm 8,3%. Điều này cũng hợp lý vì Việt Nam là vùng dịch tễ cao của viêm gan do virus - đặc biệt virus B và C. Bệnh này lây theo chiều dọc từ mẹ sang con, cho nên tuổi bị nhiễm thường rất sớm. Ngoài ra, người ta cũng ghi nhận sự lây nhiễm còn xảy ra ở tuổi thiếu niên do các trẻ bị lây lẫn nhau trong gia đình và bạn bè rất cao, do đó nguy cơ bệnh gan mạn tính, xơ gan hay ung thư gan cũng xảy ra khi tuổi còn rất trẻ.

So với các tác giả nước ngoài, tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương. Trong nghiên cứu của Juliette Foucher và cs [60] trên 711 bệnh nhân, tuổi trung bình là 52 ± 13. Trong nghiên cứu của Marianne Ziol và cs [123] trên 251 bệnh nhân, tuổi trung bình 47,5 ± 13.

4.1.1.2. Đặc điểm về giới

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

Kết quả tỉ lệ nam/nữ này của chúng tôi khá phù hợp với một số tác giả trong nước. Theo nghiên cứu của Hồ Tấn Phát, tỉ lệ này là 1,2; của Mã Phước Nguyên, tỉ lệ này là 1,34; của Ngô thị Thanh Quýt là 1,5 [15].Trong nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên [19], tỉ lệ cao hơn (2,4).

So với các tác giả nước ngoài, tỉ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương. Trong nghiên cứu của Juliette Foucher và cs, tỉ lệ nam/nữ là 1,32. Trong nghiên cứu của Marianne Ziol và cs trên 251 bệnh nhân, và tỉ lệ nam/nữ là 1,62 [60],[123].

Bệnh lý chủ mô gan mạn tính thường gặp ở nam nhiều hơn nữ. Điều này cũng phù hợp với dịch tễ học của bệnh trên thế giới nói chung cũng như khu vực Đông Nam Á và Việt Nam nói riêng. Sở dĩ có tỉ lệ nam cao hơn nữ là do tỉ lệ nghiện rượu ở nam cao hơn nữ, và ở bệnh viêm gan do virus (đặc biệt virus viêm gan B) có những đợt bùng phát thường hay gặp ở nam nhiều hơn.

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

Viêm gan virus B là một vấn đề y tế toàn cầu. Theo ước tính của WHO, hiện nay có khoảng hơn 2 tỉ người nhiễm và đang nhiễm virus viêm gan B, tức gần 1/3 dân số thế giới, trong đó có gần 400 triệu người đang bị viêm gan virus B mạn tính, là nguy cơ rất cao đưa đến xơ gan và ung thư gan [2], [8]. Trong đó riêng vùng Châu Á-Thái Bình Dương chiếm tới 75% bệnh nhân [11].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân gây bệnh lý chủ mô gan mạn tính do virus chiếm ưu thế, gần 60%, trong đó, viêm gan virus B và C gần bằng nhau, 28,26% và 30,43% [Bảng 4.1].

Ngày nay, cùng với nhiều tiến bộ trong nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh xơ hóa gan, cũng như sự phát triển của nhiều thuốc mới trong điều trị kháng xơ, quá trình xơ hóa gan có thể đảo ngược và thậm chí hồi phục nếu giải

quyết tốt nguyên nhân gây bệnh. Chính vì vậy, việc tầm soát và điều trị nguyên nhân gây bệnh đóng vai trò quan trọng.

Bảng 4.1: Nguyên nhân gây bệnh gan mạn theo các tác giả trong nước

	n	HBV (%)	HCV (%)	HBV + HCV (%)	Rượu (%)	Rượu + Virus (%)	Khác (%)
Hồ Tấn Phát [14]	89	39,3	36	-	-	7,8	16,9
Mã Phước Nguyên[12]	96	50	22	1	8	10	8
Trần Ánh Tuyết [26]	103	30,1	23,3	2,9	35,9	-	7,8
Lai Tố Hương [9]	100	39	27	4	10	1	20
Lâm H.Cát Tiên [19]	48	33,3	8,3	0	58,3	-	18,7
Ngô Thanh Quýt [15]	47	25,53	25,53	0	6,38	21,28	21,3
Chúng tôi	92	28,26	30,43	4,35	6,52	19,57	10,87

Kết quả này tương tự nghiên cứu của Lai Tố Hương, Lâm Hoàng Cát Tiên và Hồ Tấn Phát. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu này tỉ lệ bệnh nhân viêm gan do vius B cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Điều này chứng tỏ rằng trước đây tỉ lệ viêm gan virus B ở Việt Nam cao, nhưng những năm gần đây có chiều hướng giảm dần do được tầm soát tốt hơn. Tuy nhiên, vì mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn ít nên chưa thể kết luận được, cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi nguyên nhân do rượu đơn thuần là 6 bệnh nhân (6,52%). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Mã Phước Nguyên, Lai Tố Hương. Trong khi đó tần suất bệnh nhân bệnh gan mạn tính do rượu trong nghiên cứu của Mã Phước Nguyên, Lai Tố Hương lần lượt là 8% và 10% [Bảng 4.1].

Nguyên nhân gây xơ gan ở nước ta cũng như các nước Đông Nam Á chủ yếu do viêm gan virus B, virus C và nguyên nhân do rượu ít gặp hơn do

tập quán uống rượu của người Việt Nam không nhiều. Tuy nhiên, ngày nay cùng với sự phát triển kinh tế xã hội, tình hình lạm dụng rượu của người dân cũng tăng nên tỷ lệ bệnh lý chủ mô gan mạn tính cũng tăng. Đặc biệt, khi phối hợp rượu với virus, tần suất mắc bệnh cao hơn. Kết quả này cũng phù hợp tình hình Việt Nam. Trong một số nghiên cứu, bệnh nhân có bệnh gan do rượu khá cao. Trong nghiên cứu của Trần Ánh Tuyết và Lâm Hoàng Cát Tiên, tần suất viêm gan do rượu đến 35,9% và 58,3% [19],[26].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ viêm gan do virus kết hợp rượu là 19,57%. Theo Atif Zaman [122], nguyên nhân xơ gan do virus đơn thuần không cao (33%), viêm gan do virus C và rượu có tỷ lệ cao nhất. Vì vậy, dù có sự khác nhau về nguyên nhân gây bệnh trong các nghiên cứu, nhưng nhìn chung các nghiên cứu đều có kết luận những người có bệnh lý gan mạn do virus dễ dẫn đến xơ gan hơn nếu kèm nghiện rượu.

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

Trong phần lớn các nghiên cứu của các tác giả khác đến từ Châu Âu (chủ yếu là Pháp), tỷ lệ bệnh nhân viêm gan virus C cao hơn viêm gan virus B. Từ các kết quả nghiên cứu trên, ta thấy rằng nguyên nhân gây bệnh lý chủ mô gan mạn tại các nước thuộc khu vực Đông Nam Á chủ yếu do virus, trong đó chủ yếu là virus viêm gan B. Ngày nay, viêm gan virus C cũng chiếm tỷ lệ khá cao tại các nước này. Trong khi đó, tại các nước Châu Âu, nguyên nhân chủ yếu là viêm gan virus C và do rượu. Ngoài ra nguyên nhân khác chiếm tần suất khá lớn.

Trong nghiên cứu của Foucher [60], Ganne [67], Gomez-dominguez [48], nguyên nhân do nhiễm HCV chiếm đa số, lần lượt là 56%, 49%, và 66%. Trong khi đó, nghiên cứu của M.Ziol toàn bộ là bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính. Nguyên nhân do rượu trong nghiên cứu của tác giả Foucher và Ganne và cs [68] cũng khá cao: 12,5% và 9,6%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 10 bệnh nhân (10,87%) chưa xác định được nguyên nhân gây bệnh. Trong số 10 bệnh nhân này cũng chưa được làm các xét nghiệm khảo sát các nguyên nhân khác như bệnh tự miễn, bệnh Wilson, bệnh ứ sắt ở mô, tầm soát các yếu tố nguy cơ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu nên có thể chúng không thật sự là bệnh lý gan mạn chưa rõ nguyên nhân. Kết quả này thấp hơn khi so với nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên có 9/48 (18,7%) bệnh nhân không rõ nguyên nhân, của Mã Phước Nguyên là 8%, và của Trần Ánh Tuyết 7,8% và Lai Tố Hương là 20% [8].

Do đó, việc tầm soát nhiễm virus viêm gan cho cộng đồng thông qua khám sức khỏe định kỳ, chủng ngừa viêm gan virus B cho tất cả các đối tượng chưa nhiễm, đồng thời tầm soát các yếu tố nguyên nhân gây tổn thương gan khác là cần thiết nhằm giảm tỉ lệ bệnh lý chủ mô gan mạn tính trong tương lai cũng như tiến triển xơ gan. Từ đó, đề ra kế hoạch quản lý và điều trị sớm nhằm kéo dài thời gian dẫn đến xơ gan mất bù và ung thư gan.

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng mệt mỏi và chán ăn gặp ở phần lớn bệnh nhân, chiếm 81,52%. Điều này cũng phù hợp với lý thuyết vì đây là những triệu chứng xuất hiện đầu tiên. Kèm với yếu tố nguy cơ tổn thương gan, giúp các bác sĩ lâm sàng thăm khám bệnh nhân kỹ hơn và kết hợp với các xét nghiệm cận lâm sàng khác giúp phát hiện bệnh sớm. Đến giai đoạn muộn hơn, các triệu chứng này thường gặp ở 100% bệnh nhân [10], [Bảng 3.5].

Đầy bụng và khó tiêu cũng là biểu hiện thường gặp, chiếm 73,91%. Triệu chứng này xuất hiện do có sự suy giảm chức năng gan gây giảm tiết mật và gây chậm tiêu [Bảng 3.5].

Theo nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Thắng ở bệnh nhân xơ gan có triệu chứng mệt mỏi (100%) và rối loạn tiêu hóa (100%). Tỷ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài bệnh nhân xơ gan còn có bệnh nhân bệnh gan mạn tính với nhiều mức độ xơ hóa khác nhau.

Ngoài ra, bệnh nhân còn có biểu hiện rối loạn giấc ngủ, đau tức hạ sườn phải, giảm khả năng lao động. Các triệu chứng này thường không đặc hiệu và có thể gặp trong một số bệnh lý khác, nên dễ bị bỏ sót.

Cùng với triệu chứng cơ năng, các triệu chứng thực thể cũng thường gặp ở những bệnh nhân này. Xạm da có đến 68 bệnh nhân (73,9%). Tiếp đến triệu chứng giãn mạch gò má, lòng bàn tay son, sao mạch, các triệu chứng này là biểu hiện của suy tế bào gan làm ứ đọng nhiều chất giãn mạch. Vàng da, vàng kết mạc mắt có 15 bệnh nhân (16,3%) và xuất huyết da niêm gặp trong 8 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 8,7%. Lách to và gan to gặp có 14 và 18 bệnh nhân [Bảng 3.6].

Các triệu chứng thực thể có thể bị ảnh hưởng bởi điều kiện thăm khám và đánh giá chủ quan của bác sĩ. Trong đó, các triệu chứng như sao mạch, lòng bàn tay son, là những triệu chứng dễ nhận biết. Các triệu chứng khác như vàng da, vàng mắt, tuần hoàn bàng hệ, lúc còn nhẹ và mờ nhạt dễ bị bỏ sót khi điều kiện phòng thăm khám không đạt chuẩn ánh sáng.

Trong nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên, các triệu chứng sao mạch và lòng bàn tay son xuất hiện nhiều nhất, lần lượt là 33,3% và 25%. Và các triệu chứng này cũng có sự khác biệt giữa 2 nhóm có hoặc không có xơ gan.

Trong nghiên cứu của Oberti và cs [94], tỷ lệ xuất hiện của triệu chứng sao mạch và lòng bàn tay son lần lượt là 68% và 61% cả 2 triệu chứng này đều xuất hiện nhiều nhất ở nhóm xơ gan còn bù do nguyên nhân virus, lần lượt là 83% và 76%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, do mẫu nghiên cứu nhỏ cho nên có thể các triệu chứng lâm sàng của bệnh lý chủ mô gan mạn chưa xuất hiện đầy đủ. Tuy nhiên, trong các bài tổng quan và nghiên cứu về các phương pháp chẩn đoán xơ gan không xâm lấn đều cho rằng nếu chỉ dựa vào triệu chứng lâm sàng thì không có ý nghĩa trong chẩn đoán xơ hóa gan [84].

4.1.4.Đặc điểm cận lâm sàng

4.1.4.1. Một số xét nghiệm sinh hóa và huyết học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, AST và ALT có thay đổi bất thường. AST (72,17 ± 53,96), ALT (55,24 ± 38,52). Đây cũng là lý do chính khiến bệnh nhân đi khám bệnh và tầm soát nguyên nhân gây bệnh. [Bảng 3.7]

Trong nghiên cứu của Ngô Thị Thanh Quýt, AST và ALT thay đổi, lần lượt là 68,9 ± 50,2 và 59,4 ± 44,7. Trong nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên,AST tăng cũng là rối loạn cận lâm sàng thường gặp, chiếm tỷ lệ 75%.

Kết quả nghiên cứu của các tác giả như Foucher [60] AST (59,5), ALT (79,2), Gomez-dominguez [48] AST (58 ± 47), ALT (86 ± 80).

Như vậy, trong phần lớn các nghiên cứu sự thay đổi giá trị AST và ALT là biểu hiện cận lâm sàng thường gặp sớm trong bệnh lý chủ mô gan mạn tính.

4.1.4.2. Siêu âm 2D

Đặc điểm siêu âm trong bệnh lý xơ gan là cấu trúc nhu mô gan thô, không đồng nhất, nhu mô gan tăng âm và hình thành nốt tân tạo trên bề mặt

gan do hình thành các dãi xơ, tích tụ mỡ và các nốt xen kẽ lẫn nhau tạo hình dạng siêu âm nhu mô gan. Nhiều tác giả sử dụng siêu âm đánh giá mức độ xơ hóa gan so với sinh thiết gan trong bệnh lý chủ mô gan mạn tính thông qua đánh giá kích thước gan, sự không đồng đều của bờ gan, đồng nhất nhu mô gan cũng như nốt tân tạo trên bề mặt gan, hạch lympho quanh động mạch gan, TM chủ dưới, TM cửa hay kích thước lách [92].

Trong một nghiên cứu của Shaista Afzal và cs, đánh giá giá trị của siêu âm 2D trong chẩn đoán bệnh gan mạn tính, phần lớn bệnh nhân (97 ca, 84%) có kích thước gan bình thường, 11 (9%) biểu hiện gan lớn, và 8 (7%) có kích thước gan nhỏ. Bề mặt gan trơn láng trong 71 ca (61%), trong khi 32 (28%) có bề mặt gan thô nhiều. 13 ca (11%) gan thô. Bờ gan rõ trong 38 ca (33%), bờ tù nhẹ là 66 (57%), và 12 (10%) bờ tù [109].

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có 14 bệnh nhân (15,22%) hội đủ cả 3 dấu hiệu siêu âm; 26,09% có 2 dấu hiệu trên siêu âm; và có đến 35 bệnh nhân (38,04%) có 1 dấu hiệu, tức cấu trúc nhu mô gan thô. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên (91,7%). Nhìn chung, dấu hiệu nhu mô gan thô là dấu hiệu thường gặp trong bệnh lý chủ mô gan mạn tính. Theo nghiên cứu của Nishiura và cs (2005) về việc sử dụng siêu âm đánh giá mức độ xơ hóa ở bệnh gan mạn tính thông qua khảo sát góc gan, bờ gan và nhu mô gan so với mô bệnh học. Tác giả nhận thấy rằng có sự tương quan giữa các dấu hiệu siêu âm với mức độ xơ hóa [92]. Trong đó, dấu hiệu bờ gan được sử dụng phổ biến nhất trong chẩn đoán xơ gan với độ nhạy 91,1% và độ đặc hiệu 93,5% [113]. Như vậy, kết quả của chúng tôi phù hợp với các tác giả khác về sự biến đổi của bờ gan và nhu mô gan trong bệnh lý chủ mô gan mạn [Bảng 3.8].

Siêu âm 2D là một kỹ thuật khá phổ biến, nó chỉ có giá trị phân biệt bệnh nhân bệnh gan mạn tính chưa có xơ hóa hoặc xơ hóa nhẹ với bệnh nhân xơ hóa gan nặng và xơ gan. Nó cũng giúp ích trong xác định diễn tiến trong đợt điều trị bệnh.

4.1.4.3. Nội soi dạ dày thực quản

Xơ gan là một bệnh thường gặp ở Việt Nam, trong các đợt tiến triển của bệnh, có thể xuất hiện những biến chứng nguy hiểm gây tử vong như: hôn mê gan, xuất huyết tiêu hóa (XHTH). Nguyên nhân XHTH ở bệnh nhân xơ gan chủ yếu là ở thực quản hoặc dạ dày. Trong một nghiên cứu trong nước về hình ảnh nội soi của niêm mạc thực quản ở 56 bệnh nhân xơ gan tại bệnh viện Quân Y87, kết luận: giãn TMTQ gặp đến 98,2% bệnh nhân, trong đó 7,1% búi giãn nhỏ (độ 1) và 91,1% búi giãn lớn (độ 2 và 3). Không có mối liên quan giữa mức độ giãn TMTQ với mức độ bệnh gan (theo Child-Pugh) [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần suất bệnh nhân có giãn TMTQ chỉ 14,1%. Không có bệnh nhân nào vừa giãn TMTQ và tĩnh mạch phình vị. Đây là những dấu hiệu của hội chứng tăng áp tĩnh mạch cửa và chúng có thể xuất hiện rất sớm, có khi gặp ở bệnh nhân chưa có xơ gan, nên không giúp ích nhiều trong chẩn đoán sớm xơ gan.

Trong phần lớn các nghiên cứu, chúng tôi ít tìm được nghiên cứu về vai trò của nội soi trong chẩn đoán xơ gan. Phần lớn các nghiên cứu đều tập trung khảo sát giá trị của nội soi trong chẩn đoán và tiên lượng mức độ nặng của bệnh gan [Bảng 3.9].

Các thống kê trên thế giới thấy rằng tần suất hình thành búi giãn TMTQ chiếm khoảng 50% ở bệnh nhân xơ gan, khoảng 1/3 bệnh nhân này sẽ tử vong do XHTH. Với bệnh nhân đã có giãn TMTQ thì nguy cơ XHTH lần đầu chiếm 25-35% trong 1 năm đầu. Những bệnh nhân đã bị XHTH mà không

được điều trị dự phòng, bằng thuốc chẹn beta hoặc các can thiệp nội soi, thì có khoảng 2/3 sẽ bị XHTH tái phát trong vòng sau 6 tháng. Trong một nghiên cứu tại bệnh viện TW Quân Đội108 cho thấy tỉ lệ bệnh nhân xơ gan có giãn TMTQ ở các mức độ khác nhau chiếm 64,5%, trong đó giãn TMTQ độ 3 chiếm 35,5%. Giảm số lượng tiểu cầu, giảm tỉ lệ prothrombin và lách to ở bệnh nhân có giãn TMTQ chiếm tỉ lệ tương ứng: 96,5%, 74,1% và 63,3% [6].

Trong một nghiên cứu tại Chợ Rẫy năm 2009 gồm 97 bệnh nhân trên 16 tuổi xơ gan có biến chứng XHTH do vỡ TMTQ thì có đến 90% giãn TMTQ búi lớn, chỉ có 12% giãn TMTQ nhỏ, XHTH do vỡ giãn TM phình vị 12%. Bệnh não gan và chảy máu tái phát 24 giờ đầu là yếu tố độc lập dự đoán nguy cơ tử vong [13].

FibroScan làm tăng độ chính xác sinh thiết gan và APRI trong chẩn đoán xơ gan. Nó nên được dùng để tầm soát xơ gan và nhận diện ai nên được theo dõi để phát hiện ung thư gan hay giãn TM thực quản [90].

4.2. SINH THIẾT GAN

Sinh thiết gan được Paul Ehrlich thực hiện lần đầu tiên trên một bệnh nhân đái tháo đường vào năm 1880 tại Đức. Tuy nhiên, nó vẫn chưa được các thầy thuốc ưa chuộng vì có không ít biến chứng. Mãi cho đến năm 1958, khi Menghini cải tiến kỹ thuật hút mô gan nhanh trong một giây, nó đã cải thiện được tỉ lệ biến chứng, thủ thuật này mới được áp dụng rộng rãi hơn[25].

4.2.1. Tỉ lệ thành công

Trong quá trình thực hiện nghiên cứu, chúng tôi đã sinh thiết gan qua da cho 96 bệnh nhân. Mẫu mô gan đạt chuẩn (≥ 6 khoảng cửa hoặc chiều dài ít nhất là 1,5cm) là 92 mẫu.

Có 7 bệnh nhân chúng tôi phải thực hiện sinh thiết 2 lần, chiếm tần suất 7,6 %, không có bệnh nhân nào phải thực hiện sinh thiết gan từ 3 lần trở lên. Có 4 bệnh nhân số khoảng cửa thu được không đủ chuẩn nên bị loại. Tỷ lệ thành công là 95,83%. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiênvà một số các nghiên cứu của các tác giả Foucher[58]và cs,Ziol và cs [123] tỷ lệ thành công là 92,3%. Tỷ lệ thành công của tác giả Ngô Thị Thanh Quýt là 95,91%.

Trong một nghiên cứu của Fuad A. Siddiqi, Pakistan, 150 bệnh nhân viêm gan virus C, người hiến máu khỏe mạnh đã được sinh thiết gan qua da, 97,31% bệnh nhân thành công, thất bại là 2,69%, tất cả được thực hiện từ 1 đến 2 lần sinh thiết [112].

Chỉ định sinh thiết gan qua da dưới hướng dẫn siêu âm dần đã giảm do sự ra đời của kỹ thuật đo độ đàn hồi gan thoáng qua (FibroScan) và những xét nghiệm huyết thanh về xơ hóa gan (FibroTest). Chỉ định sinh thiết gan qua đường TM cảnh vẫn được dùng trong bệnh nhân có rối loạn đông máu và/hoặc cổ trướng hay viêm gan do rượu nặng. Một lợi lớn khác của đường TM cảnh là là có thể đo được gradient áp lực trên gan bít và tự do. Áp lực gan bít tương đương với áp lực cửa trong bệnh nhân xơ gan rượu hoặc virus.Vì vậy, Gradient áp lực cửa – trên gan là sự khác biệt giữa áp lực ở khu vực cửa và chủ.Một nghiên cứu gần đây trên 7647 ca sinh thiết gan cho thấy tỉ lệ thành công là 97% và chẩn đoán mô học đạt được đến 96% với mẫu mô sinh thiết nếu lấy được 4 mẫu. Tỉ lệ biến chứng là 7% (xuất huyết, rối loạn nhịp tim), với tử vong <0,1% [18].

Nhiều bằng chứng cho thấy rằng sinh thiết gan qua da dưới hướng dẫn của siêu âm có ưu thế hơn hẳn sinh thiết mù qua da. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy, sinh thiết gan mù qua da có những nguy cơ cao hơn: biến chứng nặng,

đau sau sinh thiết và sinh thiết thất bại. Vì thế, sinh thiết gan qua da dưới hướng dẫn của siêu âm được xem như là một tiêu chuẩn quan trọng và được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng.

Sinh thiết gan qua đường TM cảnh vẫn được xem như một kỹ thuật khó và lợi ích hạn chế. Thủ thuật này phối hợp với đo gradient áp lực cửa - trên gan là một kỹ thuật đơn giản ít nguy hiểm đáng được phổ biến trong chuyên khoa Tiêu hóa, Gan mật để giúp cho chẩn đoán và điều trị thuốc tăng áp cửa. Đây cũng là giai đoạn đầu để thực hành đặt TIPS [18].

Trên bệnh nhân xơ gan thường gặp khó khăn khi sinh thiết, nhất là có dịch báng nên khó chèn ép được cầm máu sau thủ thuật, và mẫu sinh thiết gan cắt được có rất ít tế bào gan trong tổ chức xơ. Bệnh nhân khí phế thủng sẽ khó xác định vị trí của gan bằng cách gõ định vị vì gan thường bị đẩy xuống dưới, dễ chọc vào khoang màng phổi, phổi gây tràn khí màng phổi, tràn khí dưới da. Nếu kim không đủ sắc nhọn sẽ khó thâm nhập vào bao gan, hiện nay dùng kim sử dụng một lần nên hạn chế nhược điểm này. Tỷ lệ thành công của thủ thuật tăng lên theo đường kính của kim sinh thiết, tuy nhiên biến chứng cũng tăng theo.

4.2.2. Biến chứng trong sinh thiết gan

Đau là biến chứng nhỏ thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Đau tại nơi sinh thiết chiếm tần suất 64,1% bệnh nhân, mức độ đau tính theo thang điểm 5 thường là 3/5 (50 bệnh nhân, 54,3%). Có 9bệnh nhân đau ở mức 4/5 phải dùng đến thuốc giảm đau tiêm bắp, chiếm 9,78%. Số còn lại chỉ là cảm giác đau nhẹ ngay sau sinh thiết gan và giảm sau 3-6 giờ nghỉ ngơi. Không có bệnh nhân xuất huyết nội, viêm phúc mạc hay tổn thương các cơ quan khác nào được ghi nhận. [Bảng 3.11].

Kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả ghi nhận được trong nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên và cũng phù hợp theo ghi nhận của y văn thế giới.

Trong nghiên cứu của Fuad A.Siddiqi, Pakistan, gồm 150 bệnh nhân viêm gan virus C, người hiến máu khỏe mạnh đã được nói trên, được sinh thiết gan qua da, không có bất cứ một biến chứng lớn nào, chỉ 2% biến chứng nhỏ [112].

Trong nghiên cứu của Ramussen, sinh thiết bằng phương pháp Menghini, có đến 2,7% biến chứng lớn và 7,5% biến chứng nhỏ. Lapinski (2001) có đến 30% biến chứng nhỏ như đau tại chỗ và 0,5% biến chứng lớn là xuất huyết dưới bao gan, không có tử vong. Wildhurt (1981) sinh thiết trên số lượng rất nhiều, 20.000 ca, bằng phương pháp Menghini, chỉ 0,08% biến chứng không chết người [112]. Trong đó, biến chứng nhỏ là đau tại chỗ, đau vai phải, hạ HA thoáng qua; còn biến chứng lớn: xuất huyết nội, tràn máu màng phổi, nhiễm trùng huyết, và tử vong.

Sinh thiết gan kiểu Tru-cut có ưu thế hơn sinh thiết kiểu hút với những bệnh nhân có xơ hóa gan và xơ gan. Ngày nay, trong thực hành lâm sàng, những thiết bị sinh thiết tự động được dùng rộng rãi, trong khi những loại kim Klatskin và Vim Silverman hiếm khi được dùng tới.

Nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài thấy sinh thiết gan dưới hướng dẫn siêu âm sẽ an toàn hơn, giảm thiểu biến chứng, và tỉ lệ thành công cao hơn. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về biến chứng giữa sinh thiết mù và sinh thiết qua nội soi ổ bụng. Nguy cơ biến chứng cao trên bệnh nhân có bệnh gan tiến triển.

Trong nghiên cứu của Nobili năm 2003, khi sinh thiết gan mù trên 64 bệnh nhân, có 10 ca đau (15,6%), 3 biến chứng (4,7%); Sinh thiết dưới hướng

dẫn siêu âm trên 76 bệnh nhân thì không có ca nào thất bại hay biến chứng (0,0%). Trong nghiên cứu của Farrell năm 1999, khi sinh thiết gan mù, có 5 thất bại (6%), 7 biến chứng (7,7%), 42 đau (47,3%). Nhưng khi Sinh thiết dưới hướng dẫn siêu âm trên 78 bệnh nhân, chỉ có 2 thất bại (1,8%), 2 biến chứng (1,8%), 28 đau (36,4%). Tương tự như thế, trong nghiên cứu của Joly năm 1995, khi sinh thiết mù trên số lượng bệnh nhân lớn (1004), có 93 thất bại (9,25%), 4 biến chứng (0,4%), nhưng khi thực hiện sinh thiết dưới hướng dẫn siêu âm, chỉ có 49 thất bại (1,7%) trên 289 bệnh nhân [80].

Sinh thiết gan qua da là thủ thuật xâm lấn với nhiều biến chứng. Những biến chứng thay đổi từ nhẹ, như đau và huyết áp thoáng qua, cho đến những biến chứng nặng như xuất huyết (trong phúc mạc, trong gan, và xuất huyết màng phổi, dò tạng (túi mật, đại tràng, màng phổi), dò động tĩnh mạch trong gan. Xuất huyết nặng và viêm phúc mạc mật là những biến chứng nặng có thể tử vong, tỉ lệ tử vong trong sinh thiết gan khoảng 0,01%-0,1% [57].

Mặc dù gan rất nhiều mạch máu nhưng các biến chứng do sinh thiết gan qua da, kể cả biến chứng chảy máu, thường hiếm gặp,60% biến chứng thường xảy ra trong vòng 2 giờ đầu; và 96% trong vòng 24 giờ sau thủ thuật[32]. Chảy máu thường là lượng ít, tự giới hạn tại chỗ chọc kim, có thể kéo dài một phút và chỉ mất 5-10ml máu. Chảy máu lượng nhiều ít gặp hơn nhưng cũng có thể gây tử vong. Chảy máu thường do kim chạm phải phần xa của tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan. Vị trí chảy máu thường là khoang bụng, bao gan, nhu mô gan, đường mật. Các yếu tố nguy cơ của chảy máu gồm: lớn tuổi, chọc kim sinh thiết hơn 3 lần trong 1 đợt thực hiện thủ thuật, rối loạn đông máu, bệnh amyloide gan, tổn thương tế bào gan có biểu hiện xơ gan u mạch máu và khối u có tăng sinh mạch máu.

Trong thực hành lâm sàng, phương pháp sinh thiết gan qua da được áp dụng phổ biến. Thủ thuật này không chỉ cung cấp những thông tin có giá trị

về xếp giai đoạn, tiên lượng và điều trị những bệnh lý gan mạn tính mà còn có giá trị trong việc theo dõi điều trị các phác đồ khác nhau, trở ngại lớn nhất là khó được sự chấp thuận và đồng ý của bệnh nhân.

4.2.3. Kết quả mô bệnh học

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

Trong nghiên cứu chúng tôi, có 7bệnh nhân chẩn đoán mô học là F0. Theo y văn, F0 là không xơ hóa, F1 là xơ hóa nhẹ. Cũng giống như nhiều tác giả nước ngoài khác, việc phân biệt giữa F0 và F1 không có ý nghĩa về mặt tiên lượng cũng như điều trị, tỉ lệ gộp nhóm F0 và F1 là cao nhất (28,26%). Nhóm xơ hóa có ý nghĩa(F2) chiếm tần suất cao nhất (26,09%), kế đến là nhóm xơ hóa nặng (F3) chiếm 23,9%, và xơ gan(F4) là 21,75%. [Bảng 3.10]

Qua một số nghiên cứu, ta nhận thấy rằng phân bố tần suất xơ hóa gan theo Metavir tương tự nhau giữa các nghiên cứu. Nhìn chung tỷ lệ bệnh nhân xơ hoá giai đoạn F0,1 chiếm tỷ lệ cao, xơ hóa nặng F3, và xơ gan F4 chiếm tỷ lệ thấp hơn.

Trong nghiên cứu của Ngô Thị Thanh Quýt, số bệnh nhân nhóm F0,1 là 15 (31,91%); Xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa(F2) là 10 ca (21,28%). Xơ hóa nặng F3, 12 ca (25,53%); Và xơ gan là F4 có 10 ca (21,28%).

Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Foucher [60], Gomez-dominguez và cs [48]. Trong nghiên cứu của J.Foucher, tần suất bệnh nhân nhóm F0 và F1 chiếm 31,4% và F3, F4 lần lượt là 13,8% và 26,8%. Điều này có thể lý giải do dân số trong nghiên cứu của chúng tôi và của các tác giả trên tương tự nhau, gồm bệnh gan mạntính do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Trong nghiên cứu của Ziol, mẫu chỉ gồm chủ yếu bệnh nhân viêm gan C mạn tính. Trong nghiên cứu của Castera, sự phân bố tần suất các giai đoạn xơ hóa tương tự nhau giữa các giai đoạn. Nhìn chung kết quả nghiên cứu chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của các tác giả nước ngoài này.

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần suất hoạt độ viêm A1 (34 bệnh nhân) và A2 (45 bệnh nhân)là đa số, chiếm đến 85,9%. Trong nghiên cứu của Ngô Thị Thanh Quýt, phần lớn mức độ hoạt độ viêm cũng ở giai đoạn A1 và A2, chiếm gần 95%, giai đoạn A0 và A3 chiếm rất nhỏ, chỉ 2,13% [15], [Bảng 3.19].

Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của Ziol, phần lớn bệnh nhân cũng tập trung ở mức độ hoạt độ viêm A1, và A2. Cụ thể trong trong nghiên cứu của Ziol, A1 chiếm đến 66,5% và A2 là 30,3%, còn A0 và A3 chiếm tần suất không đáng kể [123].

Trong một nghiên cứu của tác giả Nhật Kentaro, mức độ hoạt độ viêm gan có thể ảnh hưởng đến kết quả đo độ đàn hồi gan, kết quả sẽ cao hơn và đưa đến xếp loại giai đoạn xơ hóa cao giả. Nhiều nghiên cứuđề nghị những phương pháp nhằm điều chỉnh mức ước tính lố liên quan đến viêm này, nhưng kết quả chưa thật sự ổn thỏa khi áp dụng chúng trên thực hành lâm sàng. Vì thế, cần nhiều nghiên cứu hơn nữa [77].

Trong phần lớn các nghiên cứu, các tác giả đều ghi nhận rằng giữa mức độ xơ hóa và mức độ hoạt độ viêm không có sự tương quan nhau.

Các tình trạng ứ mật, thoái hóa mỡ, viêm gan do virus và bệnh của hệ lưới thường tổn thương lan tỏa, dễ nhầm lần trong đa số bệnh nhân xơ gan nốt lớn vì mô hút ra có thể là một nốt lớn và thấy cấu trúc bình thường. Sai lệch mẫu thử trong chẩn đoán xơ gan còn gặp khi có viêm gan cấp hoặc mạn tính.

Mô sinh thiết lấy qua phẫu thuật có thể biến đổi nhân tạo như mất vết đốm của glycogen, xuất huyết, thâm nhiễm đa dạng và thậm chí cả hoại tử vùng: hậu quả của chấn thương mô, biến đổi tuần hoàn và thiếu Oxy.

Hơn nữa, do có sự giới hạn về kích thước của mẫu sinh thiết gan và sự đánh giá nó phụ thuộc vào các nhà giải phẫu bệnh nên độ chính xác và tính khách quan trong phân độ mô học vẫn không là tuyệt đối [78].

Có một số yếu tố, cả chủ quan và khách quan, góp phần làm sai lệch kết quả của sinh thiết gan. Sai lệch do mẫu sinh thiết: do mẫu gan sinh thiết chỉ đại diện một phần rất nhỏ của toàn bộ gan, và các sang thương mô bệnh học lại không phân bố đều trong gan, ngay cả mức độ đại thể. Trong nghiên cứu của Merriman, 41 bệnh nhân được sinh thiết cả gan trong lúc phẫu thuật cả gan phải và gan trái. Hệ số tương quan κ đạt mức độ trung bình trong đánh giá xơ hóa và viêm tiểu thùy (κ = 0,53 và κ = 0,32). Nhằm tránh tối đa sai lệch mẫu, mẫu sinh thiết lớn sẽ có độ tin cậy cao hơn. Thường những nhà giải phẫu bệnh yêu cầu những mẫu sinh thiết dài trên 1,5cm và 6 khoảng cửa trở lên. Sai lệch giữa các nhà bệnh học/cùng một nhà bệnh học: là một nguyên nhân quan trọng của sai lầm trong phân giai đoạn và phân độ sinh thiết gan ngay cả với các chuyên gia bệnh học. Trong nghiên cứu của El-Badry (2009), bốn chuyên gia bệnh học từ những nơi khác nhau trên thế giới được mời phân độ nhiễm mỡ của 46 bệnh nhân NAFLD. Kết quả cho thấy mức độ tương hợp không cao. Ngay cả được thực hiện bởi cùng một người, cũng có sai lệch đáng kể. Thật vậy, trong nghiên cứu của Ratziu (2009), sai lệch do cùng một nhà bệnh học được đánh giá trên 50 mẫu gan sinh thiết, mức độ chính xác phân độ xơ hóa gan cũng chỉ đạt mức khá cao (κ = 0,69). Những nguyên nhân sai lệch khác như việc cố định mô và phương pháp nhuộm mô cũng ảnh hưởng lên đánh giá và gây ra những sai lệch kết quả [116].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả mô bệnh học được khảo sát bởi hai nhà giải phẫu bệnh độc lập, cũng như hầu hết các nghiên cứu của các tác giả khác, nên có tính khách quan khá cao. Chúng tôi nghĩ rằng nếu cải thiện chất lượng bệnh phẩm thu được với mẫu lấy dài hơn, số khoảng cửa thu được lớn hơn, kết quả mang lại sẽ tốt hơn nữa.

4.3. ĐO ĐỘ ĐÀN HỒI GAN

Năm 2002, Yeh và cs [121]đã nhận thấy có mối tương quan giữa độ đàn hồi gan và điểm số xơ hóa gan, được xác định bằng phân tích mô học, ở 19 mẫu gan có được sau phẫu thuật cắt bỏ gan.

Tạo hình trong siêu âm chẩn đoán quy ước mô tả khác biệt về đặc tính âm thanh của mô mềm. Trong khi đó,tạo hình siêu âm đàn hồi mô tả khác biệt về thuộc tính đàn hồi của mô mềm. Lợi ích thực tế của hình ảnh đàn hồi cho thấy rất nhiều mô mềm có độ sinh siêu âm tương tự, nhưng lại có đặc tính cơ học khác nhau, và có thể dùng các đặc tính này để khảo sát giải phẫu học bình thường và phân biệt được tổn thương bệnh lý.

Tất cả các phương pháp tạo hình đàn hồi đều gây nên những kích thích cơ học hoặc căng giãn đến mô - cả bằng nguồn kích thích bên ngoài, nguồn chuyển động sinh lý nội tại và lực bức xạ âm - rồi đo lường biến dạng mô được gây ra để đáp ứng với sự căng giãn đó bằng siêu âm, cộng hưởng từ hoặc các phương pháp tạo hình quang học [95].

Các tác giả nhận thấy kết quả độ đàn hồi của gan người bình thường dao động từ 2-8 kPa. Khoảng dao động về độ đàn hồi của gan trong các nghiên cứu tương tự nhau, từ 2,3-6,9 kPa. Điều này cũng tương tự với nghiên của các tác giả khác như Roulot và cs [102], của Fung và cs, của Kim Su.

Đo độ đàn hồi gan thoáng qua cũng quan trọng việc khẳng định nó đáng tin cậy trong xác định bệnh nhân bệnh gan mạn tính trong dân số bình

thường. Có một số nghiên cứu nước ngoài về vấn đề này. Roulot và cs trong một nghiên cứu lớn với 429 người Pháp khỏe mạnh để tìm giá trị độ đàn hồi gan bình thường ở nam (5,81 ± 1,54; dao động 3,8-8,0 kPa) so với ở giới nữ (5,23 ± 1,59; dao động 3,3-7,8 kPa, *p<0,01*) [49].

Giá trị độ đàn hồi gan ở người Châu Á cũng được Fung và cs nghiên cứu. Giá trị độ đàn hồi gan trung bình ở 2528 người hiến gan khỏe mạnh là 4,1 kPa (dao động 2,3-5,9), và tất cả đối tượng này đều < 7,2 kPa, tức là mức độ xơ hóa gan không có ý nghĩa [66].Trong nghiên cứu của Kim Su gồm 69 người hiến thận và gan, độ đàn hồi gan trung bình là 4,6 kPa, dao động 3,9 - 5,3 kPa [79].

Tất cả số liệu trên cho thấy phương pháp đo độ đàn hồi gan thoáng qua đáng tin cậy trong những nhóm dân số có nguy cơ cao mà không có sự trùng lấp giữa giá trị độ đàn hồi bình thường và bất thường và nó có thể được dùng như một công cụ để tầm soát bệnh.Tuy nhiên, cũng có một lưu ý rằng gía trị độ đàn hồi gan trung bình ở người bình thường trong các nghiên cứu ở Châu Á hơi thấp hơn ở Châu Âu, có lẽ do ảnh hưởng của giới tính và hội chứng chuyển hóa, vì thế cần những nghiên cứu khẳng định ở mức độ lớn hơn.

4.3.1. Đo độ đàn hồi gan bằng FibroScan

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đều thực hiện thành công đo độ đàn hồi gan với kỹ thuật FibroScan. So với các nghiên cứu của các tác giả khác, tỷ lệ thành công đo độ đàn hồi gan của chúng tôi cao hơn có lẽ do từ đầu, khâu chọn mẫu, chúng tôi đã loại trừ số bệnh nhân béo phì, cũng như bệnh nhân có cổ trướng, bệnh nhân có các khoảng gian sườn hẹp, là những đối tượng làm hạn chế kỹ thuật đo này.

Đánh giá độ đàn hồi bằng kỹ thuật này khó thực hiện ở bệnh nhân béo phì, những người với khoảng gian sườn hẹp nên khó đặt đầu dò lên vùng khảo

sát (ROI), bệnh nhân có cổ trướng.Tỷ lệ thất bại dao động từ 2,4% - 9,4% trong các nghiên cứu khác nhau của các tác giả nước ngoài [60],[68],[123].Trong nghiên cứu của Foucher và cs gồm 2114 bệnh nhân nhận thấy tỷ lệ thất bại trong đo độ đàn hồi của gan 4,5% [59].

Trung bình độ đàn hồi của gan trong nghiên cứu chúng tôi (19,64± 18,23 kPa) cao hơn so với các nghiên cứu của Foucher, Ganne-Carrie và Castera (6,3-7,4 kPa). Điều này có thể do mẫu nghiên cứu của chúng tôi ít hơn và dân số nghiên cứu là bệnh lý chủ mô gan mạn tính do nhiều nguyên nhân, và quan trọng nhất là bệnh nhân đi khám và được phát hiện tình trạng xơ hóa gan trong giai đoạn khá muộn. Trong khi đó, nghiên cứu của các tác giả khác là đa trung tâm, với cỡ mẫu lớn hoặc hoặc chỉ gồm một nhóm đối tượng. [Bảng 3.12]

Trong nghiên cứu Fraquelli, 195 bệnh nhân với nhiều nguyên nhân bệnh gan mạn tính khác nhau trải qua đo độ đàn hồi và sinh thiết gan. Tỉ lệ đo FibroScan thất bại là 2,4%, chủ yếu người có BMI cao hay khoảng gian sườn hẹp,độ đàn hồi gan trung bình 10,6 ± 11,5 kPa, dao động 2,4-75 kPa. Trong nghiên cứu Rigamonti (2007) chẩn đoán xơ hóa gan ở 95 bệnh nhân viêm gan virus C mạn, kết quả độ đàn hồi trung bình của gan là 7,6 kPa [61].

Trong nghiên cứu đa trung tâm tại 4 bệnh viện ở Pháp của Ganne và cs chẩn đoán xơ gan ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính nhận thấy rằng độ đàn hồi trung bình của gan ở bệnh nhân không xơ gan là 6,3 kPa và dao động 1,3-75 kPa và ở bệnh nhân xơ gan là 27,4 kPa, dao động từ 5,8-75kPa [67].

Trong một nghiên cứu ở Romania (2013), 8218 bệnh nhânbệnh gan mạn tính, đo FibroScan thất bại hoặc không đáng tin cậy lên đến 29,1%, phần lớn là ở giới nữ, lớn tuổi, BMI cao, nặng cân, người có chiều cao thấp [114].

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ đàn hồi trung bình của gan ở giai đoạn F0 và F1 là 7,08-7,34 kPa. Giai đoại F2 là 14,59 kPa (CI 90%:8,12 - 21,05).Giai đoạn F3 là 23,64 kPa (CI 90%: 16,46-30,83).Và cao nhất là F4: 37,56 kPa (CI 90%: 28,14 - 46,98). [Bảng 3.12]

Trong nghiên cứu của Foucher, độ đàn hồi trung bình từng giai đoạn theo mô bệnh học Metavir lần lượt F0,1 là 6,9 kPa, F2 là 9,2 kPa, F3 là 18,7 kPa, F4 là 31,1 kPa. Trong nghiên cứu của Gomez-dominguez, độ đàn hồi gan trung bình với từng giai đoạn mô học theo Metavir (F): F0,1 là 6. F2 là 8. F3 là 10, và F4 là 25 kPa. Trong nghiên cứu của Ziol, độ đàn hồi gan trung bình với từng giai đoạn mô học theo Metavir (F):F0,1 là 5,5. F2 là 6,6. F3 là 10,3, và F4 là 30,8 kPa [123].

Độ đàn hồi trung bình của gan ở mỗi giai đoạn xơ hóa theo Metavir trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương tự với kết quả nghiên cứu của Foucher, Gomez-dominguez, Saito,Ziol. Điều này có thể được lý giải do dân số trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả trên tương đồng nhau, gồm những bệnh nhân bệnh gan mạn tính do nhiều nguyên nhân khác nhau, chính vì vậy mà sự phân bố về mức độ xơ hóa cũng tương tự nhau.

Độ đàn hồi trung bình của gan ở giai đoạn F4 của chúng tôi (37,56 kPa) cao hơn các kết quả nghiên cứu của các tác giả khác, như của các tác giả Foucherlà 31,1 kPa, của Gomez-dominguez là 25 kPa, Marianne Ziol là 30,8 kPa, Sandrin là 22 kPa. Điều này có lẽ do bệnh nhân bệnh gan mạn tính đến với chúng tôi ở giai đoạn khá trễ và bệnh nặng hơn so với các tác giả kể trên.

Trong nghiên cứu của Chan và cs [42] gồm 161 bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính, tác giả nhận thấy độ đàn hồi trung bình của gan ở mỗi giai đoạn xơ hóa hầu hết là thấp hơn so với các nghiên cứu khác.So với giá trị của

các tác giả khác đưa ra - như của Gomez-dominguez, Ziol, Sandrinhay Saito - thì kết quả trung bình độ đàn hồi gan trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết cao hơn, chỉ thấp hơn kết quả của tác giả Foucher. Điều này có thể được giải thích do các bệnh nhân bệnh gan mạn của chúng tôi đến khám bệnh ở giai đoạn khá trễ.

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

Việc phát hiện mức độ xơ hóa gan với phương pháp không xâm lấn, đặc biệt là đo độ đàn hồi gan, rất có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng vì những bệnh nhân này có nguy cơ cao hình thành những biến chứng nặng như tăng áp tĩnh mạch cửa hoặc ung thư tế bào gan sau này.

Như vậy, việc xác định bệnh nhân xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa trở lên (F ≥2), đặc biệt ở bệnh nhân viêm gan do virus viêm gan, đóng vai trò quan trọng vì những bệnh nhân này có thể điều trị với thuốc kháng virus nhằm ngăn chặn diễn tiến xơ hóa gan nặng hơn và xơ gan.

Bệnh nhân giai đoạn F4 dễ phân biệt với các giai đoạn khác. Tuy nhiên, giữa các giai đoạn F0, F1, F2 dễ có sự trùng lấp nhau. Vì vậy, việc xác định giá trị ngưỡng nhằm chẩn đoán phân biệt giữa các giai đoạn F2, F3 và F4 đóng vai trò quan trọng hơn là phân biệt giữa F0,1 và F2.

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

Trong nghiên cứu này, với việc sử dụng đường cong ROC, chúng tôi xác định được giá trị ngưỡng tối ưu nhất nhằm chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa (≥ F2) là 7,3 kPa, diện tích dưới đường cong ROC (AUC) tương ứng là 0,95.Độ nhạy: 92,06%, độ đặc hiệu: 90,98%.[Bảng 4.2], [Biểu đồ 3.3]

Bảng 4.2: So sánh kết quả xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa (≥ F2)

	Foucher[60]	Ziol[123]	Castera[40]	Gomez[48]	Fraquelli[61]	Chúng tôi
n	711	327	183	103	200	92
Nguyên nhân	(nhiều)	HCV	HCV	(nhiều)	(nhiều)	(nhiều)
Giá trị ngưỡng	7,2	8,8	7,1	4	7,9	7,3
AUC	0,8	0,79	0,83	0,74	0,86	0,95
Độ nhạy	64,00	56,00	67,00	94,00	72,00	92,06
Độ đặc hiệu	84,00	91,00	89,00	33,00	84,00	90,98
PPV	90	88	95	88	82	84,1
NPV	52	56	48	50	70	95,7

So với kết quả nghiên cứu của Ziol, giá trị ngưỡng trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa của chúng tôi có sự khác biệt nhẹ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị ngưỡng trong chẩn đoán xơ hóa có ý nghĩa (≥ F2) là 7,3 kPa. Trong khi đó, giá trị này của tác giả Ziol là 8,8 (kPa), sự khác biệt này có thể do dân số nghiên cứu của chúng tôi gồm những bệnh nhân có bệnh gan mạn tính với nhiều nguyên nhân khác nhau. Trong nghiên cứu kia, dân số nghiên cứu phần lớn gồm bệnh nhân viêm gan virus C mạn. Với giá trị ngưỡng 7,3kPa, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả Foucher [60], Castera, Fraquelli.

Trong nghiên cứu của Foucher, giá trị ngưỡng là 7,2kPa để chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa (≥F2) thì AUC chỉ 0,8, độ nhạy là 64%, độ đặc hiệu 84%, PPV là 90% và NPV là 52%.

Trong nghiên cứu của Ziol, giá trị ngưỡng là 8,8kPa để chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa (≥ F2) thì AUC là 0,79, độ nhạy là 56%, độ đặc hiệu 91%, PPV là 88% và NPV là 56% [112].

Trong nghiên cứu của Castera, giá trị ngưỡng là 7,1kPa để chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa (≥F2) thì AUC 0,83, độ nhạy là 67%, độ đặc hiệu: 89%, PPV là 95% và NPV là 48%.

Với giá trị ngưỡng được chọn như trên thì AUC, độ nhạy và độ đặc hiệu, PPV và NPVtrong nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự khác biệt đôi chút so với các nghiên cứu khác.

Như vậy, với giá trị ngưỡng được chọn 7,3kPa trong chẩn đoán xơ hóa mức độ có ý nghĩa (F2) trong nghiên cứu của chúng tôi thì AUC, độ nhạy,độ đặc hiệu, PPV và NPVcao hơn hay tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả khác.

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đường cong ROC xác định được giá trị ngưỡng tối ưu nhất chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nặng (≥F3) là 8,7kPa, và diện tích dưới đường cong ROC (AUC) tương ứng là 0,93. [Bảng 4.3]

AUC trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao (0,93), tương đương với một số nghiên cứu của các tác giả khác như Foucher, Ziol, Castera, AUC khoảng 0,9. Trong khi đó kết quả AUC của Gomez khá thấp, chỉ 0,72 [48].

Kết quả giá trị ngưỡng của chúng tôi (8,7 kPa) thấp hơn so với nghiên cứu của các tác giả Foucher (12,5 kPa), Gomez (11 kPa) có thể do dân số nghiên cứu trong nghiên cứu của chúng tôi, Gomez và Foucher gồm bệnh nhân bệnh gan mạn với nhiều nguyên nhân khác nhau lớn hơn. Trong khi đó, kết quả nghiên cứu của chúng tôi gần giống với kết quả của Ziol và Castera.

Bảng 4.3: So sánh kết quả xơ hóa gan mức độ nặng (≥F3)

	Foucher [60]	Ziol [123]	Castera [40]	Gomez [48]	Chúng tôi
n	711	327	183	103	92
Nguyên nhân	(nhiều)	HCV	HCV	(nhiều)	(nhiều)
Giá trị ngưỡng	12,5	9,6	9,5	11	8,7
AUC	0,9	0,91	0,9	0,72	0,93
Độ nhạy	65	86	73	58	100
Độ đặc hiệu	85	85	91	89	83,78
PPV	90	71	87	78	60,7
NPV	80	93	81	76	100

Như vậy, với giá trị ngưỡng được chọn 8,7kPa trong chẩn đoán xơ hóa nặng trong nghiên cứu chúng tôi thì giá trị AUC, độ đặc hiệu, PPV gần như tương tự với các tác giả khác. Trong khi đó,độ nhạy và NPV cao hơn [Bảng 4.3], [Biểu đồ 3.4].

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

Đường cong ROC cũng giúp chúng tôi xác định được giá trị ngưỡng tối ưu nhất để chẩn đoán xơ gan (F4) là 12,9 kPa, AUC tương ứng là 0,94, độ nhạy 95%, độ đặc hiệu 85,45%, PPV 44,2% và NPV 99,3%.Ta thấy giá trị ngưỡng chẩn đoán xơ gan trong nghiên cứu của chúng tôi (12,9) gần giống với nghiên cứu của Castera là 12,5 kPa, nhưng thấp hơn so với một số nghiên cứu của các tác giả khác [40]. [Biểu đồ 3.5]

Trong nghiên cứu của Ziol, giá trị ngưỡng để chẩn đoán xơ gan là 14,5 kPa, cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể do mẫu nghiên cứu của tác giả này chỉ gồm bệnh nhân viêm gan C mạn tính.Trong khi đó, mẫu nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác gồm nhiều nguyên nhân khác nhau [123].

Ngoài ra, giá trị ngưỡng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn các tác giả Ganne có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi ít. Kết quả của chúng tôi gần tương tự của Gomez [48].

Như vậy, với giá trị ngưỡng được chọn là 12,9 kPa trong chẩn đoán xơ gan theo nghiên cứu chúng tôi thì AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV tương tự với các tác giả Ganne, Foucher, Castera và khác biệt nhẹ so với các nghiên cứu của tác giả Ziol. Điều này có thể được giải thích do mẫu nghiên cứu của chúng tôi, Ganne và Foucher gồm bệnh nhân bệnh gan mạn do nhiều nguyên nhân trong khi đó mẫu nghiên cứu của các tác giả khác chỉ gồm bệnh nhân viêm gan C mạn.

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Nguyễn Đức Toàn [21] đều có giá trị ngưỡng trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa và nặng khác biệt vừa phải so với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài khác. Điều này có phải chăng do có sự khác biệt về chủng tộc, di truyền, tập quán sinh hoạt, đã tạo nên sự khác biệt này. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi và Nguyễn Đức Toàn với cỡ mẫu ít nên mang tính đại diện chưa cao.

Xơ gan ảnh hưởng đến hàng trăm triệu bệnh nhân trên toàn thế giới. Tần suất xơ gan chính xác trên toàn thế giới là bao nhiêu không biết rõ. Tần suất xơ gan ở Mỹ khoảng 0,15% dân số, tức khoảng 400.000 người, trong đó tử vong hơn 25.000 ca và 373.000 ca xuất viện năm 1998. Một con số tương tự cũng ghi nhận được từ Châu Âu, và con số này thậm chí còn cao hơn ở hầu hết các nước Châu Á và Châu Phi, nơi mà viêm gan virus B và C mạn tính khá phổ biến. Vì xơ gan còn bù thường trải qua một thời gian dài không phát hiện được trên lâm sàng, nên con số ước lượng hợp lý là khoảng 1% dân số có xơ gan trên mô bệnh học [107].

Xơ gan là một bệnh nặng, ảnh hưởng lên nhiều cơ quan trong cơ thể và gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm [17]. Biểu hiện lâm sàng của xơ gan rất đa dạng, từ không có triệu chứng cho đến suy gan, và được xác định dựa trên cả tiến triển tự nhiên và mức độ nặng bệnh nền của gan cũng như mức độ lan rộng của xơ hóa gan. Có đến 40% bệnh nhân xơ gan không có triệu chứng và có thể duy trì tình trạng này hơn 10 năm, nhưng quá trình tiến triển nặng dần là điều không thể tránh được một khi các biến chứng phát triển bao gồm: cổ trướng, xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản hoặc bệnh cảnh não gan. Ở những bệnh nhân này, tử vong trong vòng 5 năm lên đến 50%, chiếm khoảng 70% nguyên nhân tử vong liên quan đến bệnh lý gan.

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

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

Trong một nghiên cứu tiền cứu của Patrick Marcellin tại 5 trung tâm, sau khi sinh thiết gan và đo độ đàn hồi gan, có 173 bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính thỏa mãn điều kiện để đưa vào phân tích. Kết quả cho thấy độ đàn hồi gan có tương quan ý nghĩa với phân độ Metavir (r=0,65), với F ≥ 2 thì AUC là 0,81. Với F ≥ 3 thì AUC là 0,93. Và F = 4, AUC là 0,93. Giá trị ngưỡng độ đàn hồi gan tối ưu để chẩn đoán F≥2, F≥3 và F=4 lần lượt là 7,2 kPa, 8,1 kPa và 11 kPa. Trong nghiên cứu này cho thấy đo độ đàn hồi gan đáng tin cậy trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa và xơ gan [87].

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

Khi chọn ngưỡng là 9,1 kPa thì nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ F ≥ 3 với AUC là 0,8, độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 69,57%, PPV là 41,7%, và NPV là 100%. Có khác biệtnhẹ so với nghiên cứu trêncó lẽ do mẫu chúng tôi ít hơn [Bảng 3.21].

Trong một phân tích của Chon, gộp 18 nghiên cứu gồm 2772 bệnh nhân, giá trị AUC cho chẩn đoán xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa (F≥ 2), xơ hóa nặng (F≥ 3) và xơ gan (F4) là 0,859, 0,887 và 0,929. Giá trị ngưỡng cho F ≥ 2 là 7,9 kPa (dao động 6,1-11,8), với độ nhạy là 74,3% và độ đặc hiệu 78,3%.Với F3, giá trị ngưỡng là 8,8 kPa, độ nhạy 74% và độ đặc hiệu là 63,8%. Kết quả này cũng khá tương đồng với kết quả của chúng tôi. Qua đó cho thấy phương pháp đo độ đàn hồi gan thoáng qua chẩn đoán khá chính xác xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính[44], [Bảng 3.21].

Thập niên qua chứng kiến những tiến bộ trong phương pháp không xâm lấn đánh giá xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính. Sinh thiết gan có nhiều hạn chế, FibroScan có giá trị chẩn đoán sớm xơ gan ở những bệnh nhân này vì giá trị AUC của nó cao, trên 0,8 [83].

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, với ngưỡng F ≥ 2 là 8,3 kPa thì giá trị AUC là 0,95, độ nhạy 86,96% , độ đặc hiệu 83,33%, PPV là 95,2%, NPV là 62,5%. Khi chọn ngưỡng là 11, nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ F ≥ 3 với AUC 0,88, độ nhạy 86,67%, độ đặc hiệu 78,57%, PPV 81,3%, NPV 84,6%. Khi chọn ngưỡng là 12,9, nguy cơ bị xơ gan (F = 4) với AUC là 0,79, độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 71,43%, PPV là 53,8% và NPV là 93,8% [Bảng 3.22].

Trong một nghiên cứu đa trung tâm của Ziol trên 327 bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính, cách tiến hành cũng tương tự như trên, bệnh nhân cũng

được đo độ đàn hồi và sinh thiết gan, kết quả mô bệnh học được đọc bởi 2 nhà giải phẫu bệnh khác nhau. Kết quả là độ đàn hồi có tương quan chặt chẽ với giai đoạn xơ hóa. AUC là 0,79 với F≥2. Và giá trị ngưỡng tối ưu cho F≥2 là 8,7 kPa và F4 và 14,5 kPa [123].

Trong một số nghiên cứu khác của tác giả nước ngoài, giá trị ngưỡng F≥2 thấp hơn của chúng tôi chút ít có lẽ do mẫu nghiên cứu họ lớn hơn và bệnh nhân được tầm soát bệnh tốt hơn nên đi khám bệnh giai đoạn xơ hóa sớm hơn. Như tác giả Laurent Castera, nghiên cứu trên 183 bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính, giá trị ngưỡng F ≥ 2 là 7,1 kPa có độ nhạy và đặc hiệu lần lượt là 67% và 89%. Tương tự, trong nghiên cứu của Degos và Cs, với giá trị ngưỡng F ≥ 2 là 5,2 kPa có độ nhạy và đặc hiệu lần lượt: 90% và 32%. Trong nghiên cứu Sporea và Cs, giá trị ngưỡng F ≥ 2 là 6,8 kPa, có độ nhạy và đặc hiệu lần lượt: 60% và 93%. Trong nghiên cứu của Lusor và Cs, giá trị ngưỡng F ≥ 2 là 7,4 kPa có độ nhạy và đặc hiệu lần lượt: 76% và 84%[37].

Trong một nghiên cứu của Arena đánh giá độ tin cậy của FibroScan trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan ở 150 bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính, AUC được chọn cho F ≥ 2, F ≥ 3 và F4 lần lượt là 0,91, 0,99 và 0,98 đã phân biệt rõ được giữa các giai đoạn xơ hóa gan nặng (≥ F3) hơn là nhóm xơ gan hay xơ hóa gan mức độ có ý nghĩa [29].

Đo độ đàn hồi gan thoáng qua tỏ ra là một phương pháp đáng tin cậy trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan từ mức độ có ý nghĩa cho đến xơ gan ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính.

Đánh giá xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính được xem như là một phần quan trọng trong chăm sóc bệnh nhân cũng như ra những quyết định quan trọng [85].Phân độ giai đoạn xơ hóa gan quan trọng trong việc điều trị và tiên lượng bệnh. Sinh thiết gan không thể được dùng như công

cụ tầm soát bệnh do tính chất xâm lấn cũng như một số hạn chế của nó [108]. Mặc dù có những tiến bộ đáng kể trong chẩn đoán không xâm lấn xơ hóa gan, nhưng rõ ràng là những phương pháp đó cũng chưa thể thay thế hoàn toàn sinh thiết gan. Thay vào đó, các phương pháp không xâm lấn và sinh thiết gan nên được phối hợp để nâng cao hiệu quả trong điều trị bệnh nhân viêm gan virus C mạn [39].

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

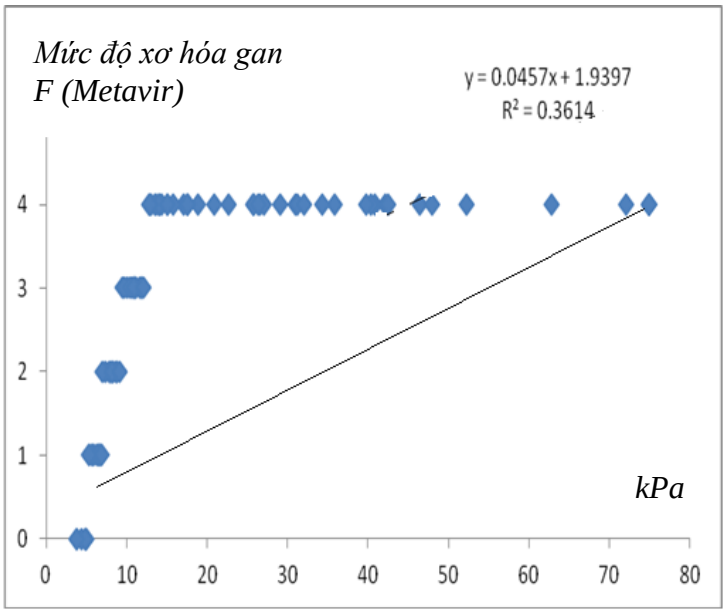
4.4.1. Mối liên quan giữa độ đàn hồi gan (kPa) với phân độ mô học Metavir(F)

Đây là nghiên cứu trong nước khảo sát độ đàn hồi gan và đối chiếu với mức độ xơ hóa dựa trên mô bệnh học (theo thang điểm Metavir) ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính do nhiều nguyên nhân khác nhau với cỡ mẫu tương đối lớn. Chẩn đoán thực hiện theo 3 mức độ: xơ hóa có ý nghĩa hoặc hơn (≥F2), xơ hóa nặng hoặc hơn (≥ F3), và xơ gan (F4). Kết quả thu được trong dân số nghiên cứu do nhiều nguyên nhân tương tự với kết quả các nghiên cứu trước đó chỉ gồm những bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính của Ziol [123].

Trong một nghiên cứu tiền cứu, chẩn đoán xơ gan bằng phương pháp đo độ đàn hồi gan ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính do nhiều nguyên nhân khác nhau, Foucher và cs đã kết luận rằng giữa độ đàn hồi gan (kPa) và các mức độ xơ hóa (F) theo Metavir có sự khác biệt có ý nghĩa và có mối tương quan khá chặt chẽ với nhau (r = 0,73; p<0,05) [60].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận có sự tương quan khá chặt giữa độ đàn hồi gan với mức độ xơ hóa theo Metavir (*r = 0,6; p<0,01*). Như

vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Foucher và cs.



Biểu đồ 4.1: Tương quan hồi quy tuyến tính giữa độ đàn hồi gan (kPa) và mức độ xơ hóa gan theo Metavir (F), ($r = 0,6; p < 0,01$)

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

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

4.4.2.1. Nhóm viêm gan mạn tính chung

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ đàn hồi gan (kPa) có mối tương quan vừa với các chỉ số AST, bilirubin toàn phần, albumin máu,và tương quan khá chặt với số lượng tiểu cầu (r=-0,53)và INR (r=0,55). Nó không tương quan với ALT [Bảng 3.23]. Tương tự như vậy, khi so sánh mức độ xơ hóa gantheo tiêu chuẩn mô bệnh học Metavir, nó cũng có mối tương quan

thấp đến vừa với các chỉ số AST, tiểu cầu, albumin và INR. Không tương quan với bilirubin và ALT [Bảng 3.24].

Theo một nghiên cứu của Vardar, có 557 bệnh nhân, gồm cả bệnh nhânviêm gan virus B và C mạn tính, kết luận rằng:tuổi, GGT, tiểu cầu có mối liên quan có ý nghĩa với mức độ xơ hóa gan, nhưng chúng không phải là xét nghiệm có thể thay thế được sinh thiết gan [115].Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Một số nghiên cứu gần đây gợi ý rằng kết quả độ đàn hồi của gan có thể bị ảnh hưởng bởi tăng ALT. Arena và cs [30]cũng có kết quả tương tự ở 18 bệnh nhân viêm gan cấp không có tiền sử bệnh gan. Cho thấy mức độ hoạt động viêm hoại tử cần xem xét cẩn thận bằng đo độ đàn hồi gan, đặc biệt ở bệnh nhân có mức độ xơ hóa thấp (F0-F2), và nó cũng không đáng tin cậy trong đánh giá xơ hóa gan nặng hay xơ gan ở bệnh nhân đang viêm gan cấp tính.

Sagir và cs [103] đo độ đàn hồi gan 20 bệnh nhân viêm gan cấp và theo dõi tiếp sau đó. 15/20 bệnh nhân trong giai đoạn cấp đo độ đàn hồi gan gợi ý xơ gan, nhưng không có bất kỳ dấu hiệu nào của xơ gan trên lâm sàng, siêu âm hoặc hình ảnh mô học (thực hiện 11/15 bệnh nhân). Có 6 bệnh nhân được tiếp tục theo dõi nhận thấy giá trị độ đàn hồi của gan giảm dưới ngưỡng xơ gan khi transaminase giảm về bình thường.

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

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

albumin và số lượng tiểu cầu. Từ 13 biến - tuổi, giới tính, tiểu cầu, ALT, GGT, AFP, albumin, globulin, bilirubin, phosphatase kiềm, HBV DNA và kháng nguyên viêm gan B - đã đưa ra được còn lại 4 biến có ý nghĩa nhất (AST, tiểu cầu, GGT và AFP) để có được công thức tính độ đàn hồi gan: log(độ đàn hồi gan)=1,44+0,1490(GGT)+0,3308 log(AST)-0,5846 log(tiểu cầu)+0,1148 log(AFP + 1) để tiên đoán cả xơ hoá gan nặng lẫn xơ gan với giá trị AUC là 0,85. Nghiên cứu này đã kết luận: bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính Châu Á, các giá trị sinh hoá gan có tương quan mạnh với độ đàn hồi gan đồng thời cũng có thể sử dụng các yếu tố này như là các dấu ấn sinh học không xâm nhập để chẩn đoán mức độ xơ hoá [65]. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. [Bảng 3.25], [Bảng 3.26]

Nói chung, không có một xét nghiệm huyết thanh riêng rẽ nào thỏa mãn đầy đủ tất cả tiêu chuẩn để dùng như xét nghiệm thường quy. Kết quả nghiên cứu ban đầu cho thấy rằng việc phối hợp các xét nghiệm trực tiếp này với nhau có thể phân biệt được giữa giai đoạn xơ hóa sớm và muộn nhưng không phân biệt được giữa những giai đoạn sát nhau hơn. Kết quả phải chờ những nghiên cứu tiếp theo sau nữa. Ngoài ra, các dấu ấn đặc hiệu cho xơ hóa cũng có thể phản ánh sự xơ hóa ở các tạng khác, như xơ hóa tụy ở bệnh nhân uống rượu [100].

Cho tới gần đây, sinh thiết gan vẫn được xem là phương pháp chính để đánh giá xơ hóa gan. Nhưng chính những hạn chế của sinh thiết đã dẫn đến phát triển các phương pháp không xâm lấn đánh giá xơ hóa gan và xơ gan.

Tháng 4 năm 2013, Echosens, công ty tiên phong trong nghiên cứu đo độ đàn hồi gan thoáng qua, công bố máy FibroScan của họ được FDA (Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Thuốc Hoa Kỳ) chấp thuận [111].

Theo Myers và cs, phương pháp không xâm lấn lý tưởng chẩn đoán xơ hóa gan phải: Đặc hiệu cho gan, khả năng phát hiện gan nhiễm mỡ, đủ nhạy để phân biệt các giai đoạn xơ hóa, dễ được bệnh nhân lẫn bác sĩ chấp nhận, ít tốn kém, có thể lặp lại dễ dàng. Đến hiện tại chỉ thấy FibroScan thỏa mãn các tiêu chuẩn này. Và sự kết hợp giữa FibroScan với các dấu ấn huyết học có thể là công cụ không xâm lấn đầy hứa hẹn tránh một cuộc sinh thiết gan ở nhiều bệnh nhân[116].

Có một số nghiên cứu so sánh các phương pháp đánh giá xơ hóa gan khác nhau, từ đó rút ra ưu khuyết điểm của mỗi phương pháp. Một nghiên cứu so sánh FibroScan và 2 chỉ số sinh hóa (FibroTest và APRI) với mô bệnh học Metavir, 183 bệnh nhân viêm gan virus C được đưa vào nghiên cứu [40].

Trong nghiên cứu của Castera thấy rằng FibroScan có nhiều ưu thế trong phát hiện xơ gan ở bệnh nhân ngoại trú hay trên lâm sàng. Tuy nhiên, nó có thể dương tính giả do tình trạng tăng ALT bùng phát [38].

Đo độ đàn hồi gan thoáng qua là phương pháp mới - có đặc tính không xâm lấn, nhanh chóng, dễ thực hiện và có thể lặp lại - cho phép đánh giá mức độ xơ hóa gan, giai đoạn xơ hóa gan. Ngoài ra, nó còn giúp chỉ định điều trị (như trong bệnh viêm gan virus C mạn tính), theo dõi diễn biến điều trị và tiên lương điều trị bệnh lý gan, điều này rất hữu ích cho các nhà lâm sàng trong chẩn đoán cũng như trong điều trị bệnh.

KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu trên 92 bệnh nhân bệnh lý gan mạn tính bằng phương pháp đo độ đàn hồi gan thoáng qua(FibroScan) có đối chứng với mô bệnh học (sinh thiết gan), chúng tôi rút ra các kết luận như sau:

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

- Độ đàn hồi gan trung bình 19,64 ± 18,23 kPa, dao động 3,8-75 kPa. Xơ hóa gan phân loại Metavir: 7 BN F0 (7,61%), độ đàn hồi trị trung bình: 7,34 ± 2,16 kPa. F1 có 19 BN (20,65%), trung bình: 7,08 ± 2,99 kPa. Xơ hóa có ý nghĩa(F2) là 24 BN (26,09%), trung bình: 14,59 ± 15,31 kPa. Xơ hóa nặng (F3) 22BN (23,91%), trung bình: 23,64 ± 16,20. Và xơ gan (F4) là 20BN (21,74%), trung bình: 37,56 ± 20,12 kPa.
- Để chẩn đoán xơ hóa gan có ý nghĩa (F ≥2): Với giá trị ngưỡng là 7,3 kPa thì nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ F ≥ 2 với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,95 (CI 95%: 0,91 - 0,98). Độ nhạy 92,06%, độ đặc hiệu 90,98%. PPV là 84,1%, NPV là 95,7%.
- Để chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nặng (F ≥3): Với giá trị ngưỡng là 8,7 kPa thì nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ F ≥ 3 với AUC 0,93 (CI 95%: 0,89 - 0,96). Độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 83,78%. PPVlà 60,7% và NPV là 100%.
- Để chẩn đoán xơ gan (F4): Với giá trị ngưỡng là 12,9 kPa thì nguy cơ bị xơ gan (F4) với AUC 0,94 (CI 95%: 0,90-0,97).Độ nhạy là 95% và độ đặc hiệu là 85,45%. PPV là 44,2%, NPV là 99,3%.

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

- Giá trị ngưỡng F ≥ 2 là 7 kPa, AUC 0,89 (C.I 95%: 0,71-0,97). Độ nhạy 83,33% và độ đặc hiệu 90%. PPV là 93,7% và NPV là 75%.
- Khi chọn ngưỡng là 9,1 kPa thì nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ F ≥ 3 với AUC là 0,8, độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 69,57%, PPV là 41,7% và NPV là 100%.

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

- Với ngưỡng F ≥ 2 là 8,3 kPa giá trị AUC là 0,95, độ nhạy 86,96% , độ đặc hiệu 83,33%, PPV là 95,2%, NPV là 62,5%.
- Chọn ngưỡng là 11, nguy cơ bị xơ hóa gan mức độ F ≥ 3 với AUC 0,88, độ nhạy 86,67%, độ đặc hiệu 78,57%, PPV: 81,3%, NPV: 84,6%.
- Chọn ngưỡng là 12,9, nguy cơ bị xơ gan (F = 4) với AUC là 0,79, độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 71,43%, PPV là 53,8% và NPV là 93,8%.

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

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

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu trên 92 bệnh nhân bệnh lý gan mạn tính bằng phương pháp đo độ đàn hồi gan thoáng qua (FibroScan) có đối chứng với mô bệnh học qua sinh thiết gan, chúng tôi thấy đây là một phương pháp không xâm lấn, dễ thực hiện, có thể thực hiện lặp lại nhiều lần, có giá trị trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan.

1. Việc chẩn đoán không xâm lấn các giai đoạn xơ hóa gan trong bệnh lý chủ mô gan mạn tính bằng đo độ đàn hồi gan là biện pháp có ích, nên được chỉ định rộng rãi, tăng số chỉ định làm Fibroscan F1, F2. Điều này cũng phù hợp với xu hướng chung hiện nay trong vấn đề chẩn đoán không xâm lấn các mức độ xơ hóa gan trong bệnh lý chủ mô gan mạn tính.
2. Từ những hạn chế của nghiên cứu,chúng tôi mong muốn có một nghiên cứu đa trung tâm hơn, thời gian nghiên cứu dài hơn với cỡ mẫu lớn hơn và có thể so sánh với một số các phương pháp không xâm lấn khác (như Fibrotest) hoặc kết hợp giữa FibroScan với các dấu ấn huyết thanhđể có được kết quả mang tính đại diện cao và độ chính xác cao hơn.

∞_Ω_∞

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tiếng Việt:

1. Ngô Quốc Đạt, Bùi Hồng Lĩnh, Hoàng Trọng Thảng (2013), "Nghiên cứu mức độ xơ hóa gan qua đo độ đàn hồi gan đối chiếu với sinh thiết gan ở bệnh nhân viêm gan siêu vi C mạn tính", *Tạp chí Y Dược học*, trường Đại học Y Dược Huế, (15), tr.75-83.
2. Nguyễn Thị Nhã Đoan, Bùi Hữu Hoàng (2012), "Đột biến kháng thuốc trên bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn đang điều trị với các thuốc tương tự nucleos(t)ide", *Tạp chí khoa học Tiêu Hóa Việt Nam,* VI (25), tr.1707-1716.
3. Phương Thị Hà (2011), *Xác định kiểu gen virut viêm gan C trong huyết thanh bệnh nhân viêm gan C bằng kỹ thuật sinh học phân tử Real time – PCR,* Luận văn Thạc sĩ ngành Vi Sinh Vật Học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên TP.HCM.
4. Nguyễn Xuân Hiền (2009), "Nghiên cứu hình ảnh nội soi của niêm mạc thực quản ở bệnh nhân xơ gan", *Tạp chí khoa học Tiêu Hóa Việt Nam*, IV(16), tr.1075–1079.
5. Bùi Hữu Hoàng, Trịnh Thị Thanh Thúy (2012), "Tỷ lệ đáp ứng với điều trị bằng peg-interferon phối hợp vớii ribavirin ở bệnh nhân viêm gan vi rút C mạn tính genotype 1 và 6", *Tạp chí Khoa học Tiêu Hóa Việt Nam*, VII (26), tr.1742-1749.
6. Nguyễn Mạnh Hùng, Vũ Văn Khiên (2009), "Nghiên cứu mức độ giãn tĩnh mạch thực quản, các yếu tố dự báo và điều trị bằng propanolol", *Tạp chí khoa học Tiêu Hóa Việt Nam,* IV(16), tr.1080–1085.
7. Trần Văn Huy, Lê Viết Nho (2010), "Đánh giá hiệu quả điều trị entecavir trên các bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg(+)", *Tạp chí Khoa học Tiêu Hóa Việt Nam,* V(18), tr.1221- 1227.
8. Đỗ Thị Thu Hương, Trần Ngọc Thạnh, Phạm Hùng Vân, Võ Đức Xuyên An (2012), "Nghiên cứu kiểu gen, đột biến kháng thuốc và đột biến tiền lõi của vi rút viêm gan B trên bệnh nhân viêm gan mạn tại Đà Nẵng", *Tạp chí Gan Mật Việt Nam,* (19), Tr.7-14.
9. Lai Tố Hương (2008), *So sánh giá trị tiên lượng giữa thang điểm MELD và CHILD-PUGH trên bệnh nhân xơ gan mất bù*, Luận án Chuyên khoa Cấp II, Đại học Y-Dược TP.Hồ Chí Minh.
10. Lê Quang Nghĩa (2001), *Xơ gan và Biến chứng Xuất huyết Tiêu hóa*, Nhà xuất bản Y học, TP.HCM, tr.13-32.

11. Trịnh Thị Ngọc, Nguyễn Văn Dũng (2011), "Bước đầu nhận xét kết quả của Tenofovir trong điều trị bệnh nhân viêm gan virut B mạn tính", *Tạp chí Gan Mật Việt Nam, (18)*, tr.12-18.

12. Mã Phước Nguyên (2005), *Giá trị của tỷ lệ số lượng tiểu cầu trên đường kính lách trong dự đoán giãn tĩnh mạch thực quản trên bệnh nhân xơ gan*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y-Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.

13. Mã Phước Nguyên, Lê Thành Lý (2009), "Các yếu tố dự đoán nguy cơ tử vong trên bệnh nhân xơ gan có biến chứng XHTH do vỡ TMTQ giãn đang nằm viện", *Tạp chí khoa học Tiêu Hóa Việt Nam* 2009, IV(17), tr.1161–1166.

14. Hồ Tấn Phát (2003), Khảo sát mối tương quan giữa mức độ xơ gan theo phân loại Chid-Pugh và mức độ giãn tĩnh mạch thực quản qua nội soi dạ dày tá tràng, *Luận văn Thạc sĩ Y học*, Đại học Y-Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.

15. 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", *Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 14(1), tr.161-166.

16. Hoàng Trọng Thảng (2009), "Mức độ và giai đoạn tổn thương mô bệnh học gan ở bệnh viêm gan mạn", *Tạp chí khoa học Tiêu Hóa Việt Nam,* IV(16), tr.1086-1089.

17. Hoàng Trọng Thảng, Nguyễn Văn Vỹ, Lâm Thị Vinh (2012), "Đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học bệnh lý dạ dày tăng áp cửa ở bệnh nhân xơ gan", *Tạp chí Gan Mật Việt Nam*, (19), tr.15-23.

18. Dao Manh Thong, Ollivier, Isabelle, Dupont Benoit (2010), "Vai trò của sinh thiết gan qua đường tĩnh mạch cổ và đo hiệu áp tĩnh mạch cửa –trên gan năm 2010", *Tạp chí khoa học Tiêu Hóa Việt Nam* 2010, V(20), tr.1397–1399.

19. 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.

20. Nguyễn Đức Toàn, Trần Ngọc Ánh, Đỗ Trung Quân, (2009), "Nghiên cứu chỉ số Fibroscan trong bệnh viêm gan mạn", *Tạp chí Gan Mật Việt Nam*, IV(14), tr.943-948.

21. Nguyễn Đức Toàn và cs (2008), "Nghiên cứu chỉ số Fibroscan trong bệnh viêm gan mạn", *Tạp chí Khoa Học Tiêu Hóa*, III(13), tr.870.

22. Hoàng Trọng, Chu Nguyễn Mộng Ngọc (2005), *Phân tích dữ liệu nghiên cứu với SPSS,* NXB Thống kê, Hà Nội.

23. Bùi Xuân Trường (2010), "ROC (Receiver Operating Characteristic) trong nghiên cứu Y học", *Tạp chí Khoa học Tiêu Hóa Việt Nam,* V(19), tr.1304-1309.

24. Nguyễn Văn Tuấn (2008) "Ước tính cỡ mẫu", Y học thực chứng, Nhà xuất bản Y học, tr.93-95.

25. Hoàng Tiến Tuyên (2012), "Kỹ thuật sinh thiết gan mù bằng kim Hepafix theo phương pháp Menghini", *Tạp chí Gan Mật Việt Nam, (19),* tr.61-65.

26. Trần Ánh Tuyết (2006), Khảo sát mối tương quan giữa các yếu tố nguy cơ và giãn tĩnh mạch thực quản trên bệnh nhân xơ gan, *Luận văn chuyên khoa cấp II*, Đại học Y-Dược TP.Hồ Chí Minh.

27. Trần Thị Khánh Tường, Hoàng Trọng Thảng (2014), "Đánh giá giá trị của kỹ thuật ghi hình xung lực xạ âm trong dự đoán giai đoạn xơ hóa gan trên bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính", *Tạp chí khoa học Tiêu Hóa Việt Nam*, IX(36), tr.2337–2343.

Tài liệu tiếng Anh:

28. Adams LA., Bulsara M., Rossi E, et al (2005), Hepascore: An accurate validated predictor of liver librosis in chronic hepatitis C Infection, *Clin Chem*, 51(10), pp.1867–1873.

29. Arena U., Vizzutti F., Abraldes J.G., et al (2011), Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*, 57, pp.1288-1293.

30. Arena U., Vizzutti F., Corti G., et al (2008), Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography, *Hepatology*, 47(2), pp.380–384.

31. Benvegnu L., Gios M, Boccato S, et al (2004), Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications, *Gut*, 53, pp.744–749.

32. Bravo A.A., Sheth S.G., and Chopra S (2001), Liver Biopsy, *The New England Journal of Medicine*, 344(7), pp.495-500.

33. Brunt E.M. (2000), Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond, *Hepatology*, 31, pp.241-246.

34. Brunt EM, Tiniakos DG (2010), "Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease", World J.Gastroenterol, 16(42):5286-5296.

35. 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), pp.1373–1381.

36. Carrión J.A., (2009), Evalution non-invasive of hepatic fibrosis by transient elastography, *Progression of Hepatology Myo*.

37. Castera L (2011), Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatol Int*, 5(2), pp.625–634.

38. Castera L (2014), Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver International,* pp.91-96.

39. Castera L, Bedossa P (2011), How to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C: serummarkers or transient elastography vs. liver biopsy? *Liver International*, pp.13-17.

40. Castera L, Vergniol J, Foucher J (2005), Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C, *Gastroenterology*, 128(2), pp.343-350.

41. CDC. Summary Health Statistics for U.S. Adults: 2010. Table 8.2012; Available from: www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_252.pdf.

42. Chan H.L., Wong G.L., Choi P.C., and et al (2009), Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B, *Journal of Viral Hepatitis*, 16(1), pp.36–44.

43. Cholongigast 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.

44. Chon Y.E., Choi E.H., Song K.J., Park J.Y., Kim D.Y., (2012), Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis, *PLoS One*; 7(9): Epub.

45. 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.

46. Coco B., Oliveri F., Maina A.M., et al. (2007), Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases, *J.Viral Hepat*, 14(5), pp.360–369.

47. Corpechot C., Poupon R (2006), Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology*, 44(2), pp.513–514.

48. Dominguez E, Mendoza J (2006), Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 24 (3), pp.513-518.

49. Don C.D, Montgomery B.D (2006), Noninvasive measures of liver fibrosis, *Hepatology*, 43(2), pp.S113–S120.

50. Don C.R, (2008), Current and Future Anti-fibrotic Therapies for Chronic Liver Disease, *Clin Liver Dis*, 12(4), pp.939-xi**.**

51. Don CR, Stephen HC, Zachary M, et al (2009), "AASLD Position paper: Liver biopsy", Hepatology, 49(3).

52. Dunford L, Carr M.J., Linh Thuy Nguyen (2012), A Multicentre Molecular Analysis of Hepatitis B and Blood-Borne Virus Coinfections in Viet Nam, 3 Laboratory for Molecular Diagnostics, National Institute of Hygiene and Epidemiology, Ha Noi, Viet Nam, *PLoS ONE*, 7(6).

53. E.Nguyen-Khac (2007), Results and place of Fibroscan in the non-invasive diagnosis of hepatic fibrosis, *Rev Med Interne*, 28(2), pp.94-102.

54. Edouaed B.J., Legros L (2013), Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography, *World J Gastroenterol*, 19(4), pp.516-522.

55. European Association for the Study of the Liver (2012), "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease", Jornal of Hepatology, 57(57j): 399-420.

56. European Association for the Study of the Liver (2014), "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection", Hepatology, 60j: 392-420.

57. Faisal M.S, Keeffe E.B. (2010), Liver Biopsy for Histological Assessment - The Case Against, *Saudi J Gastroenterol*, 16(2), pp.124–132.

58. Fallatah H.I. (2014), Noninvasive Biomarkers of Liver Fibrosis: An Overview, *Advances in Hepatology*.

59. Foucher J., Castera L, et al (2006), Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 18(4), pp.411–412.

60. Foucher J., Chanteloup E, Vergniol J (2006), Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study, *Gut*, 55, pp.403-408.

61. Fraquelli M, Rigamonti C., Casazza G., et al (2007), Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease, *Gut*, 56, pp.968–973.

62. Friedman S.L. (2003), Liver fibrosis – from bench to bedside, *Journal of Hepatology*, 38, pp.38–53.

63. Friedman S.L. (2004), Mechanisms of Disease: Mechanisms of Hepatic Fibrosis and Therapeutic Implications, *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 1(2).

64. Friedman S.L. (2008), Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver, *Physiol Rev*, 88(1), pp.125-172.

65. Fung J, Lai CL, Fong DY (2008), Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of a predictive model for liver fibrosis, *Liver Int*, 28(10), pp.1408-1416.

66. Fung J, Lee C-k, Chan M, et al (2013), Defining Normal Liver Stiffness Range in a Normal Healthy Chinese Population without Liver Disease, *PLoS ONE*, 8(12).

67. Ganne C.N., and et al (2005), Accuracy of Liver Stiffness Measurement for the Diagnosis of Cirrhosis in Patients With Chronic Liver Diseases: a study in 1345 patients, 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of liver Disease Nov, San Francisco, pp.894.

68. Ganne C.N., Ziol M, Castera L, et al (2006), Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases, *Hepatology*, 44(6), pp.1511-1517.

69. Gao X (2013), Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders, Consensus statement from the Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology, *Journal of Diabetes, 5*, pp.406-415.

70. Gaurav A, Kurt E (2013), Percutaneous Liver Biopsy, *Medscape*, Nov 18.

71. Goodman Z.D. (2007), Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases, *J Hepatol*, 47(4), pp.598-607.

72. Grant A., Neuberger J. (1999), Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice, *Gut*, 45(IV), pp.IV1-IV11.

73. Gressner A.M., Gao C.F, Gressner O.A. (2009), Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: A short survey, *World J Gastroenterol*, 15(20), pp.2433-2440.

74. Gressner O.A., R.Weiskirchen, A.M.Gressner (2007), Biomarkers of hepatic fibrosis, fibrogenesis and genetic pre-disposition pending between fiction and reality, *J. Cell. Mol. Med,* 11(5), pp.1031-1051.

75. International Obesity Task Force, World Health Prganization – Western Pacific Region (2000), "The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment".

76. Kallman J.B., Tran S., Arsalla A., (2011), Vietnamese community screening for hepatitis B virus and hepatitis C virus, *Journal of Viral Hepatitis*, (18), pp.70–76.

77. Kentaro Y. (2013), How to adjust the inflammation-induced overestimation of liver fibrosis using transient elastography? *Hepatology Research,* (43), pp.182–184.

78. Kim B.K, Fung J., Yuen M.F., (2013), Clinical application of liver stiffness measurement using transient elastography in chronic liver disease from longitudinal perspectives, *World J Gastroenterol*, 19(12), pp.1890-1900.

79. Kim S.U, Han K.H., Ahn S.H. (2010), Transient elastography in chronic hepatitis B: An Asian perspective, *World J Gastroenterol*, 16(41), pp.5173-5180.

80. Knawy B.A, Shiffman M. (2007), Percutaneous liver biopsy in clinical practic, *Liver International*, pp.1166-1173.

81. Lavanchy D. (2011), Evolving epidemiology of hepatitis C virus, *Clin Microbiol Infect*, 17(2), pp.107–115.

82. Le Viet, Nguyen Thi Ngoc Lan, Phung Xuan Ty, Bjorkvoll, Hedda Hoel (2012), Prevalence of hepatitis B & hepatitis C virus infections in potential blood donors in rural Viet Nam, *Indian J Med* Res, 136, pp.74-81.

83. Lee S., Kim D.Y. (2014), Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis, *World J Gastroenterol*, 20(2), pp.445-459.

84. Lu G.L, Zeng M.D, Mao Y.M, and et al (2003), Relationship between clinical and pathologic findings in patients with chronic liver diseases, *World J Gastroenterol*, 9(12), pp.2796-2800.

85. Lucca S.L, (2014), Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C, *World J Gastroenterol*, 20(11), pp.2854-2866.

86. 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.

87. Marcellin P., Ziol M., Bedossa P., (2009), Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B, *Liver International*, 29(2), pp.242–247.

88. Maria G, Alessandra M, Gavino F (2011), "Chronic viral hepatitis: The histology report", Digestive and Liver Disease 43S: S331-S343.

89. Myers R.P., Elkashab M, Ma M., (2010), Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: A multicentre Canadian study, *Can J Gastroenterol*, 24(11), pp.661-670.

90. Naveen G, Zhao X, Kleiner D.E. (2013), Discordance Among Transient Elastography, Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index, and Histologic Assessments of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C, *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, 11(3), pp.303–308.

91. Nawar E.A., Azza M., Hassanin B. (2011), Clinical value of transforming growth factor beta as a marker of Fibrosis in adolescents with Chronic Liver Diseases, *Journal of American Science*, 7(3), pp.464-472.

92. Nishiura T., Watanabe H., et al (2005), Ultrasound evaluation of the fibrosis stage in chronic liver disease by the simultaneous use of low and high frequency probes, *British journal of Radiology*, 78, pp.189-197.

93. O'Shea RS, Srinivasan D, Arthur JM (2010), "Alcoholic Liver Disease", Hepatology, 51 (1): 307-328.

94. Oberti F., Valsesia E., Pilette C., et al (1997), Non invasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis, *Gastroenterology*, 113(5), pp.1609-1616.

95. Palmeri M.L., Kathryn R.N. (2011), Acoustic Radiation Force-Based Elasticity Imaging Methods, *Interface Focus*, 1(4), pp.553-564.

96. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S (2005), Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management, *J Hepatol*, 42, pp.S22-S36.

97. Poynard T., Ratziu V., Charlotte F., et al (2006), Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of NASH in patients with non-alcoholic fatty liver disease, *BMC Gastroenterol*, 6, pp.34–50.

98. Radan B, Dvorak K (2012), Alcoholic liver disease, *World J Hepatol*, 4(3), pp.81–90.

99. Ramón B, Brenner D.A. (2005), Liver fibrosis, *J. Clin Invest*, 115(2), pp.209–218.

100. Rosenberg W., Voelker M., Becka M., et al (2004), Serum Markers Detect the Presence of Liver Fibrosis: A Cohort Study, *Gastroenterology*, 127(6), pp.1704–1713.

101. Rossi E., Adams L., Prins A., et al (2003), Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients, *Clin Chem*, 49(3), pp.450–454.

102. Roulot D., Czernichow S., Le Clésiau H., (2008), Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome, *J Hepatol*, 48(4), pp.606-613.

103. Sagir A., Erhardt A., Schmitt M., (2007), Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage, *Hepatology*, 47(2), pp.592–595.

104. Saito H., Tada S., Nakamoto N., et al (2004), Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis, *Hepatol Res*, 29, pp.97-103.

105. Saitou Y., Shiraki K., Yamanaka Y., et al (2005), Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease, *World J Gastroenterol*, 11(4), pp.476-481.

106. Sandrin L., Oudry J., Cécile B., (2011), Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis by Vibration-Controlled Transient Elastography (Fibroscan®), *Liver Biopsy*, pp.293-314.

107. Schuppan D., Nezam H.A., (2009), Liver Cirrhosis, *Lancet,* 371(9615), pp.838–851.

108. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. (2014), Chronic hepatitis C and liver fibrosis, *World J Gastroenterol*, 20(32), pp.11033-11053.

109. Shaista A, Imrana M, and Madiha B (2013), Evaluation of Chronic Liver Disease: Does Ultrasound Scoring Criteria Help? *International Journal of Chronic Diseases*.

110. Shiffman M.L. (2014), National Digestive Diseases Information Clearinghouse, Liver Biopsy, *NIH Publication,* 14.

111. Shiftman M.L. (2014), Fibrosis and Cirrhosis in HCV Infection, *Gastroenterol Hepatol (NY),* 10(1), pp.43–45.

112. Siddiqi F.A, Hashmi A, Kitchlew R., (2011), Liver biopsy, percutaneous liver biopsy by surecut needle, *Professional Med J*, 18(4), pp.709-714.

113. Simonovsky V (1999), The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface, *British journal of Radiology*, 72, pp.29-34.

114. Sirli Roxana, Ioan Sporea, Simona Bota (2013), Factors influencing reliability of liver stiffness measurements using transient elastography (M-probe) - Monocentric experience, *European Journal of Radiology,* 82(8), pp.e313–e316.

115. Vardar R., Vardar E., Demiri S., Sayhan SE, Bayol U., Yildiz C., Postaci H. (2009), Is there any non-invasive marker replace the needle liver biopsy predictive for liver fibrosis, in patients with chronic hepatitis? *Hepatogastroenterology*, 56(94-95), pp.1459-1465.

116. Véronique M, Meriem A, Laurent S. (2011), Metabolic Steatosis & Fibrosis: Review of the Non-Invasive Tools for Diagnosis and Screening, *Liver Biopsy in Modern Medicine*, pp.35-63.

117. Vilstrup Hendrik, Piero Amodio, Jasmohan Bajaj (2014), Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver, *Hepatology*, 60(2), pp.715-735.

118. Vu Minh Quan, Goa F.V, Le Van Nam, et al (2009), Risks for HIV, HBV, and HCV infections among male injection drug users in northern Vietnam: A case-control study, *AIDS Care*, 21(1), pp.7–16.

119. Wai C.T, Greenson J.K., Fontana R.J., et al (2003), A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatits C, *Hepatology*, 38(2), pp.518–526.

120. Wang Y, Ganger RD., Levitsky J, et al (2011), Assessment of Chronic Hepatitis and Fibrosis: Comparison of Magnetic Resonance Elastography (MRE) and Diffusion-weighted Imaging (DWI), *AJR Am J Roentgenol*, 196(3), pp.553–561.

121. Yeh W.C., Li P.C., Yeng Y.M., et al (2002), Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology, *Ultrasound Med Biol*, 28(4), pp.467-474.

122. Zaman A, Becker T., Lapidus J., et al (2001), Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a hictory of variceal hemorrhage, *Arch Intern Med*, 161, pp.2564-2570.

123. Ziol M, Kettaneh A, (2005), Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C, *Hepatology*, 41(1), pp.48-54.

Tài liệu tiếng Pháp:

124. Fournet et al (2001), Masson, *Livre blanc de l'Hpato gastroentrologie,* pp.155-157.

DANH MỤC CÁC NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ

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

BỆNH VIỆN CHỢ RẪY
PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

XÁC NHẬN DANH SÁCH BỆNH NHÂN NẰM VIỆN

Người yêu cầu xác nhận: BS. Trần Bảo Nghi

Số TT	Số nhập viện	Họ và tên	Năm sinh	Giới
1	07055999	Đặng Trung H.	1973	Nam
2	07056046	Kiêm Thị Anh Đ.	1981	Nữ
3	07056085	Trần Văn N.	1968	Nam
4	07060130	Lê Trung K.	1974	Nam
5	07060812	Nguyễn Văn H.	1962	Nam
6	07062052	Nguễyn Văn M.	1970	Nam
7	07062790	Tạ Thị Huỳnh A.	1984	Nữ
8	07062792	Lê Văn B.	1952	Nam
9	07062794	Trần Văn T.	1982	Nam
10	07064504	Trần Xuân H.	1942	Nam
11	07064652	Nguyễn Trần Hồ H.	1991	Nữ
12	07066146	Nguyễn Thị Hồng V.	1973	Nữ
13	07067139	Trần Thanh S.	1945	Nam
14	07068121	Vũ Thị D.	1967	Nữ
15	07068484	Đặng Quang T.	1963	Nam
16	07069143	Lê Văn T.	1986	Nam
17	07069144	Trần Văn C.	1955	Nam
18	07069170	Trịnh Văn V.	1960	Nam
19	07071003	Ngô Văn T.	1973	Nam
20	07071006	Nguyễn Hữu L.	1969	Nam
21	07073052	Nguyễn Thị V.	1958	Nữ
22	07075056	Lê Đoan C.	1961	Nam
23	07075057	nguyễn Thị N.	1954	Nữ
24	07076741	Dương Thị Ngọc D.	1977	Nữ
25	07076833	Huỳnh Văn T.	1958	Nam
26	07076980	Nguyễn Thị Kim H.	1974	Nữ
27	07076981	Dương Minh H.	1970	Nam
28	07076982	Đinh Ngọc T.	1953	Nam

SỞ Y TẾ
BỆNH VIỆN CHỢ
PHÒNG
KẾ HOẠCH TỔNG

Số TT	Số nhập viện	Họ và tên	Năm sinh	Giới
29	07077879	Nguyễn Văn H.	1957	Nam
30	07078089	Nguyễn Thanh H.	1978	Nam
31	07078921	Ngô Thị Q.	1978	Nữ
32	07078968	Đinh Xuân B.	1954	Nam
33	07078980	Đặng Văn S.	1957	Nam
34	07080729	Nguyễn Thị Ngọc H.	1969	Nữ
35	07080730	Nguyễn Thị C.	1959	Nữ
36	07080731	Dương Thị Bé S.	1957	Nữ
37	07081042	Tô Thị Y.	1956	Nữ
38	07081303	Đặng Thị H.	1971	Nữ
39	07082309	Nguyễn Thị D.	1974	Nữ
40	07086595	Nguyễn Thị L.	1955	Nữ
41	07097232	Phan Hoàng D.	1972	Nữ
42	08000587	Đào Tuấn T.	1965	Nam
43	08021522	Trần Văn H.	1952	Nam
44	08025506	Trần Thị Cẩm T.	1953	Nữ
45	08026891	Nguyễn Văn B.	1930	Nữ
46	08026946	Bùi Văn T.	1950	Nam

Ngày 04 tháng 11 năm 2015

TRƯỞNG PHÒNG

SỞ Y TẾ
BỆNH VIỆN CHỢ RẪY
PHÒNG
KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

BS.CKII PHẠM THANH VIỆT
A23-1484

BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT
PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

XÁC NHẬN DANH SÁCH BỆNH NHÂN NẰM VIỆN

Người yêu cầu xác nhận: BS Trần Bảo Nghi

Số TT	Họ và tên	Tuổi	Giới tính	Ngày tháng vào viện	Số vào viện
1.	Dương Thúy Ph.	19	nữ	28.11.2012	121128011
2.	Vũ Thanh Đ.	42	nam	11.12.2012	121211038
3.	Dương Thị Lệ Th.	64	nữ	11.03.2013	130311052
4.	Lê M.	73	nam	20.01.2013	130120047
5.	Nguyễn Ngọc Th.	42	nam	28.01.2013	130128063
6.	Trần Văn Q.	55	nam	18.02.2013	130218025
7.	Võ Thị Kim L.	75	nữ	26.02.2013	130226061
8.	Nguyễn Văn Á.	59	nam	20.03.2013	130320009
9.	Trần Thị Thu M.	45	nữ	25.03.2013	130325026
10.	Tạ Ngọc T.	45	nam	29.03.2013	130329052
11.	Ngô Thị Ph.	76	nữ	27.03.2013	130327033
12.	Huang Guo Ch.	34	nam	01.04.2013	130401057
13.	Nguyễn Thành L.	79	nam	03.06.2013	130603034
14.	Hoàng Như H.	66	nam	13.04.2013	130413034
15.	Hoàng Ngọc T.	38	nam	26.04.2013	130426030
16.	Nguyễn Thị Hồng L.	49	nữ	16.04.2013	130416098
17.	Nguyễn Đ.	48	nam	16.04.2013	130416074
18.	Nguyễn Thị H.	40	nữ	23.05.2013	130523016
19.	Nguyễn Văn Kh.	58	nam	15.05.2013	130515059
20.	Trần Văn H.	54	nam	07.05.2013	130507010
21.	Lê Trung N.	45	nam	08.05.2013	130508042
22.	Nguyễn Minh T.	74	nam	06.05.2013	130506075
23.	Lê Thị Đ.	69	nữ	21.05.2013	130521047
24.	Đinh Văn Ư.	68	nam	15.05.2013	130515006
25.	Võ Văn N.	61	nam	23.05.2013	130523018
26.	Nguyễn Thị Ph.	68	nữ	08.05.2013	130508049
27.	Nguyễn Thị M.	71	nữ	14.05.2013	130514030
28.	Tống Thị Thanh Th.	73	nữ	27.05.2013	130527122

Số TT	Họ và tên	Tuổi	Giới tính	Ngày tháng vào viện	Số vào viện
29.	Thân Thị Ng.	60	nữ	20.05.2013	130520055
30.	Lê Bá T.	58	nam	21.05.2013	130521067
31.	Hồ Sỹ H.	57	nam	04.06.2013	130604088
32.	Nguyễn Mạnh Q.	52	nam	27.05.2013	130527107
33.	Nguyễn Thị X.	43	nữ	17.06.2013	130617089
34.	Phạm Văn M.	66	nam	17.06.2013	130617034
35.	Vương Thị Kim A.	62	nữ	11.06.2013	130611091
36.	Nguyễn Đăng Ch.	44	nam	25.07.2013	289013
37.	Lê Thị Đoan T.	62	nữ	08.07.2013	146313
38.	Nguyễn Văn B.	67	nam	17.07.2013	230013
39.	Hồ Thị Út Ph.	70	nữ	09.08.2013	421513
40.	Nguyễn Thị B.	68	nữ	30.07.2013	328713
41.	Phan Thanh H	56	nam	07.08.2013	405913
42.	Phan Văn V.	55	nam	24.09.2013	812213
43.	Nguyễn Thị Ch.	77	nữ	21.08.2013	533213
44.	Hoàng Đức C.	60	nam	26.09.2013	831013
45.	Nguyễn Thị G.	72	nữ	12.09.2013	710013
46.	Trần Kim S.	66	nam	16.07.2013	220713

Danh sách này có 46 người.

Tp.Hồ Chí Minh, ngày tháng 12 năm 2013

TRƯỞNG PHÒNG

TP. KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

BS.CKI:Trương Quang Anh Vũ

PHỤ LỤC

BẢN CAM KẾT THỦ THUẬT

(Sinh Thiết Gan)

Bệnh nhân: ....., Số nhập viện: .....

Chúng tôi đứng tên dưới đây cam kết như sau:

Bệnh nhân: ....., Sinh năm: .....

Địa chỉ: ....., CMND số: .....

Và/hoặc thân nhân bệnh nhân tên: .....

Sinh năm: ....., Địa chỉ: ....., CMND số: .....

Quan hệ: là.....của bệnh nhân.

Chúng tôi đã được nghe bác sĩ giải thích kỹ và hiểu rõ các vấn đề liên quan đến tình trạng bệnh lý của bệnh nhân.....cụ thể như sau:

- Chẩn đoán bệnh: .....
- Sự cần thiết phải được thực hiện thủ thuật sinh thiết gan cho bệnh nhân để chẩn đoán và điều trị.
- Các ảnh hưởng về sau hoặc các tai biến, rủi ro ngoài ý muốn có thể xảy ra trong quá trình thực hiện thủ thuật như: đau, xuất huyết, choáng phản vệ thuốc tê...

Chúng tôi đồng ý để bác sĩ thực hiện thủ thuật này cho bệnh nhân.

Tp.HCM, ngày ..... tháng ..... năm 20. ..

Thân nhân	*Bệnh nhân*
(ký và ghi rõ họ tên)	*(ký và ghi rõ họ tên)*

Số nghiên cứu:…….. *Số nhập viện:……..*

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. PHẦN HÀNH CHÁNH

Họ tên bệnh nhân: …….

Tuổi:…….; Giới: nam, nữ

Địa chỉ: …… Số ĐT: ……

Ngày vào viện:…… BMI:……

Chẩn đoán:……..

II. TIỀN SỬ

- Uống rượu: [ ] số lượng khoảng…….ml/ngày. Thời gian……năm.
- HBsAg ( ), thời gian …….. HBV DNA:
- Anti HCV ( ), thời gian:……HCV RNA:
- Nguyên nhân khác:
- Vàng da, vàng mắt: có [ ]; không [ ].

III. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

- Mệt mỏi- chán ăn [ ]. Đầy bụng-khó tiêu [ ].
- Rối loạn giấc ngủ [ ].
- Giảm khả năng lao động [ ]. Đau hạ sườn (P) [ ]
- XHTH: Có [ ]; không [ ]. Chảy máu răng , mũi, niêm mạc [ ]
- Vàng da, vàng mắt [ ]
- Gan to [ ]
- Sao mạch [ ].
- Lòng bàn tay son [ ]
- Dãn mạch gò má [ ].
- Xạm da [ ]

IV. CẬN LÂM SÀNG

1. Xét nghiệm sinh hóa:

- SGOT:…… U/L; SGPT:……. U/L GGT:……U/L
- Bilirubin TP: …….µmol/L
- Bilirubin TT:……..µmol/L; Bilirubin GT……..µmol/L
- Albumin máu…..…..g/L
- Đường /máu:……mg%
- BUN: …….. Creatinin:……..

2. Xét nghiệm huyết học:

- TC:…… x 10^9
- INR:…….

3. Xét nghiệm miễn dịch viêm gan:

- HBsAg : dương tính [ ] âm tính [ ]
- Anti HCV dương tính [ ] âm tính [ ]

4. Chẩn đoán hình ảnh:

- Nội soi dạ dày: Không giãn TMTQ [ ]; có giãn TMTQ [ ], độ:…
- Siêu âm gan:
  - Bờ: Đều [ ]; Không đều [ ]
  - Cấu trúc: đồng nhất [ ]; Thô [ ]
- Kích thước: gan P: gan T:
- Lách không to [ ]; Lách to [ ]: độ 1, độ 2, độ 3.
- Kết quả đo FibroScan:……kPa.
- Phân độ xơ hóa gan (F) theo FibroScan:…….
- Kết quả giai đoạn xơ hóa (F) Metavir/sinh thiết: Lần 1: …; Lần 2: …
- Độ hoạt động (A)/ sinh thiết gan: A..

Tp.HCM, ngày…. tháng….năm 20…
Người thu thập số liệu

Trần Bảo Nghi