

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

VĨNH KHÁNH

NGHIÊN CỨU ÁP DỤNG SIÊU ÂM NỘI SOI
TRONG CHẨN ĐOÁN VIÊM TỤY MẠN

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2021

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

VĨNH KHÁNH

NGHIÊN CỨU ÁP DỤNG SIÊU ÂM NỘI SOI
TRONG CHẨN ĐOÁN VIÊM TỤY MẠN

Ngành: NỘI KHOA

Mã số: 9 72 01 07

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

GS.TS. Trần Văn Huy

HUẾ - 2021



Lời Cảm Ơn

Trải qua những năm tháng học tập, làm việc và nghiên cứu tại Trường Đại học Y Dược - Huế, Đại học Huế, tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn sâu sắc đến:

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

Ban Giám đốc Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Ban Chủ nhiệm, cùng quý thầy cô giáo Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế đã luôn tạo mọi điều kiện, ủng hộ hỗ trợ tôi trong quá trình học tập và làm việc.

Đặc biệt, tôi xin chân thành bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc và kính trọng đến Thầy GS.TS. Trần Văn Huy, người thầy đã tận tình dạy dỗ, dìu dắt giúp đỡ tôi trong những tháng ngày học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận án này.

Tôi xin cảm ơn tập thể các Bác sĩ và nhân viên Trung tâm Tiêu hóa – Nội soi, Khoa Nội Tổng hợp – Nội tiết, Khoa Ngoại Tiêu hóa, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế đã ủng hộ tôi trong suốt quá trình học tập, làm việc và nghiên cứu.

Con xin được bày tỏ lòng biết ơn Cha, Mẹ - những đấng sinh thành đã nuôi dưỡng con nên người, là nguồn động lực và chỗ dựa tinh thần lớn nhất của con.

Thương yêu gửi đến vợ và các con đã luôn ở bên tôi trong những năm tháng khó khăn nhất cũng như khi hạnh phúc. Xin cảm ơn anh chị em, bạn bè, người thân đã động viên, giúp đỡ cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án này. Xin tri ân với những tình cảm sâu sắc nhất.

Huế, tháng 01 năm 2021

VĨNH KHÁNH



LỜI CAM ĐOAN

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

Tác giả luận án

Vĩnh Khánh

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

BN	Bệnh nhân
CT	(Computed tomography) Cắt lớp vi tính
EUS	(Endoscopic ultrasound) Siêu âm nội soi
ERCP	(Endoscopic retrograde cholangiopancreatography) Nội soi mật tụy ngược dòng
ĐM	Động mạch
ĐTĐ	Đái tháo đường
MRI	(Magnetic resonance imaging) Cộng hưởng từ
MRCP	(Magnetic resonance cholangiopancreatography) Cộng hưởng từ đường mật tụy
TM	Tĩnh mạch
VTC	Viêm tụy cấp
VTM	Viêm tụy mạn

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Giải phẫu, sinh lý và giải phẫu bệnh tuyến tụy.....	3
1.2. Dịch tễ, nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh viêm tụy mạn	7
1.3. Chẩn đoán và điều trị viêm tụy mạn	12
1.4. Vai trò siêu âm nội soi trong chẩn đoán viêm tụy mạn.....	22
1.5. Khái niệm viêm tụy mạn giai đoạn sớm	30
1.6. Các nghiên cứu có liên quan đề tài nghiên cứu	34
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu	42
2.3. Phân tích và xử lý số liệu	54
2.4. Đạo đức nghiên cứu	55
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	57
3.1. Đặc điểm chung, các yếu tố nguy cơ, đặc điểm lâm sàng và sinh hóa.	57
3.2. Đặc điểm siêu âm nội soi ở bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm	64
3.3. Liên quan giữa một số đặc điểm trên siêu âm nội soi với đặc điểm lâm sàng, sinh hóa và cắt lớp vi tính.....	72
Chương 4. BÀN LUẬN	78
4.1. Đặc điểm chung, các yếu tố nguy cơ, đặc điểm lâm sàng và sinh hóa.	78
4.2. Đặc điểm siêu âm nội soi ở bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm	85
4.3. Liên quan giữa tổn thương tuyến tụy trên siêu âm nội soi với đặc điểm lâm sàng, sinh hóa và cắt lớp vi tính.....	97
4.4. Hạn chế của đề tài	107
KẾT LUẬN	109
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tương quan giữa siêu âm nội soi và giải phẫu bệnh.....	7
Bảng 1.2. Ưu và nhược điểm của các xét nghiệm đánh giá rối loạn chức năng ngoại tiết.....	15
Bảng 1.3. Các biến chứng của viêm tụy mạn.	21
Bảng 2.1. Đánh giá tổn thương theo phân loại Cambridge	52
Bảng 3.1. Phân bố về độ tuổi và giới.....	57
Bảng 3.2. Thời gian uống rượu.....	59
Bảng 3.3. Thời gian hút thuốc lá	60
Bảng 3.4. Lý do vào viện.....	61
Bảng 3.5. Triệu chứng lâm sàng của viêm tụy mạn	61
Bảng 3.6. Đặc điểm của triệu chứng đau.....	62
Bảng 3.7. Amylase và lipase huyết thanh.....	63
Bảng 3.8. Các trường hợp chẩn đoán viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont ..	65
Bảng 3.9. Các trường hợp nghi ngờ viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont	65
Bảng 3.10. Các trường hợp chưa nghĩ đến viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont	66
Bảng 3.11. Kích thước tụy trên siêu âm nội soi	67
Bảng 3.12. Tổn thương trên nhu mô tụy	68
Bảng 3.13. Tổn thương trên ống tụy.....	69
Bảng 3.14. Sỏi ống tụy chính trên siêu âm nội soi	70
Bảng 3.15. Kích thước ống tụy chính trên siêu âm nội soi	70
Bảng 3.16. Tai biến của thủ thuật siêu âm nội soi.....	71
Bảng 3.17. Mối liên quan giữa vôi hóa tụy với tiền sử uống rượu nhiều	72
Bảng 3.18. Mối liên quan giữa vôi hóa tụy với tiền sử hút thuốc lá	72
Bảng 3.19. Mối liên quan giữa giãn ống tụy chính với triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục	73

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa kích thước ống tụy chính với triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục	73
Bảng 3.21. Mối liên quan giữa triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục với mức độ viêm tụy mạn	74
Bảng 3.22. Mối liên quan giữa nồng độ amylase, lipase với mức độ viêm tụy mạn	74
Bảng 3.23. Mối liên quan giữa đường máu với mức độ viêm tụy mạn.....	75
Bảng 3.24. Đối chiếu giá trị của các thăm dò hình ảnh trong khảo sát sỏi tụy.....	75
Bảng 3.25. Đối chiếu giá trị các thăm dò hình ảnh trong khảo sát giãn ống tụy chính	76
Bảng 3.26. Đối chiếu giá trị của các thăm dò hình ảnh trong khảo sát kích thước ống tụy chính.....	76
Bảng 3.27. Đối chiếu siêu âm nội soi và hình ảnh cắt lớp vi tính ở bệnh nhân viêm tụy mạn nói chung	77
Bảng 3.28. Đối chiếu siêu âm nội soi và hình ảnh cắt lớp vi tính ở bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm	77

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1. Giải phẫu tuyến tụy và tiểu đảo Langerhans	3
Hình 1.2. Cơ chế bệnh sinh viêm tụy mạn	11
Hình 1.3. Diễn tiến viêm tụy mạn	12
Hình 1.4. Tổn thương tụy trên cắt lớp vi tính.....	18
Hình 1.5. Ống siêu âm nội soi đầu dò quét ngang	24
Hình 1.6. Ống siêu âm nội soi đầu dò quét dọc	25
Hình 1.7. Diễn tiến lâm sàng viêm tụy mạn.....	31
Hình 2.1. Dàn máy siêu âm nội soi tại Trung tâm Tiêu hóa - Nội soi, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.....	46
Hình 2.2. Các phương pháp tiếp cận tổn thương của siêu âm nội soi.....	46
Hình 2.3. Các vị trí khảo sát tuyến tụy	47
Hình 2.4. Vị trí của bác sĩ và bệnh nhân	48
Hình 2.5. Khảo sát tuyến tụy tại vị trí dạ dày.....	49
Hình 2.6. Khảo sát tuyến tụy tại vị trí hành tá tràng	49
Hình 2.7. Khảo sát tuyến tụy tại đoạn D2 tá tràng	51
Hình 2.8. Các hình ảnh viêm tụy mạn trên siêu âm nội soi	54

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố theo tiền sử có liên quan đến viêm tụy mạn	58
Biểu đồ 3.2. Mức độ đau.....	63
Biểu đồ 3.3. Đái tháo đường.....	64
Biểu đồ 3.4. Chẩn đoán viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont.....	64
Biểu đồ 3.5. Giá trị siêu âm nội soi chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm	66
Biểu đồ 3.6. Các biến chứng viêm tụy mạn.....	71

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm tụy mạn là bệnh lý với đặc trưng viêm, xơ hóa các nhu mô tụy gây nên hẹp giãn ống tụy, sỏi ống tụy hoặc vôi hóa tụy kèm theo các rối loạn chức năng về nội và ngoại tiết [75], [88]. Bệnh lý viêm tụy mạn ngày càng gia tăng trên thực hành lâm sàng, tỷ lệ mắc phải hằng năm khoảng 5-14/100.000 dân và tỷ lệ hiện mắc khoảng 30-50/100.000 dân khác nhau giữa các vùng lãnh thổ trên thế giới [75]. Theo nghiên cứu của Masamune về dịch tễ học của viêm tụy mạn giai đoạn sớm tại Nhật Bản tỷ lệ hiện mắc 4,2/100.000 dân và tỷ lệ mắc phải 1/100.000 dân [90]. Biến chứng nguy hiểm nhất của viêm tụy mạn là ung thư tụy, tỷ lệ sống sau 5 năm của ung thư tụy khoảng 7,8% [74]. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán viêm tụy mạn vẫn là giải phẫu bệnh, nhưng sinh thiết tụy để chẩn đoán là không khả thi trên lâm sàng do tai biến của thủ thuật. Gần đây các thăm dò hình ảnh như siêu âm, cắt lớp vi tính đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán nhưng có một số hạn chế nhất định. Theo Hội Tụy Hoa Kỳ, cắt lớp vi tính có giá trị trong chẩn đoán viêm tụy mạn ở giai đoạn muộn nhưng hạn chế trong chẩn đoán viêm tụy mạn ở giai đoạn sớm (khuyến cáo mức độ vừa/mức độ bằng chứng vừa) [33].

Siêu âm nội soi với ưu điểm có tần số cao, tiếp cận gần như trực tiếp với tuyến tụy, hạn chế được mô mỡ, hơi trong ống tiêu hóa nên có thể phát hiện được các biến đổi nhỏ ở nhu mô và ống tụy, ngoài ra còn có thể sinh thiết lấy mẫu mô trong các trường hợp viêm tụy mạn thể giả u nên có giá trị cao trong chẩn đoán viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm [61], [141]. Các nghiên cứu đã chứng minh sự liên quan giữa các tiêu chí để chẩn đoán viêm tụy mạn trên siêu âm nội soi và mô bệnh học [101], [123]. Hiện nay chẩn đoán viêm tụy mạn trên siêu âm nội soi dựa vào 2 tiêu chuẩn đó là tiêu chuẩn thông thường và tiêu chuẩn Rosemont [104]. Tiêu chuẩn thông thường bao gồm 9 tiêu chí tổn thương tuyến tụy không phân biệt tiêu chí chính và tiêu chí phụ nên độ chính xác chẩn đoán viêm tụy mạn thay đổi theo số lượng dấu hiệu tổn thương được áp dụng để chẩn đoán [123]. Tiêu chuẩn Rosemont là

tiêu chuẩn cập nhật hơn với 11 tiêu chí tổn thương tuyến tụy chia thành tiêu chí chính và tiêu chí phụ giúp chẩn đoán chính xác viêm tụy mạn hay nghi ngờ viêm tụy mạn [31], [37].

Chẩn đoán sớm viêm tụy mạn, đặc biệt phát hiện được các trường hợp viêm tụy mạn giai đoạn sớm là rất quan trọng giúp hạn chế tổn thương sỏi tụy, giãn ống tụy chính, viêm teo tuyến tụy và các biến chứng của viêm tụy mạn [136], [142]. Viêm tụy mạn giai đoạn sớm là giai đoạn bản lề diễn tiến đến viêm tụy mạn, là giai đoạn quan trọng nếu bệnh nhân được chẩn đoán sớm, hạn chế các yếu tố nguy cơ thì có khả năng hồi phục [134]. Hội Tụy Nhật Bản đã công bố tiêu chuẩn về chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm vào năm 2010, đây là tiêu chuẩn đầu tiên chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm trên thế giới dựa trên triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa, các yếu tố nguy cơ và các biến đổi nhỏ tuyến tụy trên hình ảnh [116].

Hiện nay, trong nước chưa có một nghiên cứu hoàn chỉnh về vai trò của siêu âm nội soi trong chẩn đoán viêm tụy mạn và nhất là chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm. Vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu áp dụng siêu âm nội soi trong chẩn đoán viêm tụy mạn”** với hai mục tiêu sau:

- *Khảo sát các đặc điểm trên siêu âm nội soi ở bệnh nhân viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont và viêm tụy mạn giai đoạn sớm theo tiêu chuẩn Hội Tụy Nhật Bản.*

- *Đánh giá mối liên quan giữa một số đặc điểm trên siêu âm nội soi với đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa và cắt lớp vi tính ở bệnh nhân viêm tụy mạn.*

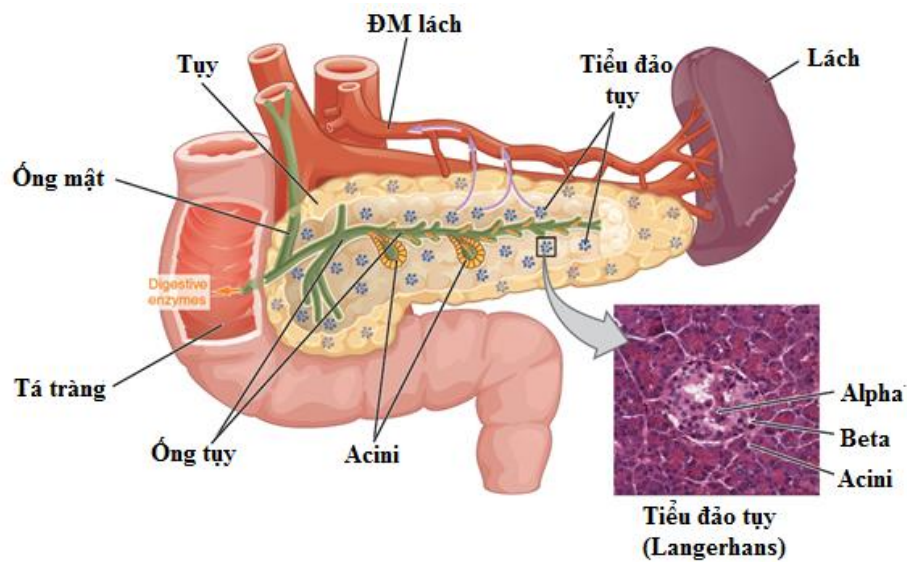
Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. GIẢI PHẪU, SINH LÝ VÀ GIẢI PHẪU BỆNH TUYẾN TUY

1.1.1. Giải phẫu tuyến tụy

Tụy là một tuyến thuộc hệ tiêu hóa vừa có chức năng nội tiết và ngoại tiết. Chức năng ngoại tiết: tiết ra các men trypsin, amylase, lipase để tiêu hóa thức ăn. Chức năng nội tiết: tiết ra insulin và glucagon điều hòa đường máu.



Hình 1.1. Giải phẫu tuyến tụy và tiểu đảo Langerhans

(Nguồn: Gordon Betts J, *Anatomy & Physiology*. OpenStax CNX, 2013) [51]

Vị trí và hình thể ngoài của tụy

Tụy là cơ quan nằm sâu trong ổ bụng, sau phúc mạc, mật độ mềm, có màu hồng xám, dài khoảng 12 - 15 cm, nặng khoảng 80 gram. Tụy đi từ D2 tá tràng chéo lên trên sang trái, nằm vắt ngang qua trước đoạn cột sống thắt lưng L1 - L3, phía sau dạ dày, tận đến hết rốn lách. Phần lớn ở tầng trên mạc treo đại tràng ngang và một phần nhỏ ở dưới mạc treo đại tràng ngang [1].

Tụy được chia là 4 phần: đầu, cổ, thân và đuôi.

Đầu tụy: Dày 3 cm, cao 7 cm, dài 4 cm, hình vuông có tá tràng bao quanh, phía dưới đầu tụy có mỗm móc, giữa đầu tụy và thân tụy có khuyết

hay còn gọi là eo tụy. Vị trí của đầu tụy tương ứng với đoạn đốt sống thắt lưng L2 ở giữa hoặc hơi chệch sang phải. Đầu tụy dẹt, có hai mặt trước và sau được treo vào gan cùng với tá tràng bởi dây chằng gan tá tràng. Dây chằng gan tá tràng là ranh giới giữa đầu và cổ tụy.

Cổ tụy: Dài 2 cm, cao 3 cm, dày 3 cm thường nằm trước đốt sống thắt lưng L1, giữa khuyết trên và khuyết dưới. Phía trước cổ tụy được môn vị che phủ một phần, phía sau là tĩnh mạch cửa được tạo nên bởi hợp lưu của tĩnh mạch mạc treo tràng trên và thân tĩnh mạch lách.

Thân tụy: Dài 10 cm, cao 4 cm, dày 3 cm, có hình lăng trụ tam giác nằm vắt chéo từ phải sang trái ngang mức đốt sống thắt lưng L1. Mặt trước thân tụy tiếp xúc với lá sau của hậu cung mạc nối và trước đó là dạ dày. Phía sau của thân tụy là tĩnh mạch lách, động mạch chủ và tĩnh mạch thận trái.

Đuôi tụy: tiếp nối với phần thân tụy, có thể dài hay ngắn, tròn hay dẹt tùy theo từng cá thể, đây là phần di động nhất của tụy. Đuôi tụy hướng tới rốn lách cùng với động mạch lách và phần đầu tĩnh mạch lách nằm trong mạc nối lách tụy [1].

➤ Các ống tụy

Dịch tụy được bài tiết qua hai ống tiết chính đó là ống tụy chính (ống Wirsung), ống tụy phụ (ống Santorini).

Ống tụy chính: chạy dọc theo trục của tuyến tụy đi từ đuôi tụy đến thân tụy hoặc hơi chệch lên một chút. Đến eo tụy thì cong xuống dưới đến nhú tá lớn cùng ống mật chủ đổ vào bóng gan tụy (bóng Vater), ống tụy chính nhận sự đổ vào của toàn bộ các nhánh bên nên hình dạng giống như một lá cây.

Ống tụy phụ: tách ra từ ống tụy chính ở cổ tụy và đổ vào mặt sau tá tràng ở nhú tá bé, phía trên nhú tá lớn (trên bóng Vater 2 cm). Các hình ảnh giải phẫu trên đây chỉ chiếm 70 - 80% các trường hợp, còn lại có thể gặp các trường hợp ống tụy phụ không thông với tá tràng hoặc ống tụy phụ là ống dẫn chính đổ vào tá tràng. Trong các trường hợp ống tụy chính dẫn dịch tụy ở

phần đầu và móc lại đổ vào nhú tá lớn gọi là hiện tượng tụy chia đôi (pancreas divisum) là kết quả của sự biến loạn giải phẫu bẩm sinh và cũng là một trong những nguyên nhân gây viêm tụy mạn [1].

1.1.2. Sinh lý tuyến tụy

Tụy là một tuyến tiêu hóa có hai chức năng bao gồm chức năng nội tiết và ngoại tiết. Chức năng nội tiết: tiết ra insulin và glucagon giúp điều hòa và chuyển hóa đường trong cơ thể. Chức năng ngoại tiết: tiết ra dịch tụy trong đó có các men trypsin, alpha chymotrypsine, amylase, lipase, các ống nhỏ bài tiết một lượng lớn dung dịch bicarbonate đổ vào ống Wirsung sau đó hợp lưu với ống mật chủ ở bóng Vater, rồi đổ vào đoạn D2 tá tràng qua cơ vòng Oddi.

Chức năng nội tiết: Tụy tiết ra insulin và glucagon từ các tế bào alpha và beta thuộc tiểu đảo Langerhans. Insulin vào máu giúp chuyển hóa đường nếu vì lý do nào đó, tụy không bài tiết đủ insulin để đưa glucose vào các tế bào, tổng hợp glycogen không đủ sẽ dẫn đến giảm chuyển hóa glucid, kết quả là phần lớn glucose máu không được sử dụng và mức glucose máu tăng lên [9].

Chức năng ngoại tiết: Mỗi ngày tụy tiết ra khoảng 1000ml dịch qua hệ thống ống tụy vào bóng Vater. Dịch tụy là dịch kiềm tính chiếm một lượng lớn bicarbonate và các men tiêu hóa như amylase, lipase, trypsin, chymotrypsin, carboxy polypeptidase, cả 3 men này đều được bài tiết dưới dạng một tiền men không hoạt động đó là trypsinogen, chymotrypsinogen, procarboxypolypeptidase. Khi đến tá tràng một số phân tử trypsinogen được hoạt hóa thành trypsin và từ đó sẽ tác động hoạt hóa trở lại các trypsinogen khác, sau đó chúng tiếp tục xúc tác hoạt hóa các chymotrypsinogen thành chymotrypsin và procarboxypeptidase thành carboxypeptidase. Trypsin, chymotrypsin phân giải proteose pepton và các chuỗi polypeptid thành những polypeptid nhỏ hơn. Carboxypolypeptidase cắt rời các acid amin từ các tận cùng carboxyl của các chuỗi polypeptid. Các men tiêu hóa glucid: men alpha

amylase của dịch tụy tiêu hóa cả tinh bột sống và chín thành đường maltose và một ít polymer của glucose như maltotriose, dextrin. Các men tiêu hóa lipid: lipase là một men tiêu hóa mỡ trung tính quan trọng nhất, dưới tác dụng của lipase, mỡ trung tính được phân giải thành các acid béo, monoglycerid và một lượng nhỏ diglycerid. Sự bài tiết dịch tụy được điều hòa bởi cơ chế thần kinh qua dây X hoặc hệ thần kinh ruột, và cơ chế thể dịch qua các hormon: gastrin, cholecystokinin và secretin [9].

1.1.3. Giải phẫu bệnh lý viêm tụy mạn

1.1.3.1. Đại thể

Giai đoạn đầu: kích thước tụy bình thường.

Giai đoạn tiến triển: kích thước tụy lớn chắc, phù nề do viêm cấp, ống tụy có thể bình thường hoặc giãn nhẹ.

Giai đoạn muộn: Tụy teo nhỏ có thể teo toàn bộ hoặc từng phần, tuyến tụy cứng, xung quanh tụy có xơ dính, ống tụy có thể giãn, vài trường hợp hẹp hoặc biến dạng. Nếu có sỏi tụy thì có thể sờ thấy qua mặt ngoài tụy lồi lõm, sỏi tụy màu trắng đục đường kính to nhỏ khác nhau hình dạng không đều và cứng. Có thể sờ thấy nang tụy mật độ mềm, căng và có thể có một hoặc nhiều nang...Đầu tụy, thân tụy và đuôi tụy có thể sờ thấy to, chắc dễ nhầm với u tụy, đây thực chất là tổ chức xơ tiến triển. Viêm tụy mạn được chia thành 3 thể: thể vôi hóa, thể tắc nghẽn và thể xơ hóa [9], [46].

1.1.3.2. Vi thể

Giai đoạn sớm: tổn thương là những nốt ảnh hưởng đến một hoặc nhiều thùy, giãn một phần hoặc toàn bộ các nang tuyến, xơ hóa trong và quanh thùy, vài ống tụy bị tắc do kết tủa của protein và sỏi canxi. Giai đoạn tiến triển: xơ hóa khắp các tuyến, các thùy ảnh hưởng ở các mức độ khác nhau, mô tụy hầu như bị thay thế bởi các mô xơ [9], [46]. Các nghiên cứu cho thấy sự liên quan giữa các tiêu chí tổn thương tuyến tụy trên siêu âm nội soi ở bệnh nhân viêm tụy mạn với mô bệnh học [123].

Bảng 1.1. Tương quan giữa siêu âm nội soi và giải phẫu bệnh.

Tiêu chuẩn trên siêu âm nội soi	Giải phẫu bệnh
Bất thường nhu mô	
Nốt tăng âm	Xơ hóa tại chỗ
Dải tăng âm	Xơ hóa bất cầu
Thương tổn dạng tổ ong	Xơ hóa thùy
Nang	Nang/ Nang giả
Bất thường ống tụy	
Giãn ống tụy chính	> 3mm ở đầu tụy, 2 mm ở thân tụy và 1 mm ở đuôi tụy
Thành ống tụy chính không đều	Giãn và hẹp ống tụy khu trú
Tăng âm thành ống tụy	Xơ hóa cạnh ống tụy
Thấy được ống tụy nhánh	Giãn ống tụy nhánh
Sỏi	Sỏi canxi

(Nguồn: Raimondo M., *Journal of the Pancreas*, 2004) [101]

1.2. DỊCH TỄ, NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH VIÊM TỤY MẠN

1.2.1. Dịch tễ

Các kết quả nghiên cứu về tỷ lệ hiện mắc, tỷ lệ mắc phải của bệnh lý viêm tụy mạn không hoàn toàn giống nhau giữa các quốc gia Châu Âu và Châu Á. Sự khác biệt này là do tiêu chuẩn chẩn đoán, thời điểm tiến hành đề tài khác nhau giữa các nghiên cứu.

1.2.1.1. Tỷ lệ hiện mắc

Theo nghiên cứu của Kleeff tỷ lệ hiện mắc của bệnh lý viêm tụy mạn giữa các nước trên thế giới khoảng chừng 30 - 50 trên 100.000 dân [75]. Tại Châu Âu tỷ lệ hiện mắc của bệnh lý viêm tụy mạn dao động từ 11,7/100.000 dân năm 1980 - 1984 tăng lên 17/100.000 dân năm 2000 - 2004 [70]. Tại Tây Ban Nha tỷ lệ hiện mắc dao động khoảng 49,3/100.000 dân [41]. Tỷ lệ hiện mắc của bệnh lý viêm tụy mạn gia tăng ở các nước Châu Á với các nghiên

cứu được thiết kế kéo dài trên 40 năm, tỷ lệ hiện mắc tại Nhật Bản dao động từ 36,9 đến 52,4/100.000 dân và 3,08 đến 13,52/100.000 dân tại Trung Quốc [57], [58], [131]. Tỷ lệ nghiên cứu tại Ấn Độ khá cao với 114-200/100.000 dân [50]. Tại Hoa kỳ, tỷ lệ hiện mắc của bệnh lý viêm tụy mạn tại một số vùng khoảng 41,76/100.000 dân [140].

1.2.1.2. Tỷ lệ mắc phải

Tỷ lệ mắc phải của bệnh lý viêm tụy mạn được báo cáo thường xuyên hơn so với các nghiên cứu về tỷ lệ hiện mắc. Tại Châu Âu: tỷ lệ mắc phải tại Hà Lan 1,77/100.000 dân trong đó nam 2,16/100.000 dân và nữ 1,4/100.000 dân, tại Vương quốc Anh khoảng 4/100.000, tại Pháp 7,7/100.000 dân, tại Phần Lan 13,4/100.000 dân [84], [120]. Theo nghiên cứu của Yadav tại Hoa Kỳ tỷ lệ mắc phải ngày càng gia tăng từ 2,94/100.000 dân từ năm 1977 - 1986 lên 4,35/100.000 dân từ năm 1997 - 2006 [140]. Qua đó cho thấy tỷ lệ bệnh lý viêm tụy mạn có sự khác biệt giữa các khu vực Châu Âu và Châu Á, điều này tùy thuộc vào các nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ gây bệnh.

1.2.1.3. Tỷ lệ nhập viện

Tỷ lệ nhập viện của bệnh khá cao, đặc biệt là do các biến chứng của bệnh viêm tụy mạn. Tại Anh tỷ lệ nhập viện 4,3/100.000 trong hai năm 1989/1990 tăng lên 8,6 trong hai năm 1999/2000 [125]. Tại Hoa Kỳ tỷ lệ bệnh nhân nhập viện liên quan đến bệnh lý viêm tụy mạn khoảng 19.724 trong 1 năm và bệnh lý viêm tụy mạn chiếm khoảng 10,4% tổng số bệnh lý tiêu hóa nhập viện [113].

1.2.2. Nguyên nhân

Bệnh lý viêm tụy mạn do nhiều nguyên nhân gây nên trong đó nguyên nhân từ rượu và thuốc lá đã được các nghiên cứu chứng minh. Tìm hiểu các yếu tố nguy cơ và nguyên nhân gây bệnh giúp định hướng trong chẩn đoán và điều trị bệnh.

Phân loại TIGAR-O cập nhật năm 2019 về yếu tố nguy cơ và nguyên nhân viêm tụy mạn.

- Nhóm độc chất, chuyển hóa

Rượu

Thuốc lá

Tăng canxi máu

Tăng Triglyceride máu

Thuốc

- Nhóm tự phát

Viêm tụy mạn khởi phát sớm (< 35 tuổi)

Viêm tụy mạn khởi phát muộn (> 35 tuổi)

- Nhóm nguyên nhân di truyền

Đột biến trên các gen CFTR, SPINK1, PRSS1...

- Nhóm tự miễn

Viêm tụy mạn tự miễn typ 1 liên quan đến IgG4

Viêm tụy mạn tự miễn typ 2

- Nhóm viêm tụy cấp tái phát và viêm tụy cấp nặng

- Nhóm tắc nghẽn

Bất thường bẩm sinh

Rối loạn cơ vòng Oddi

Hẹp ống tụy chính, sỏi ống tụy chính

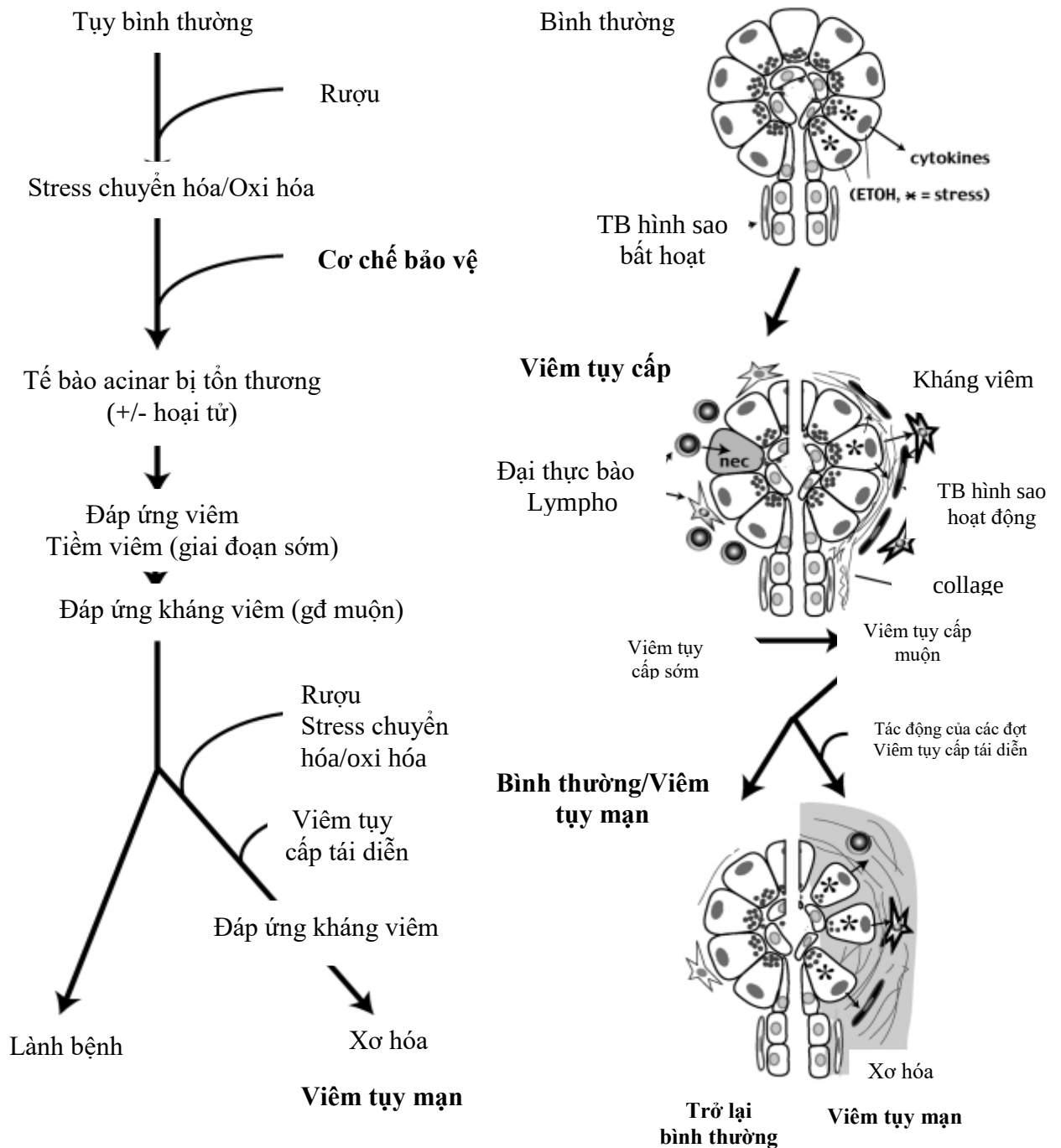
Các nguyên nhân gây hẹp ống tụy [135].

1.2.3. Cơ chế bệnh sinh

Viêm tụy mạn là bệnh lý được đặc trưng với tình trạng viêm tiến triển dẫn đến gây tổn thương, hoại tử và xơ hóa các nhu mô tụy. Các yếu tố nguy cơ của viêm tụy bao gồm các yếu tố môi trường như rượu, thuốc lá, chế độ ăn, các yếu tố về di truyền, hẹp ống tụy và miễn dịch [29]. Vai trò của các tế bào hình sao được chứng minh là chất xúc tác chính gây nên quá trình xơ hóa dẫn

đến hình thành các cơ chất gian bào (Extracellular matrix) trong các khe tuyến hoặc các vùng mà tế bào acinar (tế bào nang tụy) không xuất hiện hoặc tế bào ống tụy bị phá hủy, quá trình này dẫn đến giảm số lượng các phân thùy thay đổi cấu trúc nhu mô tụy và biến dạng ống tụy chính. Tiến trình xơ hóa làm phá vỡ nhu mô tụy không thể hồi phục đưa đến thay đổi cấu trúc và chức năng nội - ngoại tiết. Tùy thuộc vào các nguyên nhân gây bệnh sẽ có các cơ chế tổn thương khác nhau, nhưng nhìn chung tác động của các yếu tố nguy cơ đều đưa đến kích hoạt các tế bào hình sao, gây xơ hóa nhu mô tụy. Sỏi nhu mô tụy là do sự kết tinh các thành phần protein và muối canxi trong dịch tụy ở các ống tụy nhánh, hiện tượng xơ hóa gây giãn và tắc các ống tụy chứa sỏi cùng với sự xơ hóa tổ chức xung quanh các ống tụy nhánh đưa đến sự tách rời ống tụy nhánh ra khỏi hệ thống ống tụy tạo nên hình ảnh sỏi ống tụy nhánh nằm giữa nhu mô tụy [76], [104].

Cơ chế gây đau: Đau là triệu chứng thường gặp ở các bệnh nhân viêm tụy mạn, khi điều trị viêm tụy mạn thì điều trị đau luôn được đặt ra. Triệu chứng đau trong viêm tụy mạn được đề cập với nhiều giả thuyết do gia tăng áp lực trong ống tụy chính và ống tụy phụ, sỏi ống tụy... tuy nhiên vẫn chưa có kết luận cuối cùng cho cơ chế gây đau trong bệnh lý viêm tụy mạn. Những nghiên cứu gần đây sử dụng thiết bị đánh giá sự biến đổi của các sợi thần kinh trên bệnh nhân viêm tụy mạn cho thấy có sự thay đổi về mặt mô học liên quan với triệu chứng đau. Các mô thần kinh ở các mô bị viêm mạn gia tăng số lượng, dày lên và thay đổi cấu trúc của bao thần kinh tạo thành hàng rào giữa mô thần kinh và các mô bị viêm. Sự thâm nhiễm của các tế bào lympho làm thay đổi cấu trúc của bao thần kinh gây nên tình trạng viêm dây thần kinh. Thêm vào đó có sự gia tăng nhạy cảm của dẫn truyền thần kinh được phát hiện trên các bệnh nhân viêm tụy mạn. Ngoài ra các nghiên cứu về sinh học phân tử cho thấy sự gia tăng protein 43 trong các mô tụy viêm mạn so với mô tụy bình thường [89].

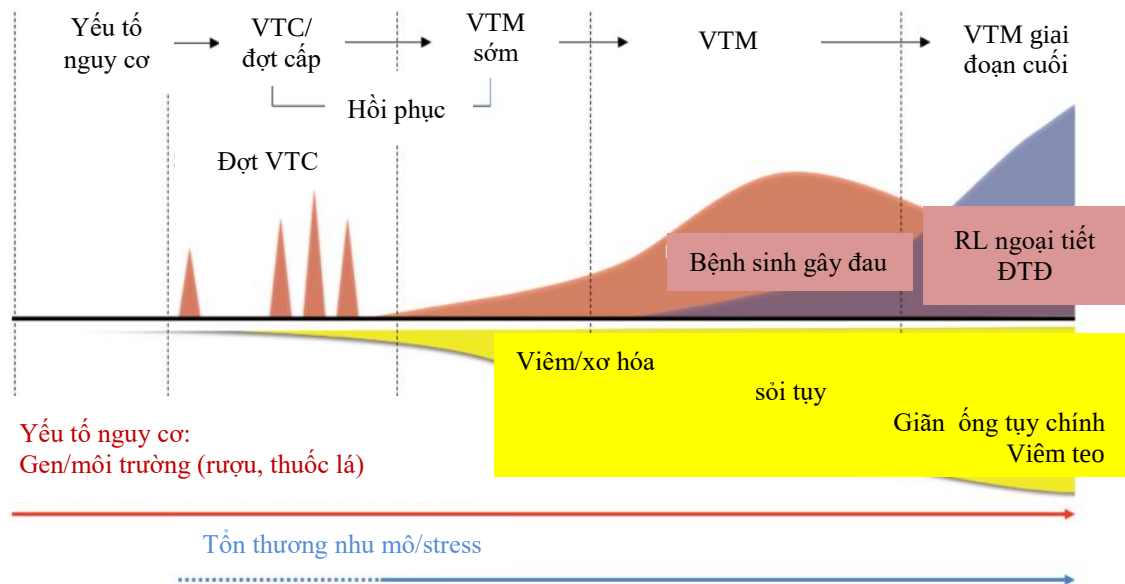


Hình 1.2. Cơ chế bệnh sinh viêm tụy mạn

(Nguồn: Schneider A., *Best practice Res Clinical Gastroenterology*, 2002) [112]

Theo định nghĩa mới về viêm tụy mạn, bệnh diễn tiến qua 5 giai đoạn. Ban đầu do tác động của các yếu tố nguy cơ lên tuyến tụy, sự tác động của yếu tố nguy cơ gây nên tình trạng viêm cấp hoặc viêm tụy cấp tái diễn đưa đến viêm mạn và diễn tiến đến viêm tụy mạn giai đoạn sớm. Theo mô hình

này (hình 1.3) viêm tụy mạn giai đoạn sớm có khả năng hồi phục và cải thiện về mô học, nếu các yếu tố nguy cơ vẫn tác động liên tục và kéo dài đưa đến các biến đổi về miễn dịch, tổn thương tế bào tuyến tụy, thay đổi tế bào biểu mô ống tụy, rối loạn chức năng nội ngoại tiết, biểu hiện đau bụng trên lâm sàng là đặc trưng của giai đoạn viêm tụy mạn. Viêm tụy mạn giai đoạn muộn với đặc điểm xơ hóa lan tỏa, viêm teo, rối loạn chức năng nội ngoại tiết và triệu chứng đau bụng dai dẳng. Trong đó viêm tụy mạn giai đoạn sớm là giai đoạn bản lề trong diễn tiến đến viêm tụy mạn, đây là giai đoạn rất quan trọng nếu bệnh nhân được chẩn đoán sớm, hạn chế các yếu tố nguy cơ thì có khả năng hồi phục.



Hình 1.3. Diễn tiến viêm tụy mạn

(Nguồn: Shimosegawa T, *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2019) [117]

1.3. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM TỤY MẠN

1.3.1. Triệu chứng lâm sàng

Bệnh lý viêm tụy mạn giai đoạn sớm có triệu chứng lâm sàng khá nghèo nàn và không đặc hiệu. Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất của viêm tụy mạn là đau bụng. Đau bụng là triệu chứng chính ở bệnh nhân viêm tụy mạn, khoảng 80 - 90% bệnh nhân viêm tụy mạn có triệu chứng đau bụng. Tính chất của triệu chứng đau bụng trong viêm tụy mạn được mô tả với đau thượng vị,

lan ra sau lưng, đau liên tục và rất khó điều trị, đau thường liên quan đến bữa ăn kèm nôn, buồn nôn. Tuy nhiên có khoảng 20 - 45% bệnh nhân có biểu hiện rối loạn chức năng nội và ngoại tiết của tuyến tụy nhưng không xuất hiện triệu chứng đau bụng. Các rối loạn chức năng nội ngoại tiết của tuyến tụy đưa đến rối loạn hấp thu đường máu, lipid, protein, các khoáng chất nhưng ở giai đoạn sớm của bệnh thì rất khó phát hiện trên thực hành lâm sàng. Đến giai đoạn muộn, bệnh nhân mới biểu hiện triệu chứng sụt cân, đi cầu phân mỡ thường là đi chảy, có váng mỡ và không tiêu hết thức ăn gọi là phân sống, từ đó gây ra hội chứng kém hấp thu [8], [23].

1.3.2. Các xét nghiệm sinh hóa

1.3.2.1. Xét nghiệm amylase/lipase huyết thanh

Trong viêm tụy cấp và đợt cấp viêm tụy mạn thì nồng độ amylase, lipase luôn gia tăng khoảng 3 lần so với giới hạn trên bình thường, nồng độ lipase có giá trị hơn so với amylase trong chẩn đoán và đánh giá mức độ nặng của bệnh. Trong các trường hợp viêm tụy mạn giai đoạn muộn nhu mô tụy bị phá hủy thay thế bằng mô xơ hóa đưa đến giảm quá trình tổng hợp và tiết enzyme tụy, các nghiên cứu cho thấy nồng độ lipase giảm 50% trong các trường hợp viêm tụy mạn [69], [79]. Các nghiên cứu bước đầu của nhóm tác giả Hàn Quốc đề xuất men amylase, lipase có nồng độ thấp có giá trị trong chẩn đoán viêm tụy mạn [78], [96].

1.3.2.2. Đánh giá chức năng tụy nội tiết

Tụy là tuyến nội tiết quan trọng có vai trò điều hòa nồng độ glucose máu, các hormone chủ yếu được tiết ra từ tụy bao gồm insulin, glucagon, polypeptide tụy và somatostatin. Đặc điểm của viêm tụy mạn là thương tổn tụy không hồi phục đưa đến rối loạn chức năng tụy nội tiết với biểu hiện thường gặp là đái tháo đường. Hiện nay các số liệu công bố về đái tháo đường trên nền viêm tụy mạn (typ 3c) chưa rõ ràng, tại Hoa Kỳ tỷ lệ này chiếm 9,2

% trên tổng số bệnh nhân đái tháo đường và khoảng 80% bệnh nhân đái tháo đường typ 3c có bệnh nền là viêm tụy mạn [55]. Các yếu tố nguy cơ của đái tháo đường trên bệnh nhân viêm tụy mạn gia tăng theo thời gian mắc bệnh và tình trạng tổn thương tuyến tụy, đặc biệt đối với nhóm bệnh nhân có vôi hóa sớm và nhóm có phẫu thuật phần đuôi tụy. Phần lớn nguyên nhân của viêm tụy mạn là rượu và tỷ lệ đái tháo đường xuất hiện khoảng từ 50% đến 83% sau thời gian sử dụng rượu từ 10 - 25 năm. Đối với bệnh lý tụy có nguyên nhân di truyền thời gian xuất hiện đái tháo đường trung bình sau 10 năm vì vậy bệnh nhân xuất hiện đái tháo đường thường gặp ở độ tuổi trung niên khoảng 50 tuổi [52]. Nghiên cứu của Olesen trên 1117 bệnh nhân viêm tụy mạn có 40,9% có đái tháo đường, có sự khác biệt về tiền sử uống rượu, vôi hóa tụy giữa nhóm đái tháo đường và không đái tháo đường. Tỷ lệ đái tháo đường ở những bệnh nhân viêm tụy mạn tùy thuộc vào nguyên nhân, yếu tố nguy cơ và thời gian phát hiện bệnh [97].

1.3.2.3. Đánh giá chức năng tụy ngoại tiết

Các xét nghiệm chức năng chẩn đoán bệnh lý viêm tụy mạn được chia thành 2 nhóm xét nghiệm trực tiếp và không trực tiếp (xâm nhập và không xâm nhập).

Các xét nghiệm trực tiếp bao gồm test kích thích tiết dịch tụy của secretin, test có hỗ trợ của nội soi, cộng hưởng từ đường mật secretin.

Các xét nghiệm gián tiếp bao gồm test phân, test thở.

Mỗi phương pháp xét nghiệm đều có ưu và nhược điểm nhất định. Xét nghiệm trực tiếp là các thăm dò xâm nhập, giá thành đắt và không được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Xét nghiệm gián tiếp chủ yếu dựa vào việc đánh giá khả năng hấp thu hoặc định lượng nồng độ enzyme trong phân, có phần dễ thực hiện hơn so với xét nghiệm trực tiếp [45].

Bảng 1.2. Ưu và nhược điểm của các xét nghiệm đánh giá rối loạn chức năng ngoại tiết

Xét nghiệm	Ưu điểm	Nhược điểm
Lấy dịch tụy trực tiếp (Test kích thích tiết dịch tụy của secretin/erulein)	Độ nhạy cao	Xâm nhập, chỉ thực hiện ở các trung tâm lớn
Định lượng mỡ trong phân	Tiêu chuẩn vàng, sử dụng liệu pháp enzyme thay thế	Chế độ ăn nghiêm ngặt, khó khăn khi lấy mẫu bệnh phẩm.
Đánh giá elastase 1	Dễ thực hiện, không cần phải ngưng liệu pháp enzyme thay thế	Độ nhạy thấp với những trường hợp rối loạn chức năng ngoại tiết mức độ vừa, không có điểm cắt rõ ràng để chẩn đoán
Định lượng acid steatocrit	Tương tự với xét nghiệm định lượng mỡ trong phân	Thiếu chuẩn hóa, ảnh hưởng bởi chế độ ăn nhiều mỡ
Test thở ^{13}C -triglyceride	Độ nhạy cao trong rối loạn chức năng ngoại tiết mức độ nhẹ và vừa.	Chỉ thực hiện ở các trung tâm lớn, dương tính giả trong các trường hợp không có rối loạn hấp thu mỡ

(Nguồn: Sperti C, *World Journal of Gastroenterology*, 2017) [121].

1.3.3. Các thăm dò chẩn đoán hình ảnh

1.3.3.1. Chụp X quang bụng

Chụp phim bụng là phương pháp đầu tiên trong thăm dò viêm tụy mạn/sỏi tụy, hình ảnh sỏi tụy trên phim X quang bụng là hình ảnh cản quang nằm rải rác nhu mô tụy hoặc tập trung thành đám hay toàn bộ tụy. Sỏi tụy trong viêm tụy mạn là tiêu chuẩn chẩn đoán rất quan trọng nhưng thường chỉ xuất hiện ở giai đoạn muộn của bệnh, vì vậy X quang bụng có độ nhạy rất thấp trong chẩn đoán viêm tụy mạn [72].

Theo nghiên cứu trong nước của tác giả Hà Văn Quyết trên 68 trường hợp có 36 bệnh nhân sỏi tụy, các trường hợp này đều được chụp X quang bụng không chuẩn bị, kết quả phát hiện sỏi tụy trên phim là 28 trường hợp chiếm 77,7% [9].

1.3.3.2. Siêu âm qua thành bụng

Siêu âm qua thành bụng là lựa chọn đầu tiên trong thăm khám hình ảnh bệnh lý tụy với ưu điểm không xâm nhập, giá thành thấp, tránh được tác dụng của tia X lên bệnh nhân nên có thể thực hiện nhiều lần. Sỏi tụy là dấu hiệu đặc trưng cho VTM, được hình thành từ những nút nhầy protein trong lòng ống tuyến. Với những vi hạt vôi hóa thì khó nhận diện được trên hình ảnh siêu âm, khi sỏi lớn cho hình ảnh những nốt tăng hồi âm có kèm bóng phía sau, sỏi có thể phân bố rải rác hoặc tạo thành khối lớn, dấu hiệu siêu âm điển hình là những nốt tăng hồi âm kèm bóng lưng [10]. Vai trò của siêu âm qua thành bụng trong chẩn đoán bệnh lý viêm tụy mạn luôn được xem trọng, độ nhạy và độ đặc hiệu của kỹ thuật này dao động tùy theo nghiên cứu khoảng 60-81% và 70-97%. Tuy vậy siêu âm qua thành bụng chỉ có giá trị trong viêm tụy mạn giai đoạn muộn còn giai đoạn sớm thì rất ít có giá trị [30], [69].

1.3.3.3. Cắt lớp vi tính

Cắt lớp vi tính là tiến bộ quan trọng của ngành chẩn đoán hình ảnh, vào năm 1972 G.N. Hounsfield giới thiệu máy chụp cắt lớp vi tính cho thấy khả

năng khảo sát trong lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh. Nguyên lý tạo hình của máy chụp cắt lớp vi tính dựa trên nguyên lý cơ bản tia X có tính chất đâm xuyên qua vật chất và cơ thể, sau khi xuyên qua cơ thể, cường độ tia X bị suy giảm, sự suy giảm nhiều hay ít tùy thuộc vào bản chất của vật và mô cơ thể [7].

Các dấu hiệu viêm tụy mạn trên cắt lớp vi tính gồm giãn ống tụy chính, sỏi tụy và viêm teo nhu mô tụy. Cắt lớp vi tính rất có giá trị trong chẩn đoán các biến chứng của viêm tụy mạn: nang giả tụy, huyết khối tĩnh mạch và ung thư tụy [106].

Sỏi tụy là dấu hiệu để chẩn đoán viêm tụy mạn. Sỏi tụy thường có kích thước và hình dạng khác nhau, mức độ sỏi thường có mối liên quan với thời gian mắc bệnh, thường xuất hiện sớm ở những bệnh nhân viêm tụy mạn do rượu và viêm tụy có tính chất di truyền. Trên phim cắt lớp vi tính VTM được đặc trưng bởi giảm tỷ trọng ở trung tâm và tăng tỷ trọng ngoại biên, sỏi thường xếp theo chiều dọc của ống tụy chính và gây nên giãn ống tụy. Tuy nhiên, sỏi có kích thước nhỏ thì chụp cắt lớp vi tính không phát hiện được do hiệu ứng thể tích từng phần và sự tương đồng về tỷ trọng với nhu mô tụy [106].

Teo tuyến tụy thường gặp ở giai đoạn muộn viêm tụy mạn. Trên cắt lớp vi tính kích thước tụy giảm, bờ tụy không rõ, đôi khi tụy chỉ còn bao xơ bao quanh ống tụy nhưng một số trường hợp tăng kích thước tuyến tụy.

Giãn ống tụy chính: khi kích thước ống tụy lớn hơn 3,5 mm hoặc đường kính ống tụy chính trên vị trí tắc nghẽn lớn hơn dưới vị trí tắc nghẽn với hình ảnh đặc trưng hẹp giãn không đều ống tụy [114], [126].

Nang giả tụy có đặc điểm là vùng giảm đậm độ, có bờ nằm rõ trong nhu mô tụy [7]

Hiện nay chẩn đoán viêm tụy mạn trên cắt lớp vi tính vẫn dựa vào phân loại Cambridge. Phân loại này bao gồm 5 mức độ từ Cambridge 0 đến Cambridge 4, trong đó Cambridge 3 và 4 được xếp vào nhóm được chẩn đoán viêm tụy mạn trên cắt lớp vi tính [106].



Hình 1.4. Tổn thương tụy trên cắt lớp vi tính

A. Sỏi tụy. B. Tụy teo nhỏ và nang tụy kích thước nhỏ. C - E. Ống tụy chính giãn, thành ống tụy chính không đều. D. Nang giả tụy. F. Sỏi ống tụy trên bệnh nhân u đầu tụy.

(Nguồn: Kamat R., *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 2019) [72]

❖ Giá trị của cắt lớp vi tính trong chẩn đoán viêm tụy mạn.

Cắt lớp vi tính có độ nhạy chẩn đoán viêm tụy mạn ở giai đoạn muộn dao động 60-95% nhưng chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm rất khó khăn [36]. Theo khuyến cáo của Trường môn Tiêu hóa Hoa Kỳ thì cắt lớp vi tính là thăm dò hình ảnh đầu tiên được khuyến cáo [49]. Khi so sánh với cộng hưởng từ thì thăm dò này có độ nhạy cao hơn cắt lớp vi tính đặc biệt trong viêm tụy mạn giai đoạn sớm nhưng cắt lớp vi tính vẫn là lựa chọn đầu tiên trong đánh giá nhu mô và sỏi ống tụy [126]. Giãn ống tụy chính và viêm teo nhu mô tụy có độ đặc hiệu thấp hơn sỏi tụy trong chẩn đoán viêm tụy mạn, vì những bệnh nhân lớn tuổi cũng có tình trạng giãn sinh lý ống tụy chính và teo nhu mô tụy [30]. Theo nghiên cứu của Kamat tỷ lệ giãn ống tụy chiếm 68%, viêm teo nhu mô tụy 54%, sỏi ống tụy/sỏi nhu mô 50%, thâm nhiễm mỡ quanh tụy 16%

trong các trường hợp viêm tụy mạn [72]. Theo nghiên cứu của Issa trên 3460 bệnh nhân thì cắt lớp vi tính có độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 91% trong chẩn đoán viêm tụy mạn [63]. Một nghiên cứu sử dụng cắt lớp vi tính trong chẩn đoán VTM cho thấy phì đại đầu tụy chiếm 59%, nang giả tụy chiếm 55%, sỏi tụy chiếm 75%, thâm nhiễm mỡ quanh tụy chiếm 68% [64]. Tuy vậy, cắt lớp vi tính chỉ có giá trị trong chẩn đoán các biến đổi của ống tụy và nhu mô tụy ở giai đoạn muộn còn giai đoạn sớm thì cắt lớp vi tính rất ít có giá trị [30]. Theo Hội Tụy Hoa kỳ, cắt lớp vi tính có giá trị trong chẩn đoán viêm tụy mạn ở giai đoạn muộn nhưng hạn chế trong chẩn đoán viêm tụy mạn ở giai đoạn sớm (khuyến cáo mức độ vừa/mức độ bằng chứng vừa), trong chẩn đoán các biến chứng của viêm tụy mạn (mức độ khuyến cáo mạnh/mức độ bằng chứng vừa) [33].

1.3.3.4. Cộng hưởng từ

Cộng hưởng từ là phương tiện thăm dò hình ảnh hiện đại, không xâm lấn, không cần dùng thuốc cản quang nhưng vẫn có được hình ảnh tốt của hệ thống đường mật tụy. Tín hiệu cộng hưởng từ được tạo nên dựa vào sự tương tác giữa các proton của hạt nhân hydro (gọi tắt là proton) trong cơ thể với từ trường Bo của máy và với sóng radio (sóng RF) do máy cộng hưởng từ phát ra [14]. Một số nghiên cứu cho thấy cộng hưởng từ có giá trị hơn so với cắt lớp vi tính và siêu âm qua thành bụng trong chẩn đoán viêm tụy mạn. Cộng hưởng từ đánh giá được tình trạng viêm teo nhu mô tụy, giãn ống tụy và các thay đổi ống tụy và nhu mô tụy sau khi có tiêm secretin. Một báo cáo của nhóm tác giả Sainani, tổng hợp trên 93 nghiên cứu đánh giá vai trò của cộng hưởng từ trong chẩn đoán viêm tụy mạn có so sánh với thăm dò chức năng tụy qua nội soi (endoscopic pancreatic function test - ePFT), dựa trên các tiêu chí chẩn đoán (1) nhu mô tụy: viêm teo, giảm hoặc mất các thùy của tuyến tụy, giảm tín hiệu ở thì T1, nang giả tụy, không đồng nhất nhu mô, chậm thời gian tương phản ở nhu mô (2) ống tụy không đều, hẹp hoặc bị tắc nghẽn, giãn

ống tụy, sỏi ống tụy, ống tụy nhánh giãn hơn 3 mm, ống tụy chính đầy sau tiêm secretin, tá tràng đầy sau tiêm secretin, cho thấy với hơn 6 yếu tố trên có độ nhạy chẩn đoán là 64% nhưng độ đặc hiệu lên đến 94% [107].

1.3.3.5. *Chụp mật tụy ngược dòng qua nội soi*

Chụp mật tụy ngược dòng qua nội soi là kỹ thuật sử dụng ống nội soi tá tràng nhìn nghiêng tiếp cận bóng Vater sau đó đưa các dụng cụ nhỏ để bơm thuốc cản quang vào ống tụy nhằm đánh giá hệ thống ống tụy, điều trị sỏi tụy, nong ống tụy, đặt stent trong các trường hợp hẹp ống tụy [15]. Chụp mật tụy ngược dòng qua nội soi là kỹ thuật xâm nhập nên đang dần được thay thế bởi các phương pháp chẩn đoán ít xâm nhập hoặc không xâm nhập như EUS, MRI, CT...phân loại Cambridge chia viêm tụy mạn thành 5 giai đoạn dựa trên hình ảnh các ống tụy ghi nhận được trên nội soi mật tụy ngược dòng [35]. Tác giả Clark nghiên cứu trên 29318 bệnh nhân viêm tụy mạn, tiến hành nội soi mật tụy ngược dòng, đi đến kết luận rằng nội soi mật tụy ngược dòng là phương pháp quan trọng trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý viêm tụy mạn. Nhưng hiện nay nội soi mật tụy ngược dòng thường được áp dụng trong điều trị các trường hợp viêm tụy mạn liên quan đến biến chứng sỏi tụy, vàng da tắc mật, hẹp ống tụy chính, đau bụng mạn tính với mục đích can thiệp cắt cơ vòng tụy, lấy sỏi tụy, đặt stent tụy, nong ống tụy...[32].

1.3.4. **Biến chứng viêm tụy mạn**

Bệnh lý viêm tụy mạn có rất nhiều biến chứng liên quan đến giải phẫu và chức năng của tuyến tụy. Tỷ lệ các biến chứng của bệnh lý viêm tụy mạn được mô tả ở bảng sau:

Bảng 1.3. Các biến chứng của viêm tụy mạn.

Stt	Các biến chứng	Tần suất (%)
1	Loãng xương	65
2	Đái tháo đường	> 40
3	Sụt cân	> 40
4	Nang giả tụy	25 - 30
5	Ung thư tụy	15 - 40
6	Rối loạn hấp thu và tiêu chảy	10 - 15
7	Hẹp đường mật, tá tràng hoặc môn vị	5 - 10
8	Huyết khối tĩnh mạch lách hoặc tĩnh mạch cửa	< 1

(Nguồn: Barry K, Amercian Family Physician, 2018) [26]

1.3.5. Điều trị viêm tụy mạn

Điều trị viêm tụy mạn dựa vào nội khoa, nội soi và ngoại khoa, trong đó điều trị nội khoa với mục đích làm giảm các triệu chứng và ngăn chặn sự xuất hiện các biến chứng của bệnh. Các thủ thuật nội soi can thiệp giúp làm giảm áp lực của ống tụy, dẫn lưu nang giả tụy giải quyết tắc nghẽn đường mật và các bệnh lý khác.

1.3.5.1. Điều trị nội khoa

Điều trị thuốc đối với những bệnh nhân viêm tụy mạn với mục đích giảm các triệu chứng và ngăn chặn sự xuất hiện các biến chứng của bệnh. Những nguyên tắc cần phải thực hiện khi tiếp cận điều trị bệnh nhân viêm tụy mạn: ngưng sử dụng rượu và thuốc lá, phát hiện các nguyên nhân gây nên triệu chứng đau bụng và làm giảm triệu chứng đau cho bệnh nhân, điều trị các rối loạn chức năng ngoại tiết của bệnh nhân, phát hiện và điều trị sớm các rối loạn chức năng nội tiết trước khi xuất hiện biến chứng, chế độ ăn hợp lý, theo

đổi và phát hiện ung thư tụy, nhất là trong những trường hợp viêm tụy không rõ nguyên nhân [8].

1.3.5.2. Nội soi can thiệp

Can thiệp nội soi giúp giải quyết tắc nghẽn, giảm áp lực trong ống tụy, và điều trị đau. Nội soi can thiệp trong viêm tụy mạn gồm có: lấy sỏi ống tụy chính qua nội soi mật tụy ngược dòng, dẫn lưu ống tụy chính do hẹp hay hẹp đường mật, giảm đau bằng phong bế đám rối thần kinh tạng dưới siêu âm nội soi khi điều trị nội khoa không đáp ứng.

1.3.5.3. Điều trị ngoại khoa

Nguyên tắc của điều trị ngoại khoa viêm tụy mạn khi điều trị đau bằng nội khoa và can thiệp nội soi không đáp ứng, điều trị các biến chứng của viêm tụy mạn, sau điều trị thủ thuật thất bại và các trường hợp nghi ngờ ung thư tụy trên nền viêm tụy mạn. Chỉ định ngoại khoa, lựa chọn phương pháp phẫu thuật phải được cân nhắc dựa trên tình trạng của bệnh nhân, đạt hiệu quả giảm đau lâu dài, giải quyết được biến chứng của viêm tụy mạn, bảo tồn chức năng tụy...[8].

1.4. VAI TRÒ SIÊU ÂM NỘI SOI TRONG CHẨN ĐOÁN VIÊM TỤY MẠN

1.4.1. Lịch sử hình thành siêu âm nội soi

Siêu âm nội soi là sự kết hợp giữa đầu dò có kích thước nhỏ (kích thước khoảng từ 9 - 13mm) tần số cao gắn vào đầu của ống nội soi. Khi nói đến lịch sử phát triển của siêu âm nội soi cần phải nhắc đến lịch sử phát triển của siêu âm. Siêu âm đầu tiên được nghiên cứu vào năm 1740, đến năm 1916 được áp dụng trong ngành hàng hải và đến năm 1941 được sử dụng trong chẩn đoán y khoa. Với sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật siêu âm nội soi bắt đầu được nghiên cứu trong chẩn đoán y khoa để khắc phục các hạn chế của siêu âm qua thành bụng.

Năm 1976, tác giả Lutz và Rosch sử dụng đầu dò nhỏ đưa qua kênh sinh thiết của ống soi dạ dày fiber. Năm 1979, tác giả DiMagno tiến hành nghiên

cứ thử nghiệm đầu tiên trên động vật (chó) và công bố trên tạp chí Lancet vào năm 1980. Nghiên cứu này cho thấy hình ảnh của tim, các mạch máu lớn, lách, thận, tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch gan, túi mật, lớp niêm mạc dạ dày, tuy nhiên ống siêu âm nội soi không đưa đến được tá tràng. Năm 1980 tác giả Classen đã công bố các nghiên cứu đầu tiên khi thực hiện siêu âm nội soi trên người tại Hội nghị nội soi quốc tế. Vào năm 1982, tác giả DiMagno công bố thêm các số liệu thực hiện siêu âm nội soi trên người. Từ đó, các nghiên cứu áp dụng siêu âm nội soi tiếp tục được phát triển như siêu âm nội soi đàn hồi mô, siêu âm nội soi tương phản, siêu âm nội soi chọc hút qua kim nhỏ cũng như các thủ thuật can thiệp khác...[39], [40].

1.4.2. Các loại đầu dò siêu âm nội soi

Đầu dò siêu âm nội soi có nhiều loại nhưng có 3 dạng chính: đầu dò quét ngang, đầu dò quét dọc và đầu dò mini. Tùy thuộc vào cấu tạo của hệ thống siêu âm nội soi có thể tích hợp đầu dò Doppler, đàn hồi mô...để nâng cao chất lượng chẩn đoán bệnh.

Cấu tạo của hệ thống siêu âm nội soi về cơ bản gồm có:

- Đầu dò siêu âm gắn vào đầu của ống nội soi tiêu hóa
- Ống nội soi tiêu hóa
- Hệ thống xử lý nội soi tiêu hóa
- Hệ thống xử lý siêu âm
- Màn hình siêu âm nội soi
- Hệ thống máy vi tính lưu trữ hình ảnh [17]

1.4.2.1. Cấu tạo cơ bản của ống siêu âm nội soi

Hiện nay có nhiều loại ống siêu âm nội soi khác nhau nhưng về nguyên tắc chung cấu tạo đều tương tự nhau, là chip video được gắn vào đầu của ống nội soi.

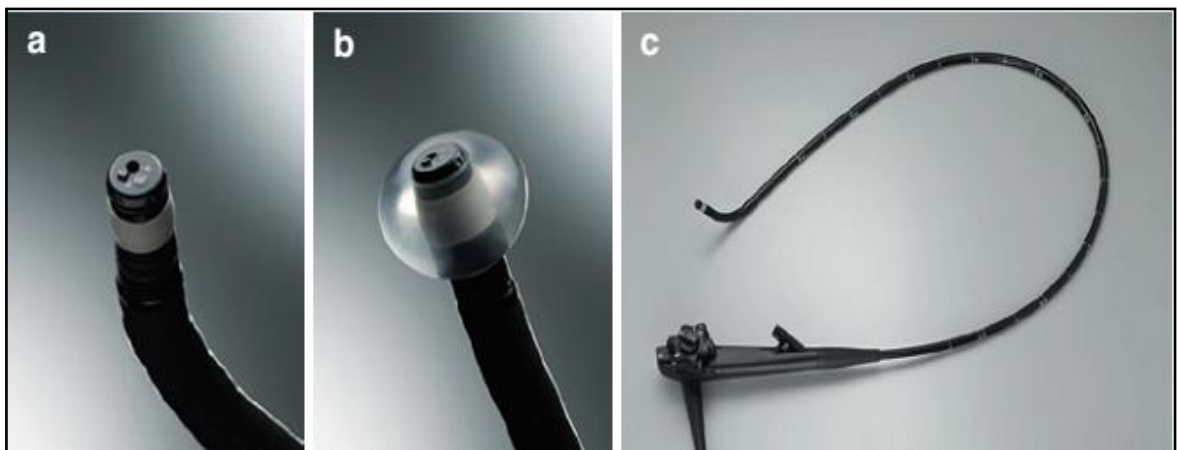
Dây siêu âm nội soi đầu tiên được cấu tạo với bộ xử lý được gắn ở tay cầm của dây soi và đầu dò vẫn được gắn vào đầu của ống soi, với cấu tạo này

tay cầm rất nặng, gây khó khăn khi tiến hành thủ thuật và tần số sóng chỉ giới hạn tối đa là 12MHz. Sau đó, phần xử lý hình ảnh siêu âm được tích hợp vào dây nguồn của ống nội soi và nối vào bộ xử lý nên ống siêu âm nội soi tinh giản hơn, tiện dụng cho người sử dụng, tần số sóng có thể dao động từ 5 MHz, 7,5 MHz, 12 MHz và 20MHz.

1.4.2.2. Các loại đầu dò siêu âm nội soi

Hiện nay có 3 loại đầu dò là đầu dò quét ngang, đầu dò quét dọc và đầu dò mini.

Đầu dò radial là đầu dò cơ bản của siêu âm nội soi. Ống siêu âm nội soi với đầu dò quét ngang có cấu tạo nội soi giống ống nội soi dạ dày nhìn thẳng, hình ảnh siêu âm được quét đầy đủ 360° và cho hình ảnh vuông góc với ống nội soi. Tần số dao động từ 5MHz - 12MHz.

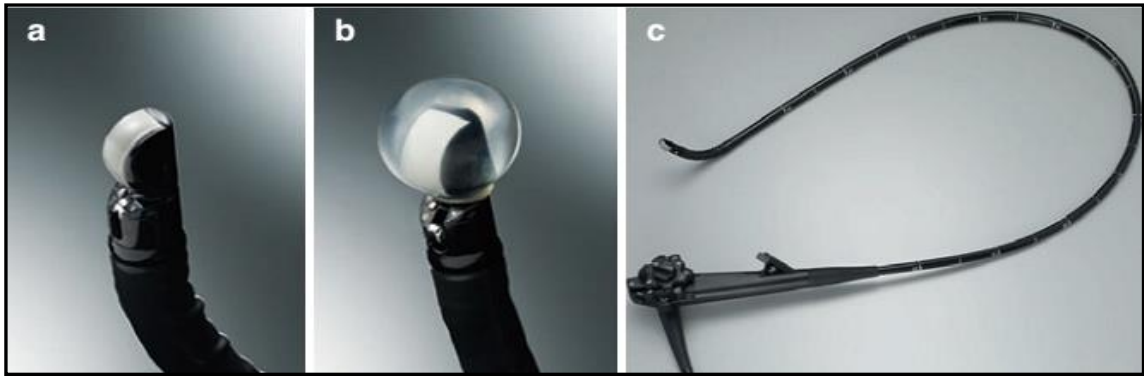


Hình 1.5. Ống siêu âm nội soi đầu dò quét ngang

(a) Đầu xa của ống siêu âm nội soi, (b) đầu xa ống siêu âm nội soi sau khi bơm bóng lên, (c) ống siêu âm nội soi.

(Nguồn: Akahoshi K., *Practical Handbook of Endoscopic ultrasonography*, 2012) [17]

Đầu dò linear là đầu dò cho hình ảnh siêu âm song song với ống nội soi. Tần số dao động từ 5MHz - 12MHz, với đầu dò linear cho phép sử dụng kim sinh thiết để lấy mẫu cũng như can thiệp.



Hình 1.6. Ống siêu âm nội soi đầu dò quét dọc

(a) Đầu xa của ống siêu âm nội soi, (b) đầu xa ống siêu âm nội soi sau khi bơm bóng lên, (c) ống siêu âm nội soi.

(Nguồn: Akahoshi K., *Practical Handbook of Endoscopic ultrasonography*, 2012) [17]

Đầu dò mini là đầu dò có kích thước nhỏ đưa qua được kênh sinh thiết của ống nội soi thường quy. Đầu dò mini với tần số từ 12 đến 25MHz cho phép khảo sát phần nông, tiếp xúc gần với tổn thương và độ ly giải cao. Với tần số cao nên đầu dò mini chủ yếu áp dụng trong đánh giá các tổn thương tại các lớp niêm mạc ống tiêu hóa hoặc trong các trường hợp hẹp không đưa ống nội soi qua được [17].

1.4.3. Vai trò của siêu âm nội soi trong chẩn đoán viêm tụy mạn

Siêu âm nội soi với thể mạnh có thể đánh giá chính xác các tổn thương ở nhu mô, ống tụy chính và ống tụy nhánh nên đã trở thành phương tiện chẩn đoán không thể thiếu khi đánh giá bệnh lý viêm tụy mạn.

Hiện nay chẩn đoán viêm tụy mạn trên siêu âm nội soi dựa vào 2 tiêu chuẩn: tiêu chuẩn thông thường và tiêu chuẩn Rosemont.

• Tiêu chuẩn thông thường

Tổn thương ở nhu mô tụy gồm có:

- Nốt tăng âm
- Dải tăng âm
- Tổn thương dạng tổ ong,
- Vôi hóa có bóng lưng
- Nang tụy

Tổn thương tại ống tụy gồm có:

Giãn ống tụy chính

Thành của ống tụy chính không đều

Tăng âm thành ống tụy chính

Thấy được ống tụy nhánh.

Chẩn đoán viêm tụy mạn tùy thuộc vào số lượng tổn thương để chẩn đoán, các nghiên cứu khuyến cáo chẩn đoán viêm tụy mạn khi có ít nhất 5 tổn thương trở lên. Tiêu chuẩn thông thường có ưu điểm dễ nhớ, thuận tiện trong thực hành lâm sàng nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu của tùy thuộc vào điểm cắt chọn số lượng tổn thương để chẩn đoán viêm tụy mạn [43].

Hội nghị quốc tế tại Rosemont, bang Illinois (Hoa Kỳ) vào tháng 4 năm 2007 gồm 32 chuyên gia đầu ngành về siêu âm nội soi trên thế giới đồng thuận đưa ra các tiêu chí chẩn đoán viêm tụy mạn dựa trên siêu âm nội soi và Hội Nội soi Tiêu hóa Hoa kỳ đã chấp thuận, sau đó vào năm 2009 tiêu chuẩn Rosemont được công bố [31]. Tiêu chuẩn Rosemont có tính cập nhật và độ chính xác cao trong chẩn đoán viêm tụy mạn. Tiêu chuẩn đã chia thành nhóm tiêu chí chính, tiêu chí phụ cũng như xác định chẩn đoán viêm tụy mạn, nghi ngờ viêm tụy mạn trên siêu âm nội soi [31].

- **Tiêu chuẩn Rosemont**

- Tiêu chí chính A

Nhu mô tụy: nốt tăng âm có kích thước ≥ 2 mm kèm bóng lưng.

Ống tụy: sỏi ống tụy chính

- Tiêu chí chính B

Nhu mô tụy: tổn thương nhiều thùy dạng tổ ong (nhiều thùy nhỏ cạnh nhau có kích thước ≥ 5 mm giới hạn rõ, được phân chia bởi các vách, thường khu trú ở vùng thân và đuôi tụy).

- Tiêu chí phụ

Nhu mô tụy:

Nang tụy: tổn thương trống âm hình tròn hoặc elip có đường kính ≥ 2 mm.

Dải tăng âm: các dải tăng âm có chiều dài ≥ 3 mm và phải có ít nhất có 3 dải mới có giá trị chẩn đoán.

Nốt tăng âm không có bóng lưng.

Tổn thương không phải dạng tổ ong: các thùy nhỏ này không nằm gần nhau

Ống tụy:

Giãn ống tụy chính: khi kích thước ống tụy chính giãn ở thân tụy $\geq 3,5$ mm hoặc $\geq 1,5$ mm ở vùng đuôi tụy.

Tổn thương không đều thành ống tụy chính: tổn thương này thường được đánh giá ở vùng thân và đuôi tụy.

Giãn ống tụy nhánh: các tổn thương hình ống có đường kính ≥ 1 mm và phải có ít nhất 3 tổn thương được phát hiện.

Tổn thương tăng âm thành ống tụy: tổn thương tăng âm chiếm $> 50\%$ thành ống tụy.

Chẩn đoán viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont.

- Chẩn đoán chắc chắn viêm tụy mạn gồm có:

- (1) Một tiêu chí chính A cộng với ≥ 3 tiêu chí phụ.
- (2) Một tiêu chí chính A cộng với tiêu chí chính B.
- (3) Hai tiêu chí chính A.

- Nghi ngờ viêm tụy mạn:

- (1) Một tiêu chí chính A cộng với < 3 tiêu chí phụ.
- (2) Một tiêu chí chính B cộng với ≥ 3 tiêu chí phụ.
- (3) Nhiều hơn hoặc bằng 5 tiêu chí phụ.

- Chưa nghĩ đến viêm tụy mạn:

- (1) Từ 3 đến 4 tiêu chí phụ, không có tiêu chí chính.
- (2) Một tiêu chí chính B hoặc < 3 tiêu chí phụ.

- Bình thường:

(1) Nhỏ hơn hoặc có 2 tiêu chí phụ, không có tiêu chí chính [31], [104]

Các nghiên cứu về vai trò của siêu âm nội soi trong chẩn đoán các bệnh lý tụy nói chung và viêm tụy mạn nói riêng đã kết luận siêu âm nội soi là một kỹ thuật mới có giá trị cao trong khảo sát nhu mô tụy, ống tụy và theo dõi các biến chứng của viêm tụy mạn [124], [141]. Chẩn đoán viêm tụy mạn dựa trên siêu âm nội soi với tiêu chuẩn thông thường không phân biệt giá trị của các tiêu chí, nhưng mỗi tiêu chí trên siêu âm nội soi có giá trị chẩn đoán khác nhau, ví dụ như sỏi ống tụy chính có giá trị cao hơn hẳn nốt tăng âm không có bóng lưng ở nhu mô tụy. Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ xuất hiện của các tiêu chí để chẩn đoán viêm tụy mạn không tương tự nhau. Theo tác giả Irisawa các tiêu chí gợi ý chẩn đoán viêm tụy mạn như nốt tăng âm, giãn ống tụy nhánh, sỏi tụy, giãn ống tụy chính có giá trị chẩn đoán khác nhau, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$) [62]. Theo Wiersema (1993) khi so sánh độ phù hợp của 3 chuyên gia về siêu âm nội soi khi đánh giá độc lập các thành tố của viêm tụy mạn trên cùng một nhóm bệnh nhân cho thấy độ chính xác đạt 88% đối với nốt tăng âm, 94% đối với tổn thương dạng tổ ong, 83% đối với tăng âm thành ống tụy, và 94% thành của ống tụy không đều và tác giả này đã kết luận siêu âm nội soi có thể chẩn đoán chính xác viêm tụy mạn với độ chính xác 84% [137]. Vì vậy, tiêu chuẩn Rosemont có tính cập nhật và độ chính xác cao trong chẩn đoán viêm tụy mạn do chia thành tiêu chí chính và tiêu chí phụ để chẩn đoán viêm tụy mạn trên siêu âm nội soi.

❖ *Siêu âm nội soi và giải phẫu bệnh*

Giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán viêm tụy mạn, nhưng sinh thiết tụy để chẩn đoán mô bệnh học rất khó tiến hành trên thực hành lâm sàng vì tai biến của thủ thuật. Các nghiên cứu đã chứng minh sự tương quan khá chặt chẽ giữa các tiêu chí chẩn đoán viêm tụy mạn trên siêu âm nội soi và mô bệnh học [141]. Tác giả Albashir cho thấy được mối tương quan giữa siêu âm nội soi và giải phẫu bệnh trên những bệnh nhân được phẫu thuật, tác giả

sử dụng tiêu chuẩn thông thường với 4 tiêu chí để chẩn đoán viêm tụy mạn cho thấy siêu âm nội soi có độ nhạy 84% và độ đặc hiệu 100% khi so sánh với giải phẫu bệnh [18]. Tác giả Le Blant đã chứng minh có mối liên quan giữa siêu âm nội soi với mô bệnh học, những tiêu chí này là tổn thương dạng tổ ong, nốt tăng âm có bóng lưng, giãn ống tụy chính, bất thường ống tụy chính và giãn ống tụy nhánh [82].

- *So sánh với các phương tiện chẩn đoán khác*

- Siêu âm nội soi với các test chức năng tụy

Các xét nghiệm đánh giá chức năng tụy như secretin/cholecystokinin có độ nhạy, độ đặc hiệu cao lên đến 90% và có giá trị trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm. Tuy nhiên với phương pháp đánh giá chức năng tụy rất khó thực hiện và nhiều biến chứng, theo nghiên cứu trên 252 bệnh nhân được thực hiện siêu âm nội soi và test secretin trực tiếp lấy dịch tá tràng sau 15, 30 và 45 phút kết quả có 160 bệnh nhân (63,5%) bình thường trên siêu âm nội soi và xét nghiệm test secretin, 32 bệnh nhân (12,7%) bất thường trên cả siêu âm nội soi và test nghiệm test secretin, 60 bệnh nhân (23,8%) có kết quả trái ngược nhau. Những trường hợp bất thường trên siêu âm nội soi và bình thường trên test trực tiếp secretin có thể do viêm tụy mạn nhưng chức năng tụy chưa bị ảnh hưởng hoặc dương tính giả trên siêu âm nội soi. Ngược lại, những trường hợp bình thường trên siêu âm nội soi và bất thường test trực tiếp secretin nghĩ đến những trường hợp viêm tụy mạn giai đoạn sớm trước khi có biến đổi về cấu trúc hoặc dương tính giả của xét nghiệm test trực tiếp secretin [122].

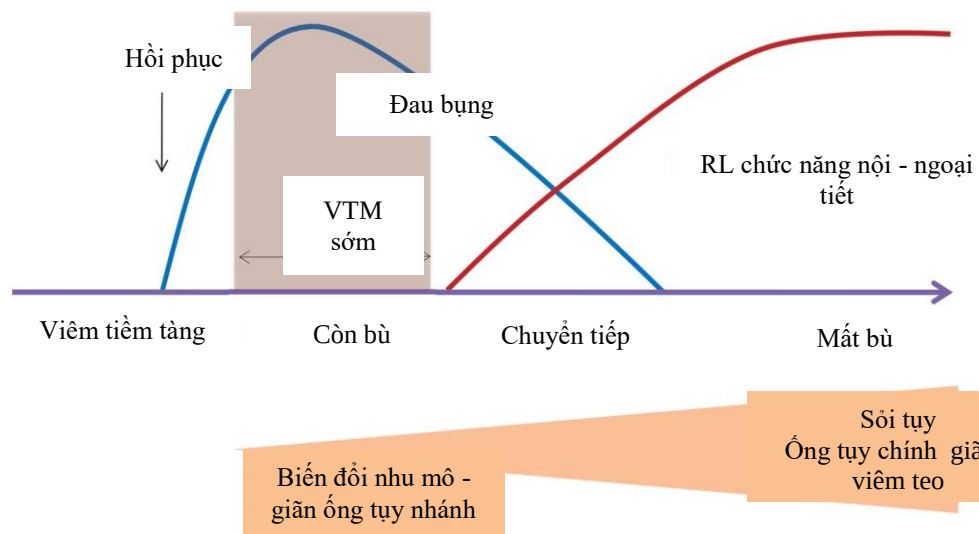
- Siêu âm nội soi với nội soi mật tụy ngược dòng và MRCP

Nội soi mật tụy ngược dòng được xem là phương pháp giúp chẩn đoán viêm tụy mạn, các bất thường như sỏi ống tụy, sỏi nhu mô được tìm thấy trên EUS có tỷ lệ tương đồng cao trên ERCP, tuy nhiên trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm thì ERCP không còn là phương pháp thích hợp còn siêu

âm nội soi có độ nhạy cao hơn. Nghiên cứu của Kahl trên 130 bệnh nhân nghi ngờ viêm tụy mạn, cho thấy có 38 trường hợp bình thường trên ERCP nhưng nghi ngờ trên EUS, tiếp tục theo dõi sau 18 tháng có 22 bệnh nhân được chẩn đoán viêm tụy mạn trên ERCP (68,8%) [71]. Cộng hưởng từ tương phản sau khi tiêm secretin và cộng hưởng từ đường mật là những phương pháp có độ chính xác cao trong chẩn đoán viêm tụy mạn, một nghiên cứu đối chiếu EUS với MRI/MRCP trong chẩn đoán viêm tụy mạn cho thấy 2 kỹ thuật này có độ nhạy và độ đặc hiệu tương đương nhau [100].

1.5. KHÁI NIỆM VIÊM TỤY MẠN GIAI ĐOẠN SỚM

Viêm tụy mạn giai đoạn sớm đặc trưng bởi các biến đổi nhỏ ở nhu mô tụy và ống tụy. Chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm sẽ giúp hạn chế tổn thương sỏi tụy, giãn ống tụy chính, viêm teo tuyến tụy và các biến chứng của viêm tụy mạn, ngăn chặn tiến triển của bệnh đến viêm tụy mạn nặng và nâng cao chất lượng cuộc sống người bệnh [116], [136]. Theo Hội Tiêu hóa Nhật Bản, diễn tiến lâm sàng viêm tụy mạn chia thành 3 giai đoạn: giai đoạn còn bù, giai đoạn chuyển tiếp và giai đoạn mất bù. Trong giai đoạn còn bù chức năng nội ngoại tiết tuyến tụy chưa suy giảm, triệu chứng chính của bệnh nhân ở giai đoạn này thường là đau bụng tái diễn. Trong giai đoạn chuyển tiếp, nhu mô tụy giảm dần do tình trạng viêm tái diễn và xơ hóa đưa đến rối loạn chức năng nội ngoại tiết và tần xuất của triệu chứng đau bụng tái diễn tăng dần. Giai đoạn mất bù có rối loạn nội ngoại tiết, sỏi tụy, giãn ống tụy chính và viêm teo tuyến tụy. Viêm tụy mạn giai đoạn sớm tương ứng với giai đoạn còn bù với biểu hiện lâm sàng đau bụng và các biến đổi ở nhu mô tụy, tuy nhiên các biến đổi này rất khó để phát hiện trên các thăm dò hình ảnh. Về lý thuyết tổn thương viêm tụy mạn giai đoạn sớm có thể hồi phục nếu được phát hiện và can thiệp sớm [65], [117].



Hình 1.7. Diễn tiến lâm sàng viêm tụy mạn

(Nguồn: Shimosegawa T, *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2019) [117]

Chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm chủ yếu dựa vào các biến đổi trên các thăm dò hình ảnh và các xét nghiệm đánh giá chức năng ngoại tiết tuyến tụy. Đối với các xét nghiệm đánh giá rối loạn chức năng ngoại tiết thì các xét nghiệm gián tiếp ít có giá trị trong chẩn đoán viêm tụy mạn ở giai đoạn sớm chỉ có các xét nghiệm trực tiếp dựa trên việc đánh giá trực tiếp enzyme tụy, bicarbonate trong dịch tá tràng sau khi kích thích tuyến tụy bằng secretin và cholecystokinin. Các xét nghiệm trực tiếp là các thăm dò xâm nhập, giá thành đắt và không được sử dụng rộng rãi chỉ áp dụng đối với các trung tâm lớn, các test trực tiếp có độ nhạy cao đối với các trường hợp viêm tụy mạn mức độ vừa hoặc nặng nhưng với viêm tụy mạn giai đoạn sớm chỉ đạt 70-75% [45].

Nhật Bản là nước tiên phong trong đề xuất khái niệm chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm. Vào năm 1971, Hội Tiêu hóa Nhật Bản công bố tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy mạn đầu tiên. Năm 1983, Hội Tiêu hóa Nhật Bản đề xuất tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy mạn trên lâm sàng bao gồm 5 tiêu chí:

(1) tổn thương tuyến tụy trên mô bệnh học, (2) vô hóa tụy, (3) rối loạn chức năng ngoại tiết, (4) hình ảnh hẹp ống tụy chính trên thăm dò hình ảnh, (5) đau thượng vị và/hoặc tăng enzyme tụy liên tục. Khái niệm viêm tụy mạn giai đoạn sớm đã được đề xuất nhưng không được chấp nhận do không được sự đồng thuận của các tác giả ở Châu Âu. Năm 1995, Hội Tụy Nhật Bản hoàn thiện tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng dựa trên kết hợp giữa các thăm dò hình ảnh và xét nghiệm chức năng ngoại tiết tuyến tụy. Sau đó, Hội Tụy Nhật Bản tiếp tục công bố tiêu chuẩn mới về chẩn đoán viêm tụy mạn vào năm 2010, đây là tiêu chuẩn đầu tiên chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm trên thế giới dựa trên triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa, các yếu tố nguy cơ và các biến đổi nhỏ tuyến tụy trên hình ảnh.

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm của Nhật Bản:

Chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm khi có ít nhất hai dấu hiệu lâm sàng và tổn thương trên thăm dò hình ảnh.

Dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng

- Đau thượng vị tái diễn
- Bất thường enzyme tụy trong huyết thanh hoặc nước tiểu
- Bất thường chức năng ngoại tiết tụy
- Liên tục sử dụng rượu khoảng 80g/ngày hoặc tương đương

Dấu hiệu hình ảnh:

- Có hai trong bảy dấu hiệu sau nhưng phải có bất kỳ các dấu hiệu từ

(1) đến (4), các dấu hiệu này được phát hiện trên siêu âm nội soi.

- (1) Tổn thương thùy dạng tổ ong
- (2) Tổn thương không phải dạng tổ ong
- (3) Nốt tăng âm không có bóng lưng
- (4) Dải tăng âm không có bóng lưng
- (5) Nang tụy

(6) Giảm ống tụy nhánh

(7) Tăng âm thành ống tụy

- Giảm hơn 3 ống tụy nhánh trên nội soi mật tụy ngược dòng [65], [116], [136].

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm với hình ảnh giãn không đều nhiều hơn 3 ống tụy nhánh nhưng do ERCP là thủ thuật xâm nhập, nhiều biến chứng nên EUS được khuyến cáo là thăm dò đầu tiên trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm [117]. Hiện nay, chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm vẫn còn nhiều tranh cãi cần phải dựa trên nhiều yếu tố như dấu hiệu lâm sàng gợi ý, các yếu tố nguy cơ và các thăm dò hình ảnh có độ phân giải cao [142]. Triệu chứng lâm sàng của viêm tụy mạn chủ yếu là đau thượng vị nhưng triệu chứng này cũng không hằng định. Nghiên cứu của Wilcox cho thấy 81 bệnh nhân (15,6%) viêm tụy mạn có tổn thương rõ trên thăm dò hình ảnh không có triệu chứng đau bụng [138]. Các thăm dò hình ảnh thường quy như siêu âm qua thành bụng, cắt lớp vi tính có độ nhạy thấp trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm chỉ có giá trị ở giai đoạn muộn. Cắt lớp vi tính là thăm dò hình ảnh thường quy trong khảo sát tổn thương tại tuyến tụy, tuy nhiên độ nhạy dao động từ 60% - 95% và độ nhạy càng cao đối với viêm tụy mạn giai đoạn càng muộn còn viêm tụy mạn giai đoạn sớm cắt lớp vi tính có độ nhạy khá thấp. Với sự ra đời của cộng hưởng từ cho thấy có giá trị hơn cắt lớp vi tính trong chẩn đoán viêm tụy mạn nhưng cắt lớp vi tính vẫn được khuyến cáo trong các trường hợp theo dõi biến chứng.

Siêu âm nội soi với ưu điểm tiếp cận gần như trực tiếp với tuyến tụy, có độ phân giải cao nên khảo sát được các biến đổi nhỏ ở nhu mô tụy, ống tụy nên siêu âm nội soi có giá trị trong chẩn đoán sớm viêm tụy mạn. Chẩn đoán sớm viêm tụy mạn giúp ngăn ngừa diễn tiến đến viêm tụy mạn. Theo nghiên cứu hồi cứu của Sheel, trên 40 bệnh nhân có các biến đổi nhỏ trên siêu âm nội soi được tái khám sau 3 năm có 12 bệnh nhân diễn tiến sang viêm tụy mạn

trong đó 8 bệnh nhân chiếm 67% vẫn tiếp tục uống rượu nhiều và 10 bệnh nhân chiếm 83% vẫn tiếp tục hút thuốc lá nhiều. Tỷ lệ lớn bệnh nhân không diễn tiến sang viêm tụy mạn khi không hút thuốc lá và không uống rượu nhiều [115]. Tác giả Natalya đã kết luận việc ngừng hút thuốc lá và lạm dụng rượu sẽ là giảm diễn tiến từ viêm tụy mạn giai đoạn sớm sang viêm tụy mạn [94].

Các nghiên cứu đề xuất tiến hành siêu âm nội soi đối với các bệnh nhân nghi ngờ viêm tụy mạn giai đoạn sớm với các yếu tố nguy cơ sau:

- Nam giới
- Tuổi trung bình 65 tuổi
- Hút thuốc lá nhiều
- Uống rượu nhiều
- Viêm tụy cấp tái phát không rõ nguyên nhân
- Đau bụng không rõ nguyên nhân nghĩ đến từ tụy, đặc biệt những bệnh nhân có tiền sử uống rượu nhiều.
- Sụt cân không rõ nguyên nhân
- Tiêu chảy kéo dài không rõ nguyên nhân
- Có các bất thường trên các thăm dò hình ảnh không xâm nhập (cắt lớp vi tính có giãn ống tụy chính hoặc nghi ngờ sỏi tụy)
- Đái tháo đường trên những bệnh nhân không có tiền sử gia đình [56].

Chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm giúp hạn chế diễn tiến sang viêm tụy mạn, giúp định hướng trong điều trị, hạn chế được các biến chứng và không chế được nguyên nhân trong đó rượu là nguyên nhân hàng đầu. Vì vậy cần có chỉ định siêu âm nội soi đối với các trường hợp có triệu chứng lâm sàng gợi ý hoặc trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ.

1.6. CÁC NGHIÊN CỨU CÓ LIÊN QUAN ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU

Từ năm 1788, bệnh lý viêm tụy mạn được mô tả đầu tiên bởi tác giả Thomas Cawley và từ đó đến nay có hàng nghìn nghiên cứu liên quan đến

bệnh lý này đã được công bố nhưng cơ chế bệnh sinh, lâm sàng, chẩn đoán và điều trị vẫn không rõ ràng.

1.6.1. Các nghiên cứu ngoài nước

Nghiên cứu của Kwon (2016) trên 170 người bình thường và 150 bệnh nhân viêm tụy mạn thể vô hóa, nồng độ amylase là $48,1 \pm 13,2$ và $34,8 \pm 17,2$ U/L có sự khác biệt với $p < 0,001$ và nồng độ lipase là $26,4 \pm 11,3$ và $16,3 \pm 11,2$ U/L có sự khác biệt với $p < 0,001$. Nhóm tác giả đã kết luận với nồng độ enzyme tụy thấp có giá trị trong chẩn đoán viêm tụy mạn [78].

Nghiên cứu của Hyoungh-Chul Oh (2017) nồng độ amylase và lipase lần lượt là 47,0 (39,8 - 55,3); 25,0 (18,0 - 35,0) đối với nhóm chúng và 34,0 (24,5 - 49,0); 19,0 (9,0 - 30,0) với nhóm viêm tụy mạn không vô hóa và 30,0 (20,0 - 40,8); 10,0 (3,0 - 19,0) đối với nhóm viêm tụy mạn có vô hóa; với điểm cắt amylase là 40 U/L và lipase là 20 U/L có giá trị chẩn đoán đối với nhóm viêm tụy mạn không vô hóa; điểm cắt amylase là 38 U/L và lipase là 15 U/L có giá trị chẩn đoán đối với nhóm viêm tụy mạn vô hóa. Với nồng độ amylase < 40 và lipase < 20 U/L trong chẩn đoán viêm tụy mạn không vô hóa có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 37,4%; 88,8%; 66,1%; 70,9% và tác giả Hyoungh Chul Oh đã kết luận nồng độ amylase hoặc lipase dưới mức bình thường có độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán viêm tụy mạn [96].

Nghiên cứu của Choueiri (2010) cắt lớp vi tính có độ nhạy chẩn đoán viêm tụy mạn ở giai đoạn muộn dao động 60-95% nhưng chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm rất khó khăn [36].

Nghiên cứu của Busireddy (2014) cắt lớp vi tính chỉ có giá trị trong chẩn đoán các biến đổi của ống tụy và nhu mô tụy ở giai đoạn muộn còn giai đoạn sớm thì cắt lớp vi tính rất ít có giá trị [30].

Nghiên cứu của Issa (2017) trên 3460 bệnh nhân thì cắt lớp vi tính độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 91% trong chẩn đoán viêm tụy mạn [63].

Nghiên cứu của Issa (2017) thống kê từ 288 bác sĩ chuyên ngành mật tụy đồng thuận giá trị của cắt lớp vi tính trong khảo sát phì đại đầu tụy chiếm 59%, nang giả tụy chiếm 55%, sỏi tụy chiếm 75%, thâm nhiễm mỡ quanh tụy chiếm 68% [64].

Nghiên cứu của Kamat (2019) tỷ lệ giãn ống tụy chiếm 68%, viêm teo nhu mô tụy 54%, sỏi ống tụy/sỏi nhu mô 50%, thâm nhiễm mỡ quanh tụy 16% trong các trường hợp viêm tụy mạn được phát hiện trên cắt lớp vi tính [72].

Nghiên cứu của Wallace (2001) đánh giá trên 45 trường hợp trong đó có 33 trường hợp nghi ngờ viêm tụy mạn trên lâm sàng và 12 trường hợp không nghi ngờ được khảo sát bởi 11 nhà siêu âm nội soi có kinh nghiệm cho thấy có sự tương đồng cao khi mô tả tổn thương giãn ống tụy và tổn thương dạng tổ ong. Nhóm tác giả này đã có kết luận siêu âm nội soi mặc dù có những hạn chế nhưng đây là phương tiện chẩn đoán có giá trị hơn so với ERCP, cắt lớp vi tính và các test lâm sàng khác [130].

Nghiên cứu của Kahl (2002) trên 130 bệnh nhân được khảo sát ngẫu nhiên hoặc nghi ngờ viêm tụy mạn có 38 trường hợp bình thường trên ERCP nhưng thấy nghi ngờ trên EUS, tiếp tục theo dõi trung bình sau 18 tháng có 22 bệnh nhân được chẩn đoán viêm tụy mạn trên ERCP chiếm tỷ lệ 68,8% [71].

Theo Stevens (2010) nghiên cứu về sự kết hợp giữa xét nghiệm chức năng có hỗ trợ nội soi và siêu âm nội soi có độ đặc hiệu, độ nhạy cao trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm. Nghiên cứu này cho thấy giá trị tiên đoán dương trong khảo sát sỏi tụy là 90%, thấy ống tụy nhánh 76%, nang tụy 75%, giãn ống tụy chính, thành của ống tụy chính không đều, tổn thương dạng tổ ong (58-66%) và nốt tăng âm, dải tăng âm, tăng âm thành đường tụy (47-51%) [122].

Nghiên cứu của Jimeno Ayllon (2011) không có sự khác biệt giữa tiêu chuẩn Rosemont với tiêu chuẩn thông thường khi lấy điểm cắt 4 tiêu chí, nhưng có sự khác biệt trong 27,66% trường hợp có ít hơn 4 tiêu chí được chẩn đoán nghi ngờ viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont [68].

Nghiên cứu của Le Blant (2014) nghiên cứu theo dõi dọc trên 226 bệnh nhân và 100 bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật cho thấy có mối liên quan giữa siêu âm nội soi với mô bệnh học, những tiêu chí này là tổn thương dạng tổ ong, nốt tăng âm có bóng lưng, giãn ống tụy chính, bất thường ống tụy chính, giãn ống tụy nhánh. Tác giả đã khẳng định giá trị của tiêu chí thay đổi ống tụy trong chẩn đoán viêm tụy mạn [82].

Nghiên cứu của D'Souza (2015) so sánh giữa tiêu chuẩn thông thường và tiêu chuẩn Rosemont, khi chọn điểm cắt 3 tiêu chí thì tỷ lệ viêm tụy mạn được chẩn đoán theo tiêu chuẩn thông thường cao hơn tiêu chuẩn Rosemont nhưng khi chọn điểm cắt 5 tiêu chí cho thấy có mối liên quan chặt chẽ với tiêu chuẩn Rosemont trong chẩn đoán viêm tụy mạn [43].

Nghiên cứu hồi cứu của Sheel (2018), trên 40 bệnh nhân có các biến đổi nhỏ trên siêu âm nội soi được tái khám sau 3 năm có 12 bệnh nhân diễn tiến sang viêm tụy mạn trong đó 8 bệnh nhân chiếm 67% vẫn tiếp tục uống rượu nhiều và 10 bệnh nhân chiếm 83% vẫn tiếp tục hút thuốc lá nhiều. Tỷ lệ lớn bệnh nhân không diễn tiến sang viêm tụy mạn khi không hút thuốc lá và không uống rượu nhiều. Tác giả đã kết luận việc ngừng hút thuốc lá và lạm dụng rượu sẽ là giảm diễn tiến từ viêm tụy mạn giai đoạn sớm sang viêm tụy mạn [115].

1.6.2. Các nghiên cứu trong nước

Nghiên cứu của Phạm Tiến Đạt (2004) trên 68 bệnh nhân từ 2000 - 2004 tại Bệnh viện Việt Đức tỷ lệ bệnh nhân viêm tụy mạn, sỏi tụy chủ yếu liên quan đến nghiện rượu và lạm dụng rượu chiếm tỷ lệ 60,29%. Đau vùng thượng vị chiếm 98,5% và đi cầu phân lỏng chiếm 41%, sỏi mật đường đi

kèm chiếm 17,64%, tăng amylase huyết thanh trong 51,4% trường hợp và tăng bilirubin trong 6,6% trường hợp. Kết quả chẩn đoán hình ảnh dựa trên siêu âm qua thành bụng và cắt lớp vi tính cho thấy sỏi tụy 36/68 trường hợp chiếm 52,94%, vôi hóa tụy 68/60 chiếm 100% và giãn ống tụy chính chiếm 59/68 trường hợp (86,76%) [4].

Theo tác giả Lê Văn Cường nghiên cứu trên 61 bệnh nhân viêm tụy mạn được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Bình Dân từ 1994 - 2009 trong đó tỷ lệ nam/nữ là 46/15 và độ tuổi trung bình 37,05. Nguyên nhân liên quan đến viêm tụy mạn do rượu chiếm tỷ lệ 47,5% và do thuốc lá 40,9%. Triệu chứng lâm sàng đau thượng vị chiếm 100% trong đó 22 trường hợp đau kèm buồn nôn và 25/61 trường hợp đau kèm chán ăn. Đặc điểm tuyến tụy trên siêu âm trước phẫu thuật bao gồm giãn ống tụy chính chiếm 45/61 trường hợp, sỏi tụy kèm giãn ống tụy chính 32/61 trường hợp, sỏi ống tụy kèm giãn ống mật chủ chiếm 11/61 trường hợp [3].

Nghiên cứu của Nguyễn Anh Tuấn trên 32 bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật nội tụy - ruột đơn thuần điều trị viêm tụy mạn từ 2006 - 2010 tại Bệnh viện 108 có độ tuổi trung bình $51,06 \pm 11,3$ (18-66 tuổi), tiền sử nghiện rượu chiếm 53,1% (250 - 750ml/ngày), 9,4% có tiền sử viêm tụy cấp và 18,6% có kết hợp đái tháo đường. Triệu chứng lâm sàng nổi bật vẫn là đau chiếm 100% trong đó đau dữ dội 65,6%, đau âm ỉ nhưng dai dẳng 34,4%, đau lan ra sau lưng chiếm 71,9% và có đến 91,9% bệnh nhân phải dùng đến thuốc giảm đau, sụt cân chiếm tỷ lệ 84,4%, đi cầu phân lỏng 65%, vàng da chiếm 6,5%. Xét nghiệm sinh hóa cho thấy có 34,4% có tăng amylase huyết thanh nhẹ mức cao nhất 680U/L và 12,5% bilirubin máu cao. Đặc điểm tổn thương tụy trước phẫu thuật đánh giá trên siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính giãn ống tụy chiếm 100% (có chỉ định phẫu thuật), đầu tụy lớn chiếm 31,2%, sỏi tụy chiếm 87,5%, nang tụy chiếm 12,5% [13].

Nghiên cứu của Phạm Hoàng Hà (2011) nghiên cứu đặc điểm hình ảnh tổn thương VTM, sỏi tụy trên phim CLVT ở 31 bệnh nhân ở Bệnh viện Việt Đức có 39% bệnh nhân tăng kích thước khu trú vùng đầu tụy, 19% teo tụy, 84% bệnh nhân có ống tụy giãn, tất cả bệnh nhân đều có vôi hóa ở tụy với 32% vôi hóa ở đầu tụy và 39% vôi hóa toàn bộ tụy, biến chứng hẹp đường mật gặp ở 55% bệnh nhân, 32% có nang giả tụy. Nhóm tác giả đã có kết luận: các đặc điểm của viêm tụy mạn, sỏi tụy trên cắt lớp vi tính là thay đổi kích thước tụy, giãn ống tụy không đều và vôi hóa ở tụy [6].

Năm 2011, Phạm Hoàng Hà và cs nghiên cứu chức tụy ngoại tiết dựa vào đánh giá hoạt độ enzyme tụy ngoại tiết trong máu và trong dịch tụy trên 40 bệnh nhân cho thấy: giá trị trung bình hoạt độ protease trong máu là $89,27 \pm 57,1$ nK/ml và trong dịch tụy là $107,29 \pm 48,6$ nK/ml. Giá trị trung bình hoạt độ amylase trong máu là $138,12 \pm 131,7$ đơn vị/100 ml và trong dịch tụy $542,73 \pm 231,7$ đơn vị/100ml. Giá trị trung bình hoạt độ lipase trong máu là $11,88 \pm 16,1$ đơn vị Bondi và trong dịch tụy $51,65 \pm 42,3$ đơn vị Bondi [5].

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Rur (2014) cũng tiến hành định lượng amylase và lipase trong dịch tụy của 30 bệnh nhân VTM tại Bệnh viện Việt Đức, kết quả hoạt độ amylase trung bình là $275,3 \pm 158,7$ đvA/100ml máu và $615,6 \pm 111,6$ đvA/100ml dịch tụy bệnh nhân VTM, tăng so với người bình thường. Về hoạt độ lipase trung bình trong máu là $13,8 \pm 9,8$ đvB/100ml máu và $51,5 \pm 50,5$ đvB/100ml dịch tụy của bệnh nhân VTM, giảm so với người bình thường [11].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân nghi ngờ viêm tụy mạn khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 6/2015 đến 2/2020.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Các bệnh nhân có một trong những tiêu chí sau

- Viêm tụy cấp tái phát.
- Viêm tụy cấp ở người nghiện rượu.
- Đau thượng vị tái diễn không rõ nguyên nhân.
- Hội chứng kém hấp thu.
- Đái tháo đường.

Tiến hành khám lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa và siêu âm nội soi được chẩn đoán viêm tụy mạn

2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy mạn

2.1.3.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy mạn theo Rosemont

- **Tiêu chuẩn Rosemont**

- **Tiêu chí chính A**

Sỏi nhu mô tụy

Sỏi ống tụy chính

- **Tiêu chí chính B**

Nhu mô tụy: Tổn thương nhiều thùy dạng tổ ong.

- **Tiêu chí phụ**

Nhu mô tụy:

Nang tụy

Dải tăng âm

Tổn thương không phải dạng tổ ong

Ống tụy:

Giãn ống tụy chính

Tổn thương không đều thành của ống tụy chính

Giãn ống tụy nhánh

Tổn thương tăng âm thành ống tụy

• Chẩn đoán viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont.

- Chẩn đoán chắc chắn viêm tụy mạn gồm có:

(1) Một tiêu chí chính A cộng với ≥ 3 tiêu chí phụ.

(2) Một tiêu chí chính A cộng với tiêu chí chính B.

(3) Hai tiêu chí chính A.

- Nghi ngờ viêm tụy mạn:

(1) Một tiêu chí chính A cộng với < 3 tiêu chí phụ.

(2) Một tiêu chí chính B cộng với ≥ 3 tiêu chí phụ.

(3) Nhiều hơn hoặc bằng 5 tiêu chí phụ.

- Chưa nghĩ đến viêm tụy mạn:

(1) Từ 3 đến 4 tiêu chí phụ, không có tiêu chí chính.

(2) Một tiêu chí chính B hoặc < 3 tiêu chí phụ.

- Bình thường:

(1) Nhỏ hơn hoặc có 2 tiêu chí phụ, không có tiêu chí chính [31], [104]

2.1.3.2. Chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm theo Hội Tụy Nhật Bản

Chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm: khi có hơn hai dấu hiệu lâm sàng và tổn thương trên thăm dò hình ảnh là siêu âm nội soi.

Dấu hiệu lâm sàng

- Đau thượng vị tái diễn

- Bất thường enzyme tụy trong huyết thanh hoặc nước tiểu

- Bất thường chức năng ngoại tiết tụy
- Liên tục sử dụng rượu khoảng 80g/ngày hoặc tương đương

Dấu hiệu hình ảnh trên siêu âm nội soi:

- Có hai trong bảy dấu hiệu sau nhưng phải có bất kỳ các dấu hiệu từ (1) đến (4).

- (1) Tổn thương thùy dạng tổ ong
- (2) Tổn thương không phải dạng tổ ong
- (3) Nốt tăng âm không có bóng lưng
- (4) Dải tăng âm không có bóng lưng
- (5) Nang tụy
- (6) Giãn ống tụy nhánh
- (7) Tăng âm thành ống tụy

- Giãn hơn 3 đường tụy nhánh trên nội soi mật tụy ngược dòng [116]

2.1.4. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân nghi ngờ ung thư tụy.
- Bệnh nhân trong giai đoạn có đợt viêm tụy cấp.
- Bệnh nhân không đồng ý siêu âm nội soi.
- Bệnh nhân có chống chỉ định với nội soi tiêu hóa trên.
- Bệnh nhân dị ứng với thuốc tiền mê, thuốc mê tĩnh mạch và được xếp vào nhóm 3 trở lên theo xếp loại sức khỏe của bệnh nhân theo tiêu chuẩn ASA (American Society of Anesthesiologists).

2.1.5. Số lượng bệnh nhân nghiên cứu

Số lượng bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu: $n = 69$.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cách chọn mẫu nghiên cứu: chọn mẫu thuận tiện thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy mạn theo Rosemont và viêm tụy mạn giai đoạn sớm theo Hội Tụy Nhật Bản.

2.2.2. Các bước tiến hành

2.2.2.1. Chọn đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân có tiền sử, bệnh sử, triệu chứng lâm sàng nghi ngờ viêm tụy mạn được tiến hành các xét nghiệm cận lâm sàng, thăm dò hình ảnh và siêu âm nội soi.

2.2.2.2. Ghi nhận đặc điểm chung và triệu chứng lâm sàng

Bệnh nhân được hỏi bệnh sử, tiền sử và khám lâm sàng theo phiếu thu thập số liệu.

2.2.2.3. Xét nghiệm amylase, lipase huyết thanh và glucose huyết tương

❖ Xét nghiệm amylase và lipase huyết thanh:

Mẫu máu lấy vào buổi sáng: 2ml máu, không chống đông cho xét nghiệm amylase và lipase.

- Thời gian làm xét nghiệm mất 1 giờ. Trước khi làm bệnh nhân không cần chuẩn bị trước đối với amylase.

- Thời gian làm xét nghiệm mất 1 giờ. Trước khi làm bệnh nhân cần nhịn ăn trước đó 8-12 giờ đối với lipase

- Kết quả xét nghiệm được tiến hành tại Đơn vị Xét nghiệm Trung tâm, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

❖ Xét nghiệm đường máu

Mẫu máu lấy 2ml máu cho vào ống chống tiêu đường có Na Flour có Oxalat Na. Xét nghiệm định lượng glucose huyết tương lúc đói hoặc glucose huyết tương bất kỳ hoặc HbA1c.

- Kết quả xét nghiệm được tiến hành tại Đơn vị Xét nghiệm Trung tâm, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

2.2.2.4. *Cắt lớp vi tính*

Phương tiện nghiên cứu: Máy chụp cắt lớp vi tính của hãng Siemens 16 lát cắt.

- Kỹ thuật: Bệnh nhân được giải thích trước, nhịn ăn tối thiểu 6 giờ, được làm đầy đủ các xét nghiệm ure, creatinin máu để đánh giá chức năng thận trước lúc tiêm thuốc cản quang.

- Tư thế bệnh nhân: nằm ngửa, tay đặt lên hai bên đầu, chân nâng cao với đệm.

- Khảo sát bệnh nhân nín thở ở thì hít vào.

- Phương pháp: chụp cắt lớp vi tính với các nhát cắt dày 5mm từ vòm hoành đến hết khớp mu, chụp các thì không thuốc, thì động mạch muộn (35-40 giây) và thì tĩnh mạch cửa (55-60 giây). Thuốc cản quang loại Ultravist 300, liều dùng 1ml/kg cân nặng, bơm tốc độ 2ml/giây bằng bơm tiêm điện.

- Đo kích thước tuyến tụy: đo theo đường kính trước - sau, vị trí có kích thước lớn nhất trên lát cắt ngang ổ bụng, đo vuông góc với một đường tiếp tuyến với bờ tụy vị trí đầu, thân, đuôi tụy.

- Đo kích thước ống tụy chính: vị trí có đường kính lớn nhất.

- Được thực hiện tại Khoa Chẩn đoán Hình ảnh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.2.2.5. *Siêu âm nội soi*

Thủ thuật siêu âm nội soi được thực hiện bởi người nghiên cứu kèm điều dưỡng và bác sĩ gây mê tại Trung tâm Tiêu hóa - Nội soi, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Chuẩn bị bệnh nhân và phương tiện nghiên cứu

- Thiết bị nội soi

+ Máy siêu âm nội soi thuộc hãng Fujifilm hiệu Radial EG 530UT2

+ Ống siêu âm nội soi được khử khuẩn bằng dung dịch sát khuẩn Gluteraldehyde và rửa sạch bằng nước cất vô trùng trước khi tiến hành thủ thuật cho mỗi bệnh nhân.

- Chuẩn bị máy:

- + Nối máy vào nguồn sáng, gắn bộ phận hút vào bình nước.
- + Kiểm tra hệ thống hút, bơm hơi, thị kính, gắn bóng siêu âm nội soi.
- + Gắn bộ phận với hệ thống màn hình, máy chụp hình.
- + Kiểm tra phân hành chính của bệnh nhân.

- Chuẩn bị bệnh nhân

+ Bệnh nhân già lớn tuổi có triệu chứng tim mạch cần khám nội khoa và đo điện tim xem có an toàn khi nội soi hay không.

+ Bệnh nhân không được ăn và uống trong vòng ít nhất 8 giờ trước khi nội soi.

+ Tháo răng giả nếu có.

+ Bệnh nhân được giải thích về kỹ thuật siêu âm nội soi, thuốc gây mê và những việc mà bác sỹ sẽ tiến hành khi siêu âm nội soi, lợi ích cũng như sự khó chịu khi siêu âm nội soi.

+ Bệnh nhân được trấn an để thật sự bình tĩnh và đồng ý thì mới tiến hành thủ thuật.

- Tư thế và chuẩn bị bệnh nhân siêu âm nội soi

+ Hỏi lại một lần nữa để xác nhận là bệnh nhân không ăn uống gì trong vòng 8 tiếng trước khi nội soi.

+ Đặt bệnh nhân nằm ngửa trên bàn.

+ Xịt Xylocain vào vùng hầu họng bệnh nhân và bảo bệnh nhân ngậm giữ lại trong vòng 3 đến 5 phút rồi nuốt.

+ Sau đó đặt bệnh nhân nằm nghiêng, để đầu bệnh nhân hơi cao khoảng 30° và hơi cúi nhẹ về phía trước.

+ Hướng dẫn bệnh nhân nằm thoải mái, bình tĩnh, thở đều đặn bằng bụng.

+ Đưa ống ngậm vào giữa 2 cung răng và hướng dẫn bệnh nhân ngậm.

+ Tiến hành gây mê tĩnh mạch bằng Propofol.



Hình 2.1. Dàn máy siêu âm nội soi tại Trung tâm Tiêu hóa - Nội soi, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

- **Kỹ thuật siêu âm nội soi**

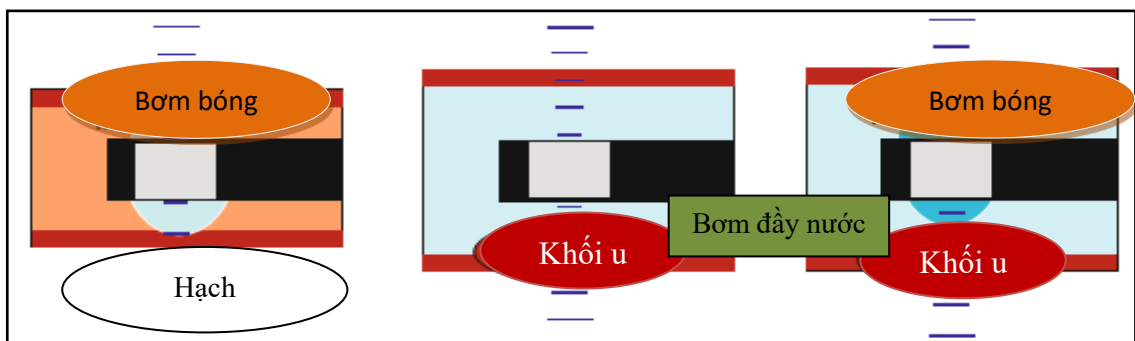
Nguyên tắc chung

Đầu dò radial với hình ảnh nội soi nhìn thẳng nên khi đưa ống soi vào thực quản - dạ dày - tá tràng hoàn toàn tương tự nội soi dạ dày và đến vị trí cần khảo sát chuyển sang màn hình siêu âm. Trong siêu âm nội soi để tiếp cận tổn thương và hạn chế ảnh giả các khuyến cáo đã đề xuất 3 phương pháp:

Bơm căng bóng

Bơm đầy nước

Bơm căng bóng phối hợp
bơm đầy nước



Hình 2.2. Các phương pháp tiếp cận tổn thương của siêu âm nội soi
(Nguồn: Akahoshi K., *Practical Handbook of Endoscopic ultrasonography*, 2012) [17].

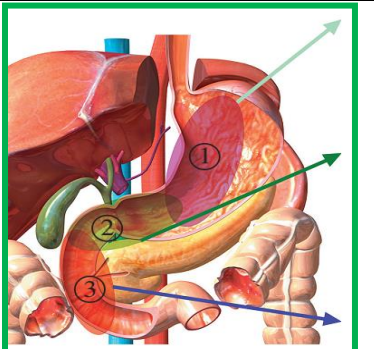
Phương pháp bơm căng bóng: bóng siêu âm được bơm đầy nước khoảng 1-7 ml nước, mục đích là để đầu dò siêu âm tiếp xúc với niêm mạc ống tiêu hóa. Phương pháp này áp dụng với các tổn thương ở thực quản, tổn thương ở xa thành ống tiêu hóa và tổn thương đường mật - tụy.

Phương pháp bơm đầy nước: nước được bơm qua kênh sinh thiết của ống siêu âm nội soi với lượng nước từ 100-500 ml để làm đầy ống tiêu hóa, mục đích là tạo môi trường giữa đầu dò siêu âm và tổn thương. Phương pháp này được áp dụng khi khảo sát cấu trúc lớp của ống tiêu hóa, phân giai đoạn T của ung thư và đánh giá các tổn thương dưới niêm mạc, tổn thương ở thực quản, tổn thương ở xa thành ống tiêu hóa và tổn thương đường mật - tụy.

Phương pháp kết hợp bơm nước và bóng: là sự kết hợp giữa bơm căng bóng siêu âm nội soi và bơm đầy nước qua kênh sinh thiết. Phương pháp này áp dụng với tổn thương ở thành ống tiêu hóa và các tổn thương tại bóng Vater [17].

Các vị trí khảo sát tuyến tụy

Để đánh giá tuyến tụy với đầu dò siêu âm nội soi có 3 vị trí cơ bản cần khảo sát đó là đặt đầu dò tại dạ dày, tá tràng và hành tá tràng.

Vị trí	Vị trí đầu dò	Vùng tổn thương đánh giá	
1	Dạ dày	Thân tụy và đuôi tụy	
2	Hành tá tràng	Đầu tụy và thân tụy	
3	D2 tá tràng	Đầu tụy và mỏm móc tụy	

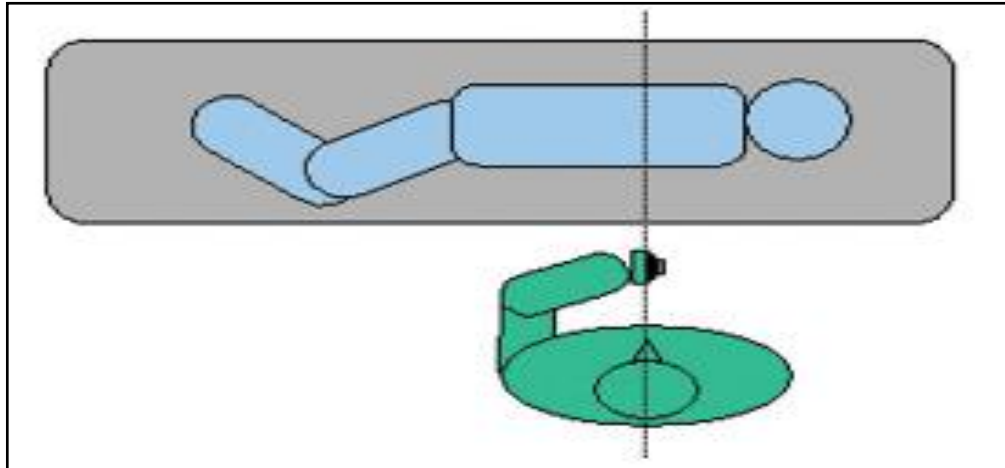
Hình 2.3. Các vị trí khảo sát tuyến tụy

(Nguồn: Inui K., *Digestive Endoscopy*, 2004) [61]

Các bước đánh giá cơ bản đó là quét từ vị trí (1) đến (2) và (3) hoặc ngược lại.

Các bước tiến hành khảo sát

Vị trí của bác sĩ và người bệnh: bác sĩ nội soi đứng đối diện với bệnh nhân và tay cầm điều khiển ống soi vuông góc với trục cơ thể bệnh nhân.

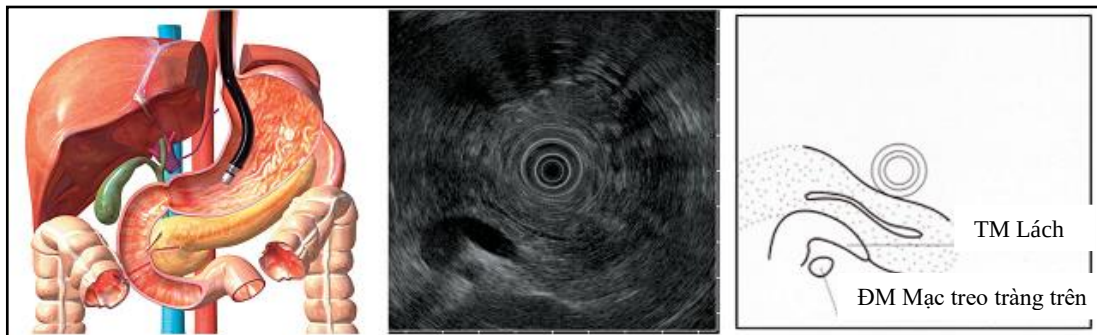


Hình 2.4. Vị trí của bác sĩ và bệnh nhân

(Nguồn: Inui K., *Digestive Endoscopy*, 2004) [61]

Các bước khảo sát

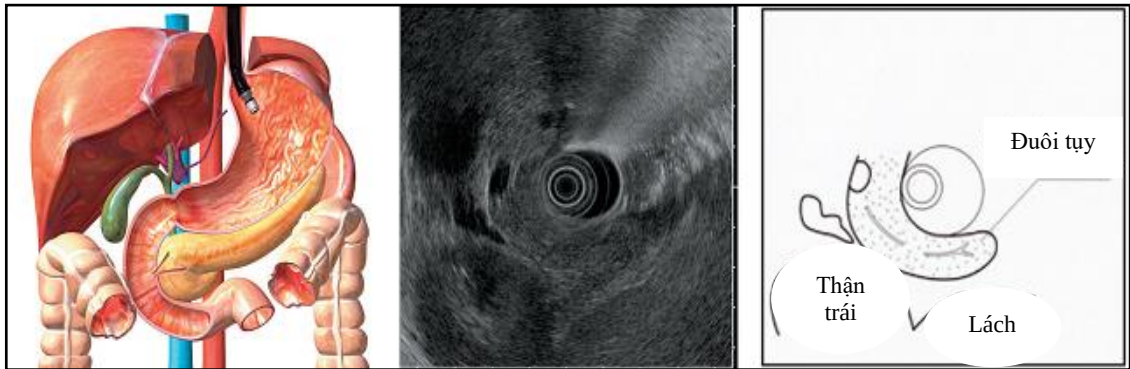
- Tại dạ dày



a) Đầu dò siêu âm nội soi đặt tại dạ dày



b) Kéo ống siêu âm nội soi nhẹ và xoay trái để tiến về đuôi tụy

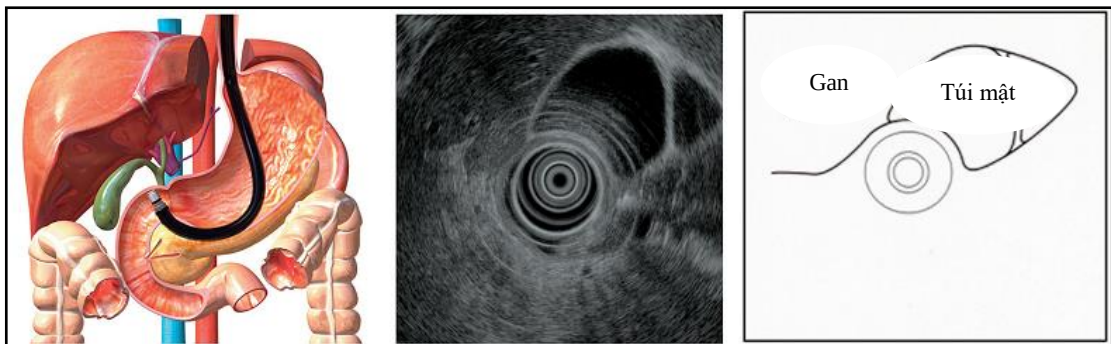


c) Tiếp tục kéo nhẹ ống soi và xoay trái để bộc lộ đuôi tụy

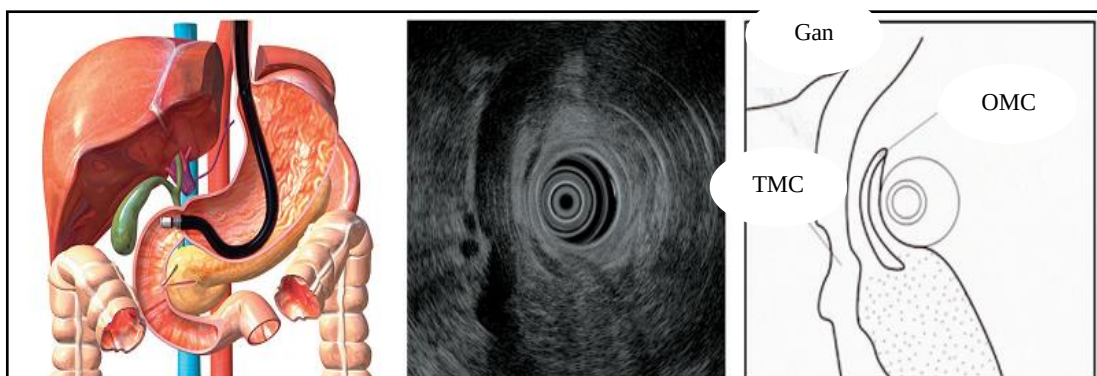
Hình 2.5. Khảo sát tuyến tụy tại vị trí dạ dày

(Nguồn: Inui K., *Digestive Endoscopy*, 2004) [61]

- Tại hành tá tràng



a) Đưa ống soi vào hành tá tràng đầu tiên khảo sát được túi mật



b) Sau đó kéo nhẹ ống soi khảo sát được ống mật chủ, đầu tụy, tĩnh mạch cửa

Hình 2.6. Khảo sát tuyến tụy tại vị trí hành tá tràng

(Nguồn: Inui K., *Digestive Endoscopy*, 2004) [61]

- Tại đoạn D2 tá tràng [61]

Đối với vị trí này có 2 kỹ thuật để khảo sát đó là kỹ thuật kéo và kỹ thuật đẩy.

Kỹ thuật kéo

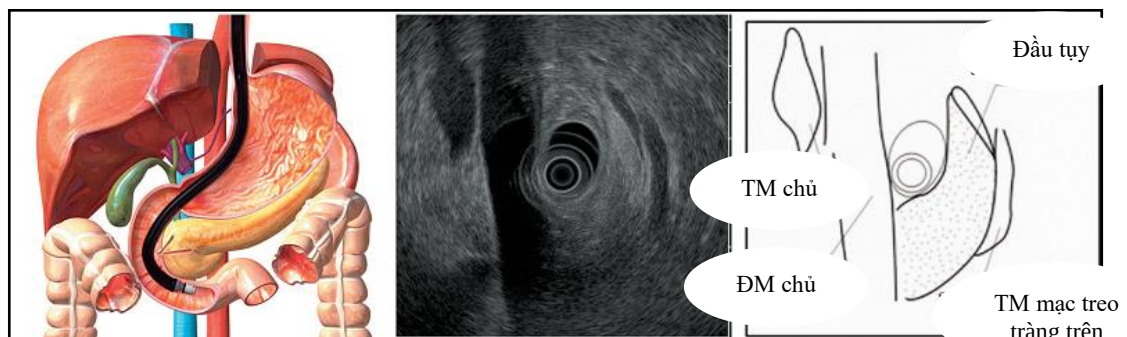
Đẩy ống soi qua khối hành tá tràng qua gôi trên sau đó làm thẳng ống soi như kỹ thuật nội soi mật tụy ngược dòng.

Để có cửa sổ âm tốt cần phải bơm bóng siêu âm, trong một số trường hợp phải phối kết hợp bơm đầy nước.

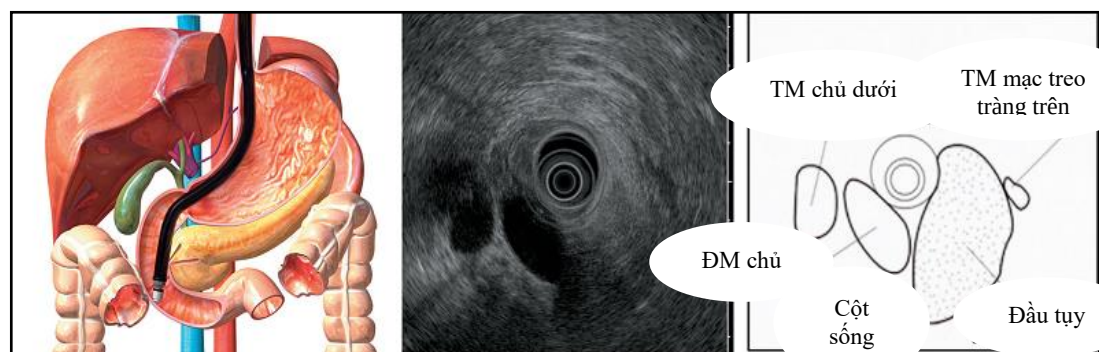
Sau đó kéo nhẹ ống soi để đánh giá đầu tụy và bóng Vater.

Kỹ thuật đẩy

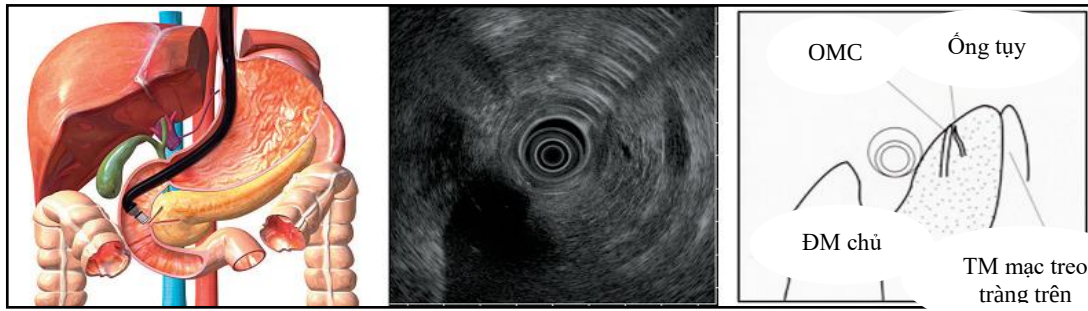
Kỹ thuật đẩy được áp dụng khi khó khảo sát được ống mật chủ với kỹ thuật kéo. Kéo ống soi lùi lại hang vị và đẩy ống soi vào lại hành tá tràng, sau khi tìm thấy túi mật thì đẩy ống soi xuống đoạn D2 tá tràng và điều chỉnh đầu dò để thấy được ống mật chủ thường nằm giữa đầu dò và tĩnh mạch cửa [61].



a) Đưa ống soi xuống sâu qua sỏi bóng Vater khảo sát mỏm móc tụy



b) Kéo ống soi lùi lại khảo sát đầu tụy



c) Tiếp cận bóng Vater để khảo sát vùng đầu tụy và vị trí đổ vào tá tràng của đường mật tụy

Hình 2.7. Khảo sát tuyến tụy tại đoạn D2 tá tràng

(Nguồn: Inui K., *Digestive Endoscopy*, 2004) [61]

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

2.2.3.1. Các đặc điểm chung

- Giới, tỷ lệ giới.
- Tuổi: độ tuổi.
- Tiền sử: sử dụng rượu

Uống rượu nhiều: 15 - 34 đơn vị/tuần đối với nam và 8 - 34 đơn vị/tuần đối với nữ. Uống rượu rất nhiều: ≥ 35 đơn vị/tuần cả hai giới. Một đơn vị tương đương 10g cồn bằng 1 lon bia, 100 ml rượu vang và 30ml rượu mạnh [133].

- Tiền sử hút thuốc lá ≥ 20 gói.năm [80].

- Các bệnh lý liên quan: Viêm tụy cấp, đái tháo đường, bệnh đường mật, cường tuyến cận giáp, nang tụy, sỏi tụy/ống tụy, tiền sử gia đình.

2.2.3.2. Các đặc điểm lâm sàng

- Đau bụng (tái phát nhiều đợt, vị trí đau, tính chất đau, hướng lan, yếu tố tăng đau, yếu tố giảm đau).
- Buồn nôn, nôn, sụt cân, tiêu chảy hoặc đại tiện phân mỡ, vàng da, bụng chướng.

2.2.3.3. Các xét nghiệm sinh hóa

Các xét nghiệm sinh hóa được lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng khi đói (ít nhất 12 giờ sau ăn), phân tích kết quả trên máy sinh hóa tự động Cobas 601 tại Đơn vị Xét nghiệm Trung tâm, Bệnh viện Trường Đại Học Y Dược Huế. Giá trị bình thường: amylase: 28 - 100 (U/L), lipase: 13 - 60 (U/L), glucose và HbA1c lấy tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ. Chẩn đoán bệnh nhân đái tháo đường theo Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ - ADA 2012 [19]

2.2.3.4. Phân tích hình ảnh cắt lớp vi tính

Ghi nhận các tổn thương tuyến tụy trên chụp cắt lớp vi tính

Bảng 2.1. Đánh giá tổn thương theo phân loại Cambridge

Mức độ nặng		Cắt lớp vi tính
Không	0	Bình thường về kích thước, hình dạng và nhu mô tụy
Không rõ ràng	1	Tổn thương hệ thống ống tụy không rõ ràng
Nhẹ	2	Có 2 hoặc hơn các dấu sau: - Ống tụy chính giãn 2-4mm - Tăng nhẹ kích thước tuyến tụy - Nhu mô tụy không đồng nhất - Nang tụy < 10mm - Ống tụy chính không đều - Nhiều hơn 3 dấu bất thường ống tụy nhánh
Vừa	3	Có các tổn thương ở mức độ 2 kèm ống tụy chính giãn > 4mm
Nặng	4	Bất kỳ các dấu hiệu trên kèm một hoặc nhiều hơn các dấu sau: - Nang tụy > 10mm - Sỏi tụy - Hẹp ống tụy chính - Ống tụy chính không đều

(Nguồn: Joachim M, “Chronic pancreatitis”, Yamada's textbook Gastroenterology, 2016) [69]

2.2.3.5. Phân tích hình ảnh trên siêu âm nội soi

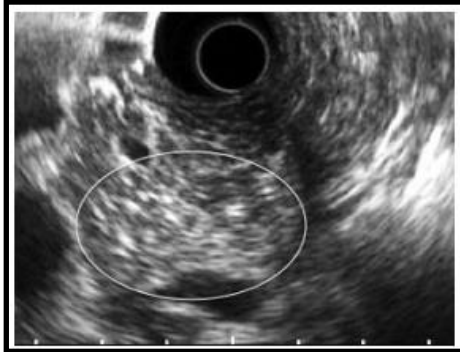
Ghi nhận các tổn thương tuyến tụy trên siêu âm nội soi

Tại nhu mô tụy

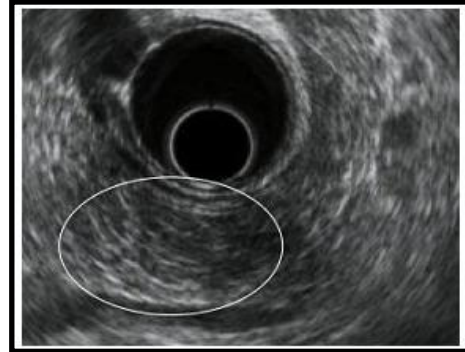
- Sỏi nhu mô
- Tổn thương dạng tổ ong
- Dải tăng âm
- Nốt tăng âm không có bóng lưng
- Nang tụy
- Tổn thương không phải dạng tổ ong

Tại ống tụy

- Sỏi ống tụy chính
- Giãn ống tụy chính
- Thành ống tụy chính không đều
- Tổn thương tăng âm thành ống tụy
- Giãn ống tụy nhánh [31], [104].
- Các hình ảnh tổn thương tụy trên siêu âm nội soi



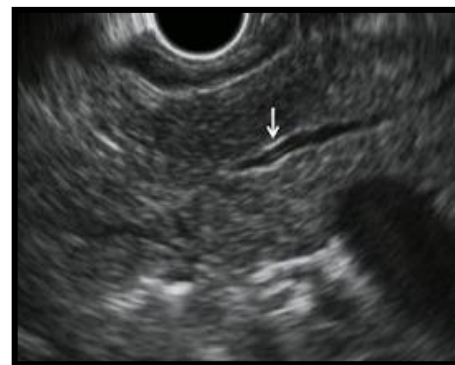
Nốt tăng âm ở nhu mô tụy
không có bóng lưng



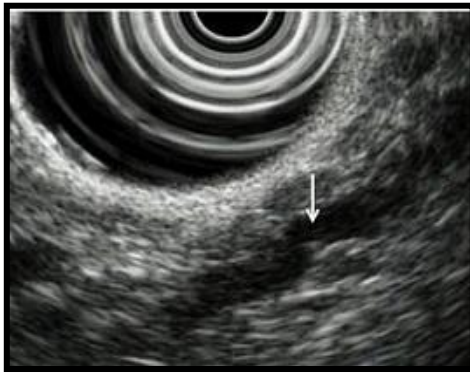
Dải tăng âm không có bóng lưng



Tổn thương dạng tổ ong



Dày thành ống tụy chính



Thành ống tụy chính không đều



Sôi ống tụy chính

Hình 2.8. Các hình ảnh viêm tụy mạn trên siêu âm nội soi

(Nguồn: Catalano M.F., *Gastrointestinal Endoscopy*, 2009; Yamabe A, *Journal of Gastrointestinal and Digestive System*, 2013) [31], [141].

2.3. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu thu thập được trong nghiên cứu được nhập bằng phần mềm EPIDATA 3.1, xử lý và phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

- Các kết quả được biểu diễn dưới dạng bảng biểu hoặc đồ thị thích hợp.
- Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng tần suất hoặc tỷ lệ phần trăm.
- Các biến định lượng được tính giá trị trung bình.
- Mức ý nghĩa thống kê được tính mức 95%.
- Đánh giá: $p \geq 0,05$: 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.
- Cách tính hệ số Kappa:

$$\kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

Hệ số Kappa:

< 0,20	Mức độ phù hợp rất ít
0,21 – 0,40	Mức độ phù hợp nhẹ
0,41 – 0,60	Mức độ phù hợp trung bình
0,61 – 0,80	Mức độ phù hợp chặt chẽ
0,81 – 1,00	Mức độ phù hợp gần như hoàn toàn

2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

- Đề tài tiến hành được sự chấp nhận của Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế, Ban Giám đốc Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

- Đề tài đã được thông qua Hội đồng y đức Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

- Giải thích rõ lợi ích, nguy cơ của thủ thuật cho bệnh nhân

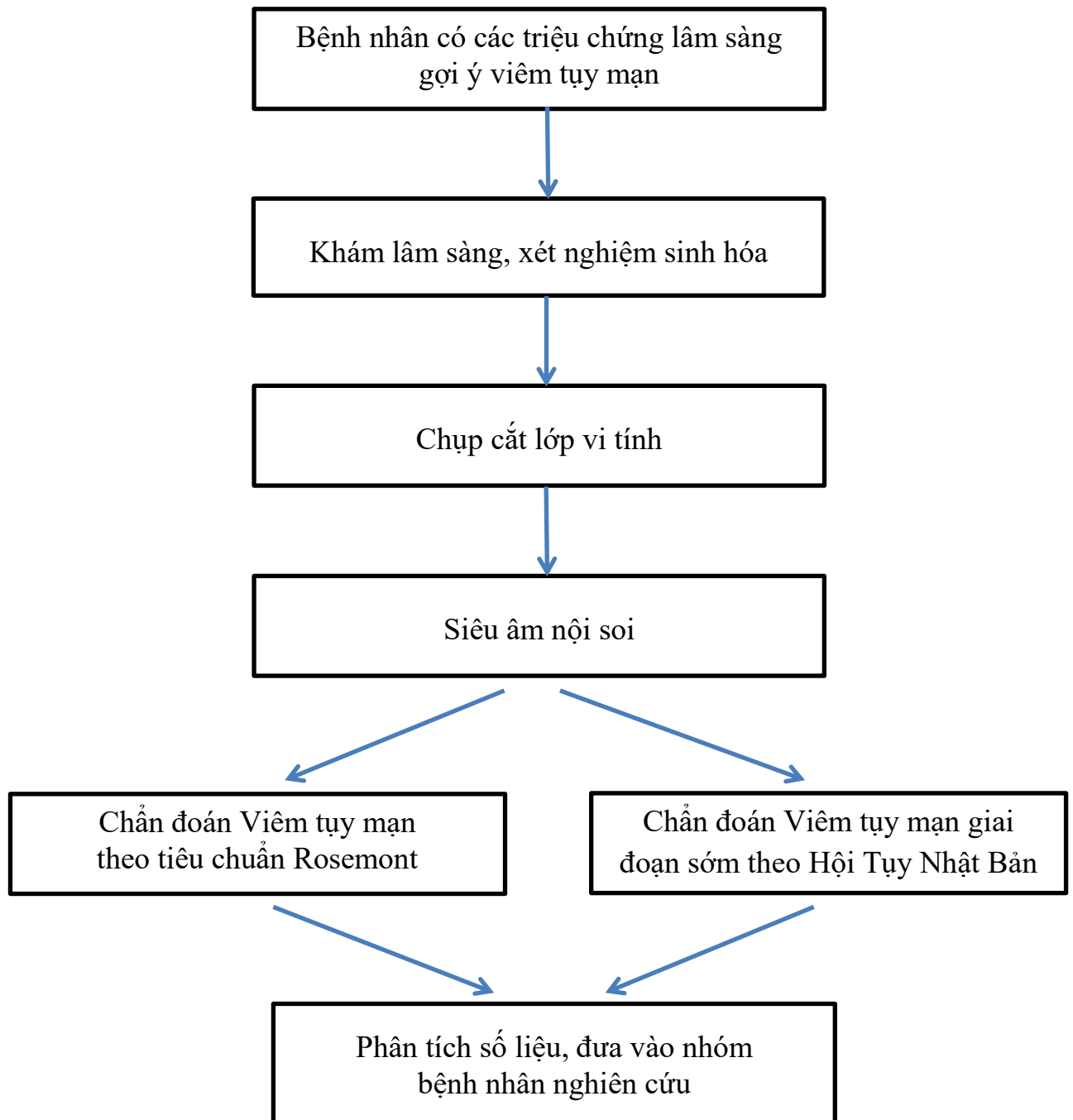
- Việc nghiên cứu không làm tổn hại sức khỏe và điều trị của bệnh nhân

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

- Các thông tin về bệnh nhân hoàn toàn được giữ kín.

- Kết quả nghiên cứu chỉ nhằm phục vụ học tập, nghiên cứu và công tác dự phòng, điều trị, tiên lượng cho bệnh nhân, không dùng cho mục đích nào khác.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu áp dụng siêu âm nội soi trong chẩn đoán viêm tụy mạn trên 69 bệnh nhân, trong đó 47 bệnh nhân viêm tụy mạn được chẩn đoán theo tiêu chuẩn Rosemont và 22 bệnh nhân chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm theo tiêu chuẩn của Hội Tụy Nhật Bản.

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG, CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ, ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ SINH HÓA

3.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

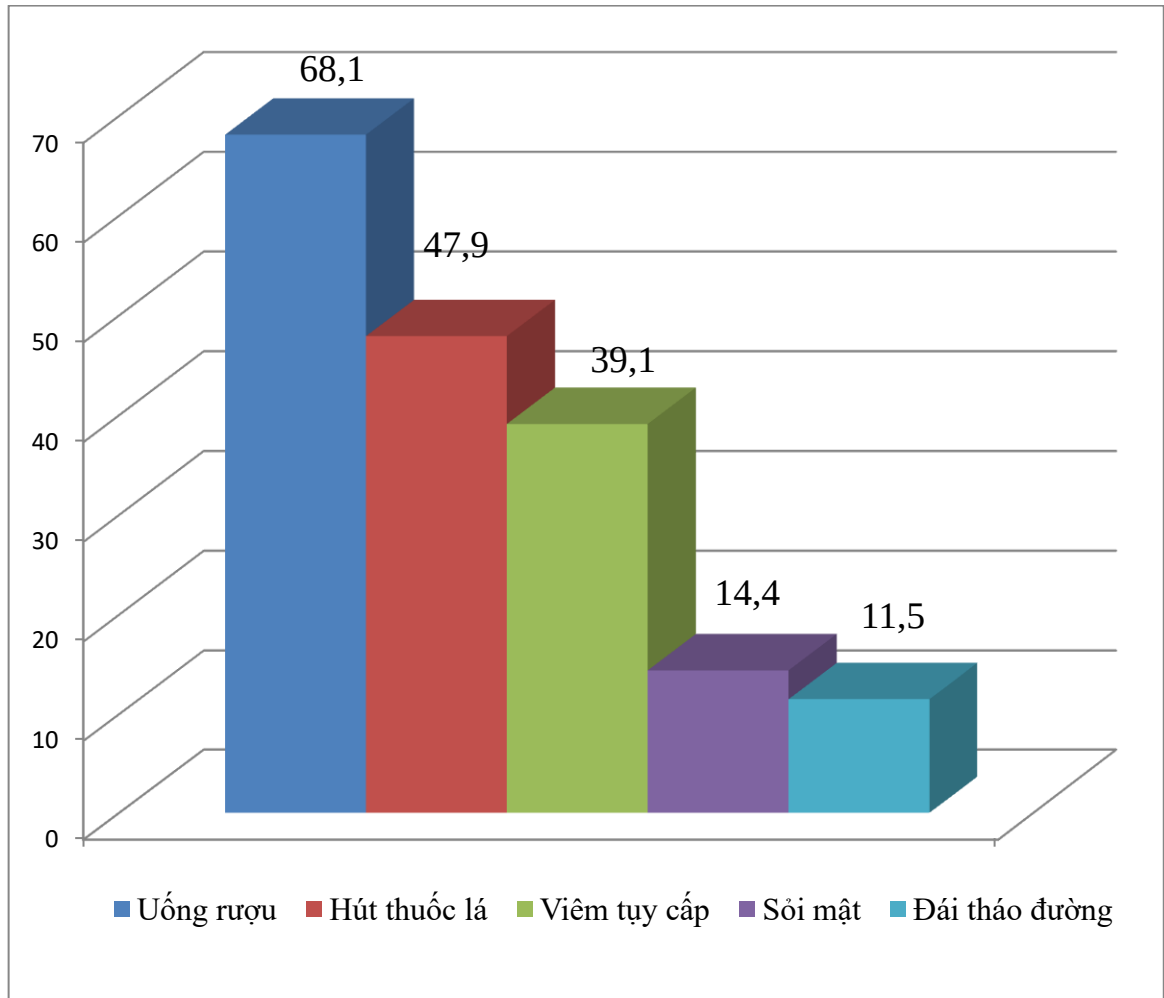
Bảng 3.1. Phân bố về độ tuổi và giới

Nhóm tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
≤ 20	0	0	2	11,7	2	2,8
21 - 40	14	26,9	4	23,5	18	26,2
41 - 60	29	55,8	8	47,0	37	53,7
≥ 61	9	17,3	3	17,8	12	17,3
Tổng	52	100,0	17	100,0	69	100,0

Nhận xét: Đối tượng mắc bệnh tập trung nhiều nhất ở nhóm tuổi 41 - 60 ở cả 2 giới với tỷ lệ lần lượt ở nam và nữ là 55,8% và 47,0%. Về giới tỷ lệ mắc bệnh ở nam (52/69) chiếm 75,3% cao hơn nữ (17/69) chiếm 24,7%.

3.1.2. Các yếu tố nguy cơ

3.1.2.1. Tiền sử của bệnh nhân liên quan đến viêm tụy mạn



Biểu đồ 3.1. Phân bố theo tiền sử có liên quan đến viêm tụy mạn

Nhận xét: Bệnh nhân có uống rượu chiếm tỷ lệ 68,1%, có hút thuốc lá chiếm 47,9%, bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp chiếm 39,1%, sỏi mật chiếm 14,4% và tiền sử đái tháo đường 11,5%.

3.1.2.2. Thời gian uống rượu

Bảng 3.2. Thời gian uống rượu

Thời gian uống rượu	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Không	5	9,6	17	100,0	22	31,9
< 5 năm	3	5,8	0	0,0	3	4,2
5 - 9 năm	8	15,4	0	0,0	8	11,5
10 - 15 năm	11	21,2	0	0,0	11	15,9
> 15 năm	25	48,0	0	0,0	25	36,5
Tổng	52	100,0	17	100,0	69	100,0

Nhận xét:

- Ở nhóm bệnh nhân nam giới, tỷ lệ uống rượu trên 15 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 48,0%, tiếp đến là nhóm bệnh nhân có thời gian uống rượu 10 - 15 năm chiếm 21,2%.

- Chung cả hai giới, tỷ lệ bệnh nhân uống rượu trên 15 năm chiếm 36,5%, tiếp đến là từ 10 - 15 năm chiếm 15,9%, từ 5 - 9 năm chiếm tỷ lệ 11,5% chủ yếu gặp ở bệnh nhân nam và tỷ lệ bệnh nhân không uống rượu chiếm 31,9%.

3.1.2.3. Thời gian hút thuốc lá

Bảng 3.3. Thời gian hút thuốc lá

Thời gian hút thuốc lá	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Không hút thuốc	19	36,6	17	100,0	36	52,1
< 20 gói.năm	25	48,0	0	0,0	25	36,2
≥ 20 gói.năm	8	15,4	0	0,0	8	11,7
Tổng	52	100,0	17	100,0	69	100,0

Nhận xét:

- Ở nhóm bệnh nhân nam giới, tỷ lệ bệnh nhân nam có hút thuốc lá < 20 gói.năm chiếm tỷ lệ cao nhất 48,0% cao hơn nhóm có hút thuốc lá ≥ 20 gói.năm chiếm tỷ lệ 15,4% và nhóm không hút thuốc lá chiếm 36,6%

- Chung cả hai giới, tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá ≥ 20 gói.năm chiếm tỷ lệ 11,7% và nhóm bệnh nhân hút thuốc lá < 20 gói.năm chiếm tỷ lệ 36,2% và không hút thuốc lá 52,1%.

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng và sinh hóa

3.1.3.1. Lý do vào viện

Bảng 3.4. Lý do vào viện

Triệu chứng lâm sàng	Số bệnh nhân (n = 69)	Tỷ lệ %
Đau bụng	48	69,5
Mệt mỏi, chán ăn	18	26,1
Sụt cân	2	2,8
Rối loạn tiêu hóa	8	11,5
Nôn, buồn nôn	11	15,9

Nhận xét: Lý do vào viện chủ yếu của bệnh nhân là đau bụng chiếm tỷ lệ 69,5%, mệt mỏi, chán ăn chiếm 26,1%, nôn và buồn nôn chiếm 15,9% và sụt cân chiếm tỷ lệ thấp nhất 2,8%.

3.1.3.2. Triệu chứng lâm sàng của viêm tụy mạn

Bảng 3.5. Triệu chứng lâm sàng của viêm tụy mạn

Triệu chứng lâm sàng	Số bệnh nhân (n = 69)	Tỷ lệ %
Đau bụng âm ỉ liên tục	48	69,5
Nôn, buồn nôn	21	30,3
Sụt cân	6	8,6
Đi cầu phân lỏng hoặc phân mỡ	17	24,6
Vàng da	3	4,3

Nhận xét: Đa số bệnh nhân đều có triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục chiếm 69,5%, nôn và buồn nôn chiếm 30,3%, đi cầu phân lỏng hoặc phân mỡ chiếm 24,6%, sụt cân chiếm 8,6%, vàng da chiếm 4,3%.

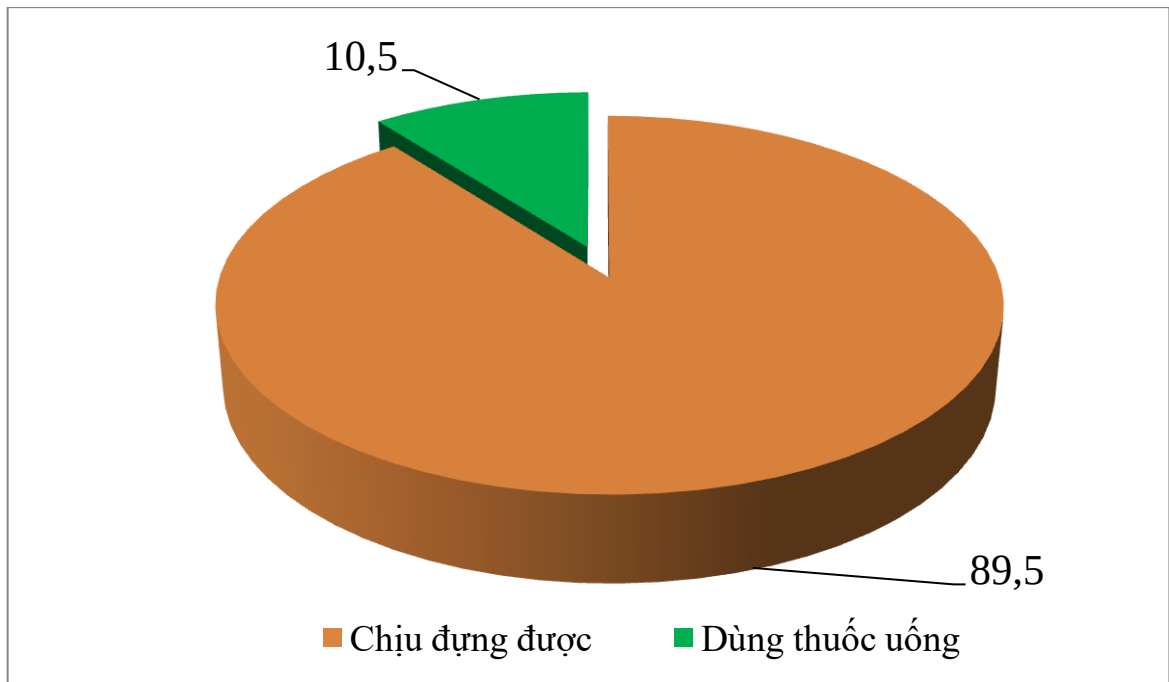
3.1.3.3. Đặc điểm của triệu chứng đau

Bảng 3.6. Đặc điểm của triệu chứng đau

Đặc điểm đau		Số bệnh nhân (n = 48)	Tỷ lệ %
Vị trí đau	Thượng vị	43	89,5
	Hạ sườn phải	8	16,6
	Quanh rốn	4	8,3
Hướng lan	Không lan	29	60,5
	Lan ra sau lưng	19	39,5
Tính chất đau	Đau có cơn trội	16	33,3
Yếu tố tăng đau	Sau ăn dầu mỡ	7	14,5
	Sau uống bia, rượu	3	6,2
Yếu tố giảm đau	Tư thế cò súng	7	14,5
	Không có	41	85,5

Nhận xét: Vị trí đau chủ yếu ở vùng thượng vị chiếm 89,5%. Đau chủ yếu là không lan 60,5% và lan ra sau lưng chiếm 39,5%. Tính chất có cơn trội chiếm 33,3%. Yếu tố tăng đau sau ăn dầu mỡ và uống rượu bia chiếm 20,7% và tỷ lệ bệnh nhân có tư thế giảm đau cò súng chiếm 14,5%.

3.1.3.4. Đặc điểm của mức độ đau



Biểu đồ 3.2. Mức độ đau

Nhận xét: Mức độ đau của bệnh nhân chịu đựng được chiếm 89,5%, tiếp đến có sử dụng thuốc chiếm 10,5%, không có bệnh nhân phải giảm đau bằng thuốc tiêm.

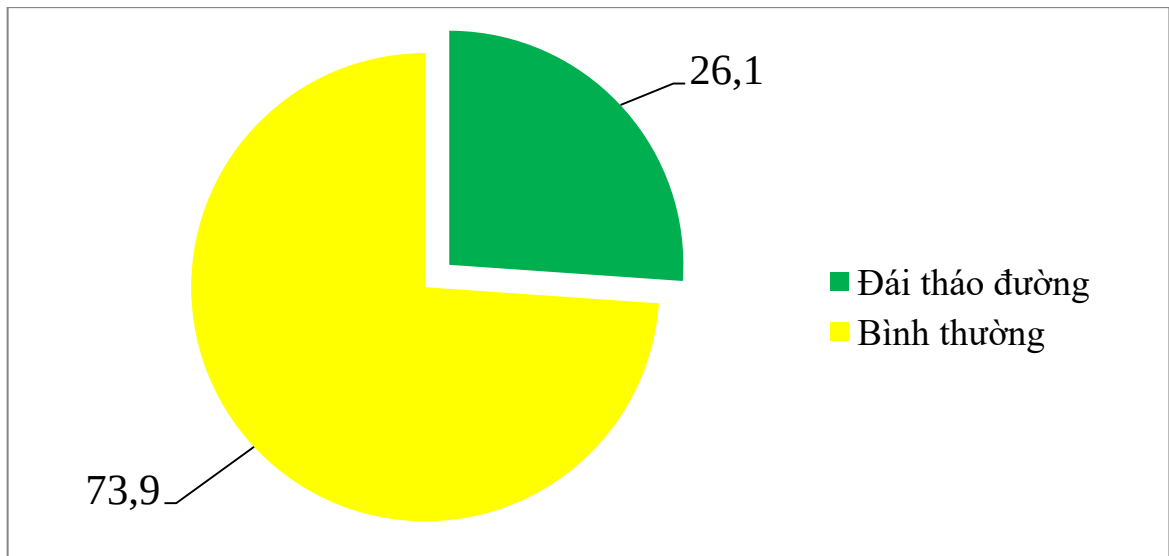
3.1.3.5. Biến đổi enzyme tụy

Bảng 3.7. Amylase và lipase huyết thanh

Xét nghiệm	Bình thường		Tăng		Tổng
	n	%	n	%	
Amylase	49	71,1	20	28,9	69
Lipase	39	56,5	30	43,5	69

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có tăng amylase huyết thanh chiếm 28,9% và tăng lipase huyết thanh 43,5%.

3.1.3.6. Đái tháo đường



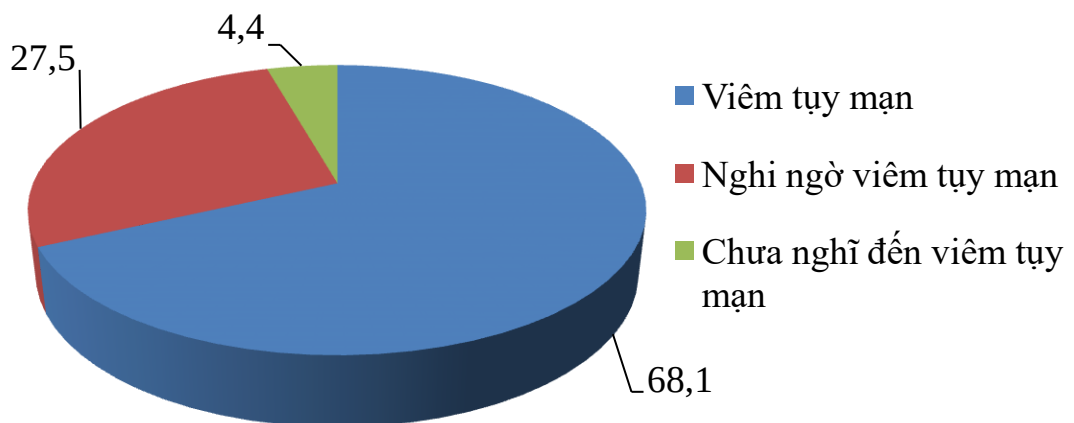
Biểu đồ 3.3. Đái tháo đường

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường chiếm tỷ lệ 26,1%

3.2. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM NỘI SOI Ở BỆNH NHÂN VIÊM TỤY MẠN VÀ VIÊM TỤY MẠN GIAI ĐOẠN SỚM

3.2.1. Chẩn đoán viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont

3.2.1.1. Tiêu chuẩn Rosemont trong chẩn đoán viêm tụy mạn



Biểu đồ 3.4. Chẩn đoán viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont

Nhận xét: Viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont chiếm 68,1%; nghi ngờ viêm tụy mạn chiếm 27,5% và chưa nghĩ đến viêm tụy mạn chiếm 4,4%.

3.2.1.2. Chẩn đoán viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont

Bảng 3.8. Các trường hợp chẩn đoán viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont

Tiêu chuẩn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Một tiêu chí chính A cộng với ≥ 3 tiêu chí phụ	29	61,7
Hai tiêu chí chính A	16	34,0
Một tiêu chí chính A cộng với tiêu chí chính B	2	4,3
Tổng	47	100,0

Nhận xét: Viêm tụy mạn được chẩn đoán với một tiêu chí chính A cộng với ≥ 3 tiêu chí phụ chiếm tỷ lệ cao nhất 61,7%, tiếp đến là hai tiêu chí chính A chiếm 34,0% và thấp nhất với một tiêu chí chính A cộng với tiêu chí chính B chiếm tỷ lệ 4,3%.

3.2.1.3. Chẩn đoán các trường hợp nghi ngờ viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont

Bảng 3.9. Các trường hợp nghi ngờ viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont

Tiêu chuẩn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nhiều hơn hoặc bằng 5 tiêu chí phụ	17	89,5
Một tiêu chí chính B cộng ≥ 3 tiêu chí phụ	2	10,5
Một tiêu chí chính A cộng với < 3 tiêu chí phụ	0	0,0
Tổng	19	100,0

Nhận xét: Nghi ngờ viêm tụy mạn được chẩn đoán với tiêu chuẩn nhiều hơn hoặc bằng 5 tiêu chí phụ chiếm 89,5% và một tiêu chí chính B cộng ≥ 3 tiêu chí phụ chiếm tỷ lệ 10,5%.

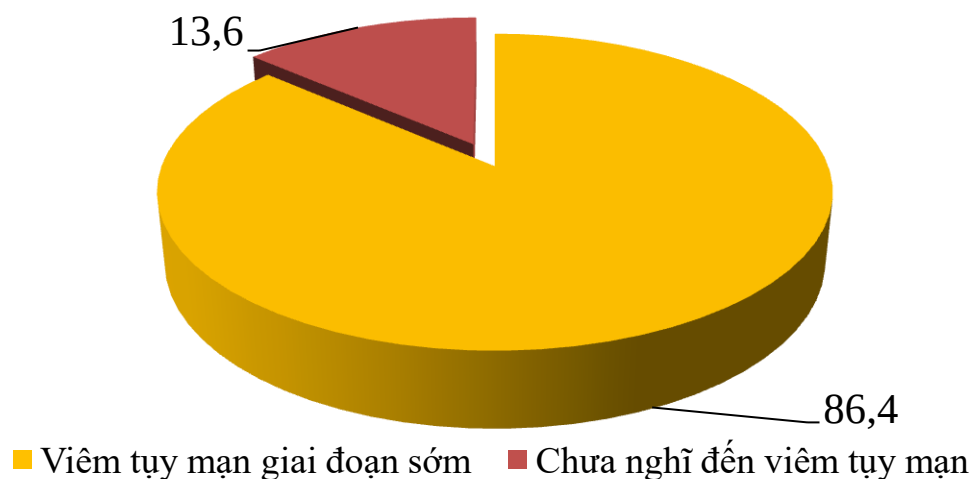
3.2.1.4. Các trường hợp chưa nghĩ đến viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont

Bảng 3.10. Các trường hợp chưa nghĩ đến viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont

Tiêu chuẩn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Từ 3 đến 4 tiêu chí phụ, không có tiêu chí chính	3	100,0
Một tiêu chí chính B hoặc < 3 tiêu chí phụ	0	0
Tổng	3	100,0

Nhận xét: Các trường hợp chưa nghĩ đến viêm tụy mạn được chẩn đoán với tổn thương tụy từ 3 đến 4 tiêu chí phụ, không có tiêu chí chính chiếm 100%.

3.2.2. Giá trị của siêu âm nội soi trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm dựa trên tiêu chuẩn Rosemont khi so sánh với tiêu chuẩn của Hội Tụy Nhật Bản



Biểu đồ 3.5. Giá trị siêu âm nội soi chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm

Nhận xét: Siêu âm nội soi chẩn đoán được 19/22 (86,4%) các trường hợp nghi ngờ viêm tụy mạn tương đương với viêm tụy mạn giai đoạn sớm theo tiêu chuẩn của Hội Tụy Nhật Bản.

3.2.3. Đặc điểm tổn thương tuyến tụy trên siêu âm nội soi nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm

3.2.3.1. Thay đổi kích thước tụy trên siêu âm nội soi

Bảng 3.11. Kích thước tụy trên siêu âm nội soi

Kích thước tụy	Viêm tụy mạn (n = 47)		Viêm tụy mạn sớm (n = 22)		p
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	
Bình thường	7	14,9	11	50,0	0,002
Lớn từng phần	11	23,4	2	9,1	0,15
Teo toàn bộ	17	36,1	2	9,1	0,02
Teo từng phần	12	25,6	7	31,8	0,59
Tổng	47	100,0	22	100,0	

Nhận xét:

Trong nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn tuyến tụy teo nhỏ toàn bộ chiếm tỷ lệ cao nhất 36,1%; tiếp đến là teo từng phần chiếm 25,6%; lớn từng phần chiếm 23,4% và kích thước tụy bình thường chiếm 14,9%.

Trong nhóm viêm tụy mạn giai đoạn sớm tuyến tụy bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất 50,0%; tiếp đến teo từng phần chiếm 31,8%, tuyến tụy lớn từng phần và teo toàn bộ chiếm 9,1%.

Có sự khác biệt về kích thước tụy bình thường và teo toàn bộ giữa hai nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm ($p < 0,05$).

3.2.3.2. Tổn thương nhu mô tụy

Bảng 3.12. Tổn thương trên nhu mô tụy

Tổn thương nhu mô	Viêm tụy mạn (n=47)		Viêm tụy mạn sớm (n=22)		p
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	
Vôi hóa nhu mô	36	76,5	00	0,0	
Tổn thương thùy dạng tổ ong	02	4,2	02	9,1	0,41
Dải tăng âm không có bóng lưng	40	85,1	21	95,4	0,21
Nốt tăng âm không có bóng lưng	35	74,4	21	95,4	0,03
Nang tụy, nang giả tụy	12	25,5	02	9,1	0,11
Tổn thương không phải dạng tổ ong	00	0,0	10	45,4	

Nhận xét:

- Tổn thương dải tăng âm không có bóng lưng và nốt tăng âm không có bóng lưng chiếm tỷ lệ cao ở cả 2 nhóm viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm.
- Tổn thương vôi hóa nhu mô chỉ có ở nhóm viêm tụy mạn chiếm tỷ lệ 76,5%.
- Tổn thương nang giả tụy chiếm tỷ lệ 25,5% ở nhóm viêm tụy mạn cao hơn nhóm viêm tụy mạn giai đoạn sớm chiếm 9,1%.
- Tổn thương nhu mô không phải dạng tổ ong ở nhóm viêm tụy mạn giai đoạn sớm chiếm 45,4%.

3.2.3.3. *Tổn thương ống tụy***Bảng 3.13.** Tổn thương trên ống tụy

Tổn thương ống tụy	Viêm tụy mạn (n=47)		Viêm tụy mạn sớm (n=22)		p
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	
Sỏi ống tụy chính	27	57,4	00	0,0	
Giãn ống tụy chính	42	89,3	17	77,2	0,18
Thành ống tụy chính không đều	24	51,1	9	40,9	0,43
Tăng âm thành ống tụy chính	39	82,9	22	100,0	0,04
Giãn ống tụy nhánh	01	2,1	00	0,0	

Nhận xét:

- Nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn giãn ống tụy chính chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 89,3%; tiếp đến là tăng âm thành ống tụy chính chiếm 82,9%; sỏi ống tụy chính chiếm 57,4% và thấp nhất là giãn ống tụy nhánh chiếm 2,1%.

- Nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm tăng âm thành ống tụy chiếm tỷ lệ cao nhất 100,0%; tiếp đến là giãn ống tụy chính chiếm 77,2%; thành ống tụy chính không đều chiếm 40,9%.

- Có sự khác biệt về tổn thương tăng âm thành ống tụy chính giữa hai nhóm viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm ($p < 0,05$).

3.2.3.4. Khảo sát số lượng sỏi ống tụy chính trên siêu âm nội soi

Bảng 3.14. Sỏi ống tụy chính trên siêu âm nội soi

Số lượng sỏi ống tụy chính	Viêm tụy mạn (n = 47)		Viêm tụy mạn sớm (n = 22)	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Một viên	13	27,6	0	0,0
Hai viên	3	6,3	0	0,0
Ba viên	1	2,1	0	0,0
Nhiều hơn 3 viên	10	21,2	0	0,0

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm không có sỏi ống tụy chính. Nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn sỏi 1 viên chiếm tỷ lệ cao nhất 27,6%; nhiều hơn 3 viên chiếm 21,2% và sỏi hai viên chiếm 6,3%.

3.2.3.5. Khảo sát kích thước ống tụy chính trên siêu âm nội soi

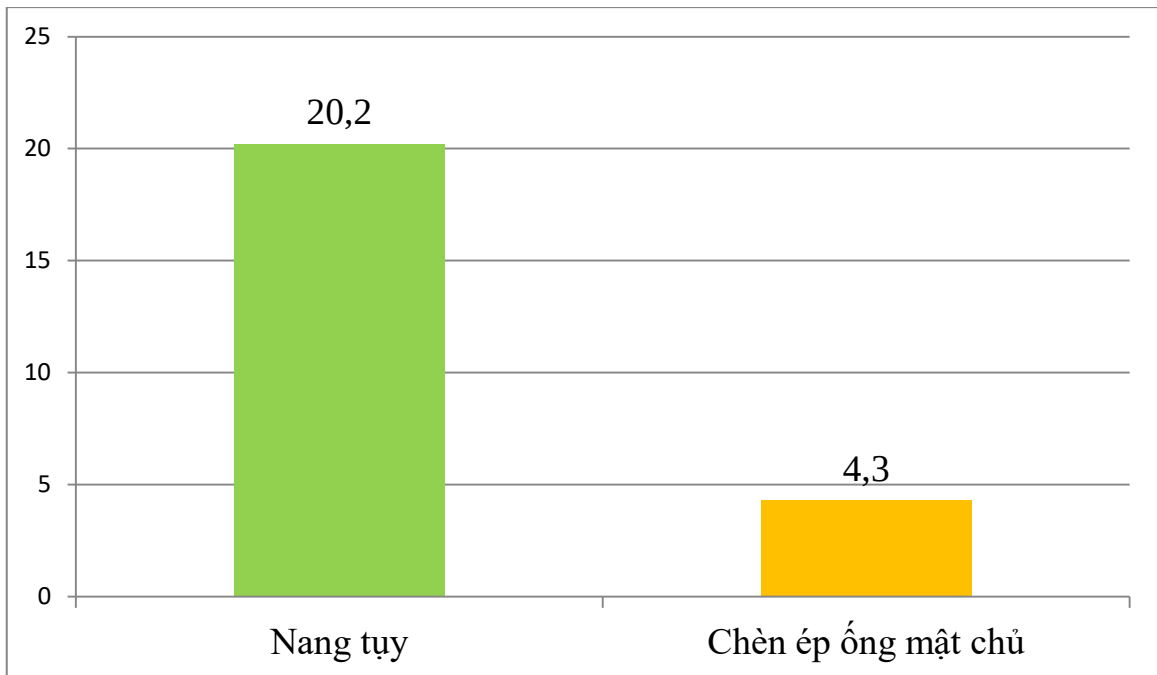
Bảng 3.15. Kích thước ống tụy chính trên siêu âm nội soi

Kích thước ống tụy chính	Viêm tụy mạn		Viêm tụy mạn sớm		Tổng
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	
≤ 5mm	21	44,6	22	100,0	43
6 - 10 mm	22	46,9	0	0,0	22
> 10 mm	4	8,5	0	0,0	4
Tổng	47	100,0	22	100,0	69

Nhận xét:

- Nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm có kích thước ống tụy chính ≤ 5mm chiếm 100%.
- Nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn kích thước ống tụy chính từ 6 - 10 mm chiếm tỷ lệ cao nhất 46,9%; ≤ 5mm chiếm tỷ lệ 44,6% và thấp nhất > 10 mm chiếm 8,5%.

3.2.4. Biểu chứng viêm tụy mạn



Biểu đồ 3.6. Các biểu chứng viêm tụy mạn

Nhận xét: Tỷ lệ nang tụy chiếm tỷ lệ 20,2% và chèn ép ống mật chủ chiếm 4,3%.

3.2.5. Tai biến của thủ thuật siêu âm nội soi

Bảng 3.16. Tai biến của thủ thuật siêu âm nội soi

Tai biến	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thủng thực quản	0	0
Thủng tá tràng	0	0
Xuất huyết tiêu hóa trên	0	0
Viêm phổi hít	0	0
Hạ oxy máu	3	4,3

Nhận xét: Tỷ lệ tai biến của thủ thuật là tai biến thoáng qua với hạ oxy máu chiếm 4,3%

3.3. LIÊN QUAN GIỮA MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM TRÊN SIÊU ÂM NỘI SOI VỚI ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HÓA VÀ CẮT LỚP VI TÍNH

3.3.1. Liên quan giữa hình ảnh siêu âm nội soi với đặc điểm lâm sàng

3.3.1.1. Mối liên quan giữa vô hóa tụy với tiền sử uống rượu nhiều

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa vô hóa tụy với tiền sử uống rượu nhiều

	Vô hóa nhu mô tụy, sỏi ống tụy chính			
	Có	%	Không	%
Tiền sử uống rượu nhiều (> 10 năm)	25	69,4	11	30,6

Nhận xét: Tỷ lệ vô hóa nhu mô tụy, sỏi ống tụy trong nhóm bệnh nhân uống rượu > 10 năm chiếm 69,4%.

3.3.1.2. Mối liên quan giữa vô hóa với tiền sử hút thuốc lá.

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa vô hóa tụy với tiền sử hút thuốc lá

	Vô hóa nhu mô tụy, sỏi ống tụy chính			
	Có	%	Không	%
Tiền sử hút thuốc lá (≥ 20 gói năm)	5	62,5	3	37,5

Nhận xét: Tỷ lệ vô hóa nhu mô tụy, sỏi ống tụy trong nhóm bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá ≥ 20 gói năm chiếm tỷ lệ 62,5%.

3.3.1.3. *Mối liên quan giữa giãn ống tụy chính với triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục*

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa giãn ống tụy chính với triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục

Giãn ống tụy chính	Triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục				Tổng
	Có	%	Không	%	
Có	42	71,1	17	28,9	59
Không	6	60,0	4	40,0	10
p	0,48				69

Nhận xét: Tỷ lệ triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục ở nhóm giãn ống tụy chính chiếm 71,1% cao hơn nhóm không giãn ống tụy chính chiếm 60,0%.

3.3.1.4. *Mối liên quan giữa kích thước ống tụy chính với triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục*

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa kích thước ống tụy chính với triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục

Kích thước ống tụy chính	Triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục				Tổng
	Có	%	Không	%	
$\leq 5\text{mm}$	22	51,2	21	48,8	43
6 - 10 mm	22	100,0	0	0,0	22
> 10 mm	4	100,0	0	0,0	4
p	p < 0,01				69

Nhận xét: Có sự khác biệt về triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục giữa các nhóm bệnh nhân giãn ống tụy chính với p < 0,01.

3.3.1.5. Mối liên quan giữa mức độ viêm tụy mạn với triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục với mức độ viêm tụy mạn

Mức độ viêm tụy	Triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục				Tổng
	Có	%	Không	%	
Viêm tụy mạn	41	87,3	6	12,7	47
Viêm tụy mạn giai đoạn sớm	7	31,8	15	68,2	22
p	p < 0,01				69

Nhận xét: Có sự khác biệt về triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục giữa nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm.

3.3.2. Liên quan giữa hình ảnh siêu âm nội soi với biến đổi sinh hóa

3.3.2.1. Mối liên quan giữa mức độ viêm tụy mạn với nồng độ amylase, lipase

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa nồng độ amylase, lipase với mức độ viêm tụy mạn

Xét nghiệm máu	Viêm tụy mạn		VTM giai đoạn sớm		p
	n	Trung vị	n	Trung vị	
Amylase (U/L)	47	84 (18 – 451)	22	81 (45 – 156)	0,63
Lipase (U/L)	47	46,7 (3,3 – 423)	22	60,3 (17,4 – 180)	0,33

Nhận xét: Không có sự khác biệt về nồng độ trung bình của amylase, lipase giữa nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm.

3.3.2.2. Mối liên quan giữa mức độ viêm tụy mạn với đường máu

Bảng 3.23. Mối liên quan giữa đường máu với mức độ viêm tụy mạn

Mức độ viêm tụy mạn	Đái tháo đường				Tổng
	Có		Không		
	n	%	n	%	
Viêm tụy mạn	13	27,6	34	72,4	47
Viêm tụy mạn giai đoạn sớm	5	22,7	17	77,3	22
p	0,66				

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ đái tháo đường ở nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm

3.3.3. Đối chiếu hình ảnh trên siêu âm nội soi với cắt lớp vi tính

3.3.3.1. Đối chiếu khả năng phát hiện sỏi tụy

Bảng 3.24. Đối chiếu giá trị của các thăm dò hình ảnh trong khảo sát sỏi tụy

Siêu âm nội soi	Cắt lớp vi tính		
	Không	Có	
Không	22	0	22 (31,9%)
Có	10	37	47 (68,1%)
	32 (46,4%)	37 (53,6%)	69
Hệ số Kappa	0,7		

Nhận xét: Phát hiện sỏi nhu mô và sỏi ống tụy chính giữa siêu âm nội soi và cắt lớp vi tính có mức độ phù hợp chặt chẽ với Kappa = 0,7.

3.3.3.2. Đối chiếu khả năng đánh giá ống tụy chính

Bảng 3.25. Đối chiếu giá trị các thăm dò hình ảnh trong khảo sát giãn ống tụy chính

Siêu âm nội soi	Cắt lớp vi tính		
	Không	Có	
Không	9	1	10 (14,5%)
Có	29	30	59 (85,5%)
	38 (55,1%)	31 (44,9%)	69
Hệ số Kappa	0,18		

Nhận xét: Phát hiện giãn ống tụy chính giữa siêu âm nội soi và cắt lớp vi tính có mức độ phù hợp rất ít với Kappa = 0,18.

3.3.3.3. Đối chiếu giá trị khảo sát kích thước ống tụy chính

Bảng 3.26. Đối chiếu giá trị của các thăm dò hình ảnh trong khảo sát kích thước ống tụy chính

	Cắt lớp vi tính		Siêu âm nội soi		p
	n	Trung vị	n	Trung vị	
KT ống tụy chính	69	3 (3 – 14)	69	5 (2 – 14)	< 0,01

Nhận xét: Siêu âm nội soi có sự khác biệt với cắt lớp vi tính trong đánh giá kích thước ống tụy chính với $p < 0,01$.

3.3.3.4. Đối chiếu chẩn đoán viêm tụy mạn trên cắt lớp vi tính và siêu âm nội soi.

Bảng 3.27. Đối chiếu siêu âm nội soi và hình ảnh cắt lớp vi tính ở bệnh nhân viêm tụy mạn nói chung (69 bệnh nhân)

Cắt lớp vi tính Siêu âm nội soi	Phân loại Cambridge				
	0	1	2	3	4
n	10	8	10	4	37
Tỷ lệ %	14,4%	11,6%	14,4%	5,7%	53,9%

Nhận xét: Có 28/69 bệnh nhân chiếm 40,4% thuộc nhóm Cambridge 0, Cambridge 1 và 2 không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy mạn trên cắt lớp vi tính nhưng có tổn thương tụy trên siêu âm nội soi.

Bảng 3.28. Đối chiếu siêu âm nội soi và hình ảnh cắt lớp vi tính ở bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm (22 bệnh nhân)

Cắt lớp vi tính Siêu âm nội soi	Phân loại Cambridge				
	0	1	2	3	4
n	9	7	4	2	0
Tỷ lệ %	40,9	31,8	18,2	9,1	0,0

Nhận xét: Trong nhóm 22 bệnh nhân được chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm, có 20/22 bệnh nhân chiếm 90,9% thuộc các nhóm 0, 1 và 2 theo phân loại Cambridge, tức là nhóm chưa đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán viêm tụy mạn trên cắt lớp vi tính. Đặc biệt có 9/22 bệnh nhân chiếm 40,9% thuộc nhóm Cambridge 0, tức là hoàn toàn bình thường trên cắt lớp vi tính.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG, CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ, ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ SINH HÓA

4.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.1 tỷ lệ mắc bệnh tập trung nhiều nhất ở nhóm tuổi 41 - 60 ở cả 2 giới với tỷ lệ lần lượt ở nam và nữ là 55,8% và 47,0%. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Toàn nghiên cứu trên 55 bệnh nhân có độ tuổi trung bình là $48,3 \pm 6,5$, tuổi thấp nhất là 23 và tuổi lớn nhất là 68 [12]. Theo báo cáo của tác giả Machicado dựa trên các nghiên cứu dịch tễ học trên thế giới thì tỷ lệ mắc bệnh cao nhất vẫn ở độ tuổi trung niên [87]. Theo nghiên cứu của Wong trên 16.572 bệnh nhân viêm tụy mạn độ tuổi từ 40-64 chiếm tỷ lệ cao nhất 50,4%, từ 20-39 chiếm tỷ lệ 35,3% và thấp nhất nhóm tuổi 65-84 chiếm tỷ lệ 14,3% với độ tuổi trung bình $47,5 \pm 15,4$ [139]. Tương tự nghiên cứu của Hao trên 2037 bệnh nhân trong đó có 404/2037 bệnh nhân viêm tụy mạn do rượu và 1633/2037 bệnh nhân viêm tụy mạn không rõ nguyên nhân thì độ tuổi trung bình của bệnh nhân viêm tụy mạn là $43,4 \pm 15,4$ [54].

Về giới thì tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ trong đó nam chiếm 75,3% cao hơn nữ chiếm 24,7%. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trong nước và trên thế giới, theo tác giả Lê Văn Cường nghiên cứu trên 61 bệnh nhân viêm tụy mạn điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Bình Dân từ 1994 - 2009 có tỷ lệ nam/nữ là 46/15 [3]. Theo nghiên cứu của Wong trên 16.572 bệnh nhân viêm tụy mạn tỷ lệ mắc bệnh ở nam 83,7% cao hơn nữ là 16,3% [139]. Tương tự nghiên cứu của Hao trên 2037 bệnh nhân trong đó có 404/2037 bệnh nhân viêm tụy mạn do rượu và 1633/2037 bệnh nhân viêm tụy

mạn không rõ nguyên nhân thì tỷ lệ mắc bệnh ở nam chiếm 70,1% cao hơn nữ chiếm 29,9% [54]. Nghiên cứu của Spanier tại Hà Lan cho thấy tỷ lệ mắc mới viêm tụy mạn ở nam 2,16/100.000 dân, ở nữ 1,4/100.000 dân và theo tổ chức Y tế thế giới tỷ lệ mắc mới ở nam dao động từ 1,4 - 1,9/100.000 dân và ở nữ 0,8 - 1,2/100.000 dân [120]. Theo nghiên cứu dịch tễ học của Machicado thì tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ, có sự khác biệt là do tỷ lệ sử dụng rượu ở nam nhiều hơn nữ và rượu được xem là nguyên nhân chính gây nên bệnh lý viêm tụy mạn [87].

4.1.2. Các yếu tố nguy cơ

4.1.2.1. Tiền sử liên quan đến bệnh lý viêm tụy mạn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử uống rượu chiếm tỷ lệ 68,1%, có hút thuốc lá chiếm 47,9%, bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp chiếm 39,1%, sỏi mật chiếm 14,4% và tiền sử đái tháo đường 11,5%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự Nguyễn Anh Tuấn trên 32 bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật nối tụy - ruột đơn thuần điều trị viêm tụy mạn từ 2006 - 2010 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 có tiền sử nghiện rượu chiếm 53,1% (250 - 750ml/ngày), tiền sử viêm tụy cấp chiếm 9,4% và đái tháo đường chiếm 18,6% [13]. Theo tác giả Lê Văn Cường nghiên cứu trên 61 bệnh nhân viêm tụy mạn được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Bình Dân từ 1994 - 2009 nguyên nhân viêm tụy mạn do rượu chiếm tỷ lệ 47,5% và thuốc lá 40,9% [3].

Rượu là nguyên nhân chính gây nên bệnh lý viêm tụy mạn nhưng còn có các nguyên nhân khác như yếu tố di truyền, thuốc lá, nhiễm trùng...[111]. Thuốc lá là nguyên nhân độc lập của viêm tụy mạn và góp phần làm nặng hơn tác hại của rượu lên tuyến tụy [110], [135]. Tuy nhiên mối liên quan giữa hút thuốc lá và viêm tụy mạn còn phụ thuộc vào liều lượng thuốc lá, thời gian bắt đầu hút thuốc lá lúc còn trẻ. Theo nghiên cứu của Tolstrup chứng minh có sự liên quan giữa liều lượng thuốc lá và viêm tụy mạn [127]. Theo phân tích tổng hợp của Aune nhận thấy thuốc lá làm gia tăng tỷ lệ viêm tụy cấp, viêm tụy

mạn và đợt cấp trên nền viêm tụy mạn, nhóm có tiền sử hút thuốc lá có yếu tố nguy cơ viêm tụy thấp hơn nhóm vẫn đang hút thuốc lá, có sự liên quan giữa số lượng thuốc lá tính bằng gói.năm với tình trạng viêm tụy [25].

Theo nghiên cứu của Hori trên 499 bệnh nhân viêm tụy mạn có 250/499 bệnh nhân chiếm 50,1% có tiền sử viêm tụy cấp và 249/499 bệnh nhân chiếm 49,9% không có tiền sử viêm tụy cấp, trong nhóm này có 18/249 bệnh nhân viêm tụy cấp sau chẩn đoán chiếm 3,6% [59]. Theo nghiên cứu của Nojgaard tại Đan Mạch khi theo dõi dọc ở 352 bệnh nhân viêm tụy cấp sau 30 năm có 85 bệnh nhân chiếm 24,1% diễn tiến sang viêm tụy mạn, trong đó có 48,2% bệnh nhân tiến triển từ viêm tụy cấp do rượu, 47% bệnh nhân từ viêm tụy cấp không rõ nguyên nhân và 4,8% bệnh nhân viêm tụy cấp do những nguyên nhân khác. Nhóm tác giả đã kết luận viêm tụy cấp có thể diễn tiến đến viêm tụy mạn không những từ những bệnh nhân viêm tụy cấp do rượu mà còn từ những bệnh nhân viêm tụy cấp không do rượu và thuốc lá đóng vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy diễn tiến đến viêm tụy mạn [95].

4.1.2.2. Thời gian uống rượu và hút thuốc lá

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.2, ở nhóm bệnh nhân nam uống rượu trên 15 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 48,0%, tiếp đến là nhóm bệnh nhân có thời gian uống rượu 10 - 15 năm chiếm 21,2%. Chung cả hai giới, tỷ lệ bệnh nhân uống rượu trên 15 năm chiếm 36,5%, tiếp đến là từ 10 - 15 năm chiếm 15,9%, từ 5 - 9 năm chiếm tỷ lệ 11,5% chủ yếu gặp ở bệnh nhân nam và tỷ lệ bệnh nhân không uống rượu chiếm 31,8%. Theo nghiên cứu của Dufour và cs thời gian sử dụng rượu từ 6 - 12 năm và liều lượng trên 80g/ngày thúc đẩy quá trình viêm tụy mạn [44]. Theo nghiên cứu tiên cứu của Masamune trên 83 bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Tụy Nhật Bản, có 4 bệnh nhân chuyển sang viêm tụy mạn chiếm 4,8% và 48 bệnh nhân không thay đổi chẩn đoán chiếm 57,8%, 31

bệnh nhân có diễn tiến tốt hơn chiếm 37,3% khi theo dõi trong 2 năm. Nhóm bệnh nhân chuyển sang viêm tụy mạn đều là nam giới vẫn tiếp tục sử dụng rượu và 3 bệnh nhân tiếp tục hút thuốc lá, khi so sánh giữa nhóm bệnh nhân diễn tiến sang viêm tụy mạn (n=4) và nhóm không thay đổi (n=79) cho thấy rượu, thuốc lá và viêm tụy cấp tái diễn liên quan đến diễn tiến của bệnh [91]. Theo tác giả Kume có sự khác biệt về liều lượng rượu sử dụng liên quan với bệnh lý viêm tụy mạn, trên 408 bệnh nhân viêm tụy mạn tỷ lệ nguy cơ viêm tụy mạn ở các nhóm sử dụng rượu 20 - 40 g/ngày, 40 - 60 g/ngày, 60 - 80 g/ngày, 80 - 100 g/ngày, hơn 100 g/ngày lần lượt là 2,6 (1,2-5,5), 3,2 (1,5-7,1), 9,2 (4,1-20,3), 13,0 (5,3-31,6), 19,6 (8,2-46,8). Và khi so sánh giữa nhóm không uống rượu và nhóm sử dụng rượu ít hơn 20g/ngày thì không có sự khác biệt nhưng khi so sánh với nhóm uống rượu trên 100g/ngày thì nguy cơ viêm tụy mạn cao hơn 10,4 lần [77].

Theo bảng 3.3, ở nhóm bệnh nhân nam giới, tỷ lệ bệnh nhân nam có hút thuốc lá < 20 gói.năm chiếm tỷ lệ cao nhất 48,0% cao hơn nhóm có hút thuốc lá ≥ 20 gói.năm chiếm tỷ lệ 15,4% và nhóm không hút thuốc lá chiếm 36,6%. Chung cả hai giới, tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá ≥ 20 gói.năm chiếm tỷ lệ 11,7% và nhóm bệnh nhân hút thuốc lá < 20 gói.năm chiếm tỷ lệ 36,2% và không hút thuốc lá 52,1%. Thuốc lá được xem là nguyên nhân gây nên bệnh lý viêm tụy mạn, có sự liên quan giữa thời gian hút thuốc lá với tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ mắc bệnh tăng từ 2,4 lần đối với nhóm bệnh nhân hút thuốc lá dưới 20 điếu/ngày và tăng lên 3,3 lần đối với nhóm bệnh nhân hút thuốc lá hơn 20 điếu/ngày. Khi so sánh tỷ lệ nguy cơ mắc bệnh thì nhóm hút thuốc lá có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn nhóm không hút thuốc lá 3 lần và khi ngưng thuốc lá có khoảng 50% các trường hợp giảm tỷ lệ nguy cơ mắc bệnh từ 2,4 xuống 1,4 so với nhóm vẫn tiếp tục hút thuốc [22]. Theo nghiên cứu bệnh chứng trên 346 bệnh nhân viêm tụy mạn và 346 người bình thường tại Trung Quốc tỷ lệ

hút thuốc lá ở nhóm viêm tụy mạn chiếm 46,8%, nghiên cứu đã đi đến kết luận hút thuốc lá nhiều trên 30 năm là yếu tố nguy cơ cao đưa đến viêm tụy mạn khi so sánh với nhóm chứng [80]. Theo Muniraj nghiên cứu trên 508 bệnh nhân viêm tụy mạn có 410 bệnh nhân được thăm khám và xác định thuốc lá là nguyên nhân gây viêm tụy mạn cho thấy sự khác biệt giữa nhóm đang hút thuốc lá và nhóm đã ngưng hút thuốc lá lần lượt 91,3% và 60,3% với $p < 0,001$, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa nhóm hút thuốc lá < 1 gói/ngày 79,3% và nhóm ≥ 1 gói/ngày 83% với $p = 0,31$ nhưng khi so sánh giữa nhóm hút thuốc lá 12 - 35 gói.năm (84,9%) và >35 gói.năm (89,3%) với nhóm hút thuốc lá < 12 gói.năm (68,8%) có sự khác biệt với $p < 0.001$ [93].

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng và sinh hóa

4.1.3.1. Đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi lý do vào viện của bệnh nhân là đau bụng chiếm tỷ lệ cao nhất đạt 69,5%. Theo bảng 3.5, triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục chiếm 69,5%, nôn và buồn nôn chiếm 30,3%, đi cầu phân lỏng hoặc phân mỡ chiếm 24,6%, sụt cân chiếm 8,6%, vàng da chiếm 4,3%. Theo bảng 3.6 về đặc điểm của triệu chứng đau: vị trí đau ở vùng thượng vị chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 89,5%, đau chủ yếu là không lan 60,5% và lan ra sau lưng chiếm 39,5%. Tính chất đau có cơn trội chiếm 33,3%. Yếu tố tăng đau sau ăn dầu mỡ và uống rượu chiếm 20,7% và tỷ lệ bệnh nhân có tư thế giảm đau cò súng chiếm 14,5%.

Tương tự nghiên cứu của Nguyễn Anh Tuấn trên 32 bệnh nhân, triệu chứng lâm sàng nổi bật là đau bụng chiếm 100% trong đó đau dữ dội 65,6%, đau âm ỉ nhưng liên tục 34,4%, đau lan ra sau lưng chiếm 71,9% và có đến 91,9% bệnh nhân phải dùng đến thuốc giảm đau, sụt cân chiếm tỷ lệ 84,4%, đi cầu phân lỏng 65% và 6,5% có biểu hiện vàng da [13]. Theo Lê Văn Cường nghiên cứu trên 61 bệnh nhân viêm tụy mạn đau thượng vị chiếm 100% trong đó

22/61 trường hợp đau kèm buồn nôn và 25/61 trường hợp đau kèm chán ăn [3]. Theo nghiên cứu của Agarwal trên 1415 bệnh nhân viêm tụy mạn triệu chứng đau bụng chiếm 84,38%, vàng da chiếm 0,71%, tiêu chảy 1,34% và các nguyên nhân khác chiếm 1,98% [16].

Triệu chứng lâm sàng tiêu chảy trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Hao trên 2037 bệnh nhân viêm tụy mạn có triệu chứng lâm sàng tiêu chảy chiếm 22,5%, triệu chứng tiêu chảy xuất hiện ở nhóm viêm tụy mạn do rượu chiếm 29,7% (120/404) cao hơn nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn không rõ nguyên nhân chiếm 20,8% (339/1633). Khi theo dõi dọc sau 3 năm, 5 năm và 10 năm triệu chứng tiêu chảy xuất hiện ở nhóm viêm tụy mạn do rượu lần lượt 12,9% (95% CI: 11,2%-14,6%), 16,2% (95% CI: 14,2%-18,2%) và 22,8% (95% CI: 20,2%-25,3%); trong khi nhóm viêm tụy mạn không rõ nguyên nhân lần lượt là 11,4% (95% CI: 10,6%-12,2%), 12,6% (95% CI: 11,7%-13,5%) và 15,4% (95% CI: 14,3%-16,6%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,007$ [54].

Về mức độ đau của bệnh nhân có 10,5% có sử dụng thuốc uống để giảm đau và 89,5% bệnh nhân chịu đựng được theo biểu đồ 3.2. Nghiên cứu của Singh cho thấy vai trò của yếu tố về di truyền và các nguyên nhân từ bên ngoài góp phần gây nên triệu chứng đau trong viêm tụy mạn, khoảng 80% bệnh nhân viêm tụy mạn xuất hiện triệu chứng đau thượng vị tái diễn hoặc liên tục. Phác đồ đầu tiên trong điều trị đau là khuyên bệnh nhân không sử dụng bia rượu và thuốc lá, tiếp đến là sử dụng các thuốc giảm đau thông thường NSAIDs nếu không giảm thì sử dụng nhóm opioids như Tramadol. Ngoài ra điều trị phối hợp enzyme tụy và các chất oxi hóa có thể có hiệu quả giảm đau khoảng 50% bệnh nhân, khi bệnh nhân có tắc nghẽn ống tụy chính do sỏi, hẹp ống tụy chính không đáp ứng với điều trị nội khoa cần xem xét can thiệp nội soi hoặc ngoại khoa [118].

4.1.3.2. *Biến đổi sinh hóa*

➤ *Biến đổi enzyme tụy*

Theo bảng 3.7, tỷ lệ bệnh nhân có tăng amylase huyết thanh chiếm 28,9%, tăng lipase huyết thanh 43,5%. Nghiên cứu của Phạm Hoàng Hà và cs đã nghiên cứu chức năng tụy ngoại tiết dựa vào đánh giá hoạt độ enzyme tụy trong máu và trong dịch tụy trên 40 bệnh nhân, giá trị trung bình nồng độ protease trong máu là $89,27 \pm 57,1$ nanokatal/ml và trong dịch tụy là $107,29 \pm 48,6$ nanokatal/ml, giá trị trung bình nồng độ amylase trong máu là $138,12 \pm 131,7$ đơn vị/100 ml và trong dịch tụy $542,73 \pm 231,7$ đơn vị/100ml, giá trị trung bình nồng độ lipase trong máu là $11,88 \pm 16,1$ đơn vị Bondi và trong dịch tụy $51,65 \pm 42,3$ đơn vị Bondi [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tỷ lệ tăng amylase và lipase huyết thanh, điều này có thể giải thích mẫu nghiên cứu của chúng tôi là viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm, hơn nữa chúng tôi xác định tăng amylase, lipase huyết thanh khi có kết quả xét nghiệm cao hơn ngưỡng trên của kết quả xét nghiệm. Tác giả Nguyễn Văn Rư tiến hành định lượng amylase và lipase trong dịch tụy của 30 bệnh nhân viêm tụy mạn tại Bệnh viện Việt Đức, kết quả nồng độ amylase trung bình là $275,3 \pm 158,7$ đvA/100ml máu và $615,6 \pm 111,6$ đvA/100ml dịch tụy ở bệnh nhân viêm tụy mạn tăng so với người bình thường, nồng độ lipase trung bình trong máu là $13,8 \pm 9,8$ đvB/100ml máu và $51,5 \pm 50,5$ đvB/100ml dịch tụy ở bệnh nhân viêm tụy mạn giảm so với người bình thường [11].

➤ *Biến đổi về đường máu*

Theo biểu đồ 3.3 có 18 bệnh nhân đái tháo đường chiếm tỷ lệ 26,1%, trong đó có 8 trường hợp có tiền sử đái tháo đường. Viêm tụy mạn là bệnh lý có thương tổn tụy không hồi phục đưa đến rối loạn chức năng tụy nội tiết với biểu hiện thường gặp là đái tháo đường. Các yếu tố nguy cơ của đái tháo đường trên bệnh nhân viêm tụy mạn gia tăng theo thời gian mắc bệnh và tổn

thương tuyến tụy, đặc biệt đối với nhóm bệnh nhân có vôi hóa sớm và nhóm có phẫu thuật phần đuôi tụy. Phần lớn nguyên nhân của viêm tụy mạn do rượu và tỷ lệ đái tháo đường xuất hiện khoảng từ 50% đến 83% sau thời gian sử dụng rượu từ 10 - 25 năm, đối với bệnh lý tụy có nguyên nhân di truyền thời gian xuất hiện đái tháo đường trung bình sau 10 năm vì vậy bệnh nhân xuất hiện đái tháo đường thường gặp ở độ tuổi trung niên khoảng 50 tuổi [52].

4.2. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM NỘI SOI Ở BỆNH NHÂN VIÊM TỤY MẠN VÀ VIÊM TỤY MẠN GIAI ĐOẠN SỚM

4.2.1. Tiêu chuẩn Rosemont trong chẩn đoán viêm tụy mạn

Khi áp dụng tiêu chuẩn Rosemont trong chẩn đoán viêm tụy mạn thì có 68,1% viêm tụy mạn; nghi ngờ viêm tụy mạn chiếm 27,5% và chưa nghĩ đến viêm tụy mạn chiếm 4,4%. Trong 47 trường hợp viêm tụy mạn được chẩn đoán theo tiêu chuẩn Rosemont, có 29 trường hợp được chẩn đoán với một tiêu chí chính A cộng với ≥ 3 tiêu chí phụ chiếm tỷ lệ cao nhất 61,7%, tiếp đến là 16 trường hợp với hai tiêu chí chính A chiếm 34,0% và thấp nhất là 2 trường hợp với một tiêu chí chính A cộng với tiêu chí chính B chiếm tỷ lệ 4,3%. Các trường hợp nghi ngờ viêm tụy mạn theo Rosemont được chẩn đoán với nhiều hơn hoặc bằng 5 tiêu chí phụ chiếm 89,5% và một tiêu chí chính B cộng ≥ 3 tiêu chí phụ chiếm tỷ lệ 10,5%. Các trường hợp chưa nghĩ đến viêm tụy mạn được chẩn đoán với tổn thương tụy từ 3 đến 4 tiêu chí phụ, không có tiêu chí chính chiếm 100%.

Hiện nay chẩn đoán viêm tụy mạn trên siêu âm nội soi dựa vào 2 tiêu chuẩn đó là tiêu chuẩn thông thường với 9 tiêu chí cấu thành và tiêu chuẩn Rosemont gồm có 11 tiêu chí chia thành chính, phụ để chẩn đoán viêm tụy mạn. Tiêu chuẩn thông thường có ưu điểm dễ nhớ, thuận tiện trong thực hành lâm sàng nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu của tiêu chuẩn tùy thuộc vào điểm cắt chọn số lượng tổn thương để chẩn đoán viêm tụy mạn [43]. Tiêu chuẩn

Rosemont được xây dựng dựa trên đồng thuận của 32 chuyên gia về siêu âm nội soi trên thế giới về tiêu chuẩn chẩn đoán, đây là tiêu chuẩn có tính cập nhật và độ chính xác cao trong chẩn đoán viêm tụy mạn dựa trên siêu âm nội soi. Tiêu chuẩn đã chia thành nhóm tiêu chí chính, tiêu chí phụ cũng như xác định chẩn đoán viêm tụy mạn, nghi ngờ viêm tụy mạn trên siêu âm nội soi [31], [104]. Nghiên cứu của D'Souza so sánh giữa tiêu chuẩn thông thường và tiêu chuẩn Rosemont, khi chọn điểm cắt 3 tiêu chí thì tỷ lệ viêm tụy mạn được chẩn đoán theo tiêu chuẩn thông thường cao hơn tiêu chuẩn Rosemont nhưng khi chọn điểm cắt 5 tiêu chí cho thấy có mối liên quan chặt chẽ với tiêu chuẩn Rosemont trong chẩn đoán viêm tụy mạn [43]. Nghiên cứu của Jimeno Ayllon không có sự khác biệt giữa tiêu chuẩn Rosemont với tiêu chuẩn thông thường khi lấy điểm cắt 4 tiêu chí, nhưng có sự khác biệt trong 27,66% trường hợp có ít hơn 4 tiêu chí được chẩn đoán nghi ngờ viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont [68]. Theo tác giả Catalano chẩn đoán viêm tụy mạn theo Rosemont có sự tương quan 74% với tiêu chuẩn thông thường và nâng lên 84% khi bao gồm cả viêm tụy mạn và nghi ngờ viêm tụy mạn theo Rosemont [31]. Chẩn đoán viêm tụy mạn dựa trên siêu âm nội soi với tiêu chuẩn thông thường không có sự khác biệt giữa các thành tố nhưng mỗi thành tố có giá trị dự đoán khác nhau, ví dụ như sỏi ống tụy chính có giá trị cao hơn hẳn nốt tăng âm không có bóng lưng ở nhu mô tụy. Vì vậy, tiêu chuẩn Rosemont có tính cập nhật và độ chính xác cao trong chẩn đoán viêm tụy mạn do đã phân thành tiêu chuẩn chính và tiêu chuẩn phụ để chẩn đoán viêm tụy mạn trên siêu âm nội soi.

Giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán viêm tụy mạn, nhưng tiến hành sinh thiết tụy để chẩn đoán mô bệnh học rất khó tiến hành trên thực hành lâm sàng vì giá thành và tai biến của thủ thuật. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy có sự tương quan khá chặt chẽ giữa các yếu tố để chẩn đoán viêm

tụy mạn trên siêu âm nội soi và mô bệnh học [141]. Tác giả Albashir cho thấy có mối tương quan giữa siêu âm nội soi và giải phẫu bệnh trên những bệnh nhân được phẫu thuật, trong nghiên cứu này tác giả sử dụng tiêu chuẩn thông thường với 4 thành tố để chẩn đoán viêm tụy mạn thì siêu âm nội soi có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 84% và 100% khi so sánh với giải phẫu bệnh [18]. Nghiên cứu của tác giả Varadarajulu trên 42 bệnh nhân viêm tụy mạn không sỏi có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa siêu âm nội soi và giải phẫu bệnh: nốt tăng âm ($p<0,001$), dải tăng âm ($p<0,001$), tổn thương dạng tổ ong ($p=0,04$), giãn ống tụy ($p<0,0001$) hoặc thành ống tụy không đều ($p<0,0001$), tăng âm thành ống tụy ($p=0,03$), thấy được ống tụy nhánh ($p<0,001$) [128]. Theo nghiên cứu trên 3460 bệnh nhân, siêu âm nội soi có độ nhạy 81 % và độ đặc hiệu 90% và có ích trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm, tổn thương tụy dạng nang, khối u tụy trên nền viêm tụy mạn cũng như kết hợp sinh thiết bằng kim nhỏ để chẩn đoán mô bệnh học trong các trường hợp khó [63]. Theo tác giả Yamabe, siêu âm nội soi là một kỹ thuật an toàn và hiệu quả trong đánh giá nhu mô tụy, ống tụy và có giá trị cao trong chẩn đoán, theo dõi bệnh lý viêm tụy mạn [141].

Với phát triển của khoa học kỹ thuật thì siêu âm nội soi đàn hồi mô là kỹ thuật mới với nguyên lý cơ bản dựa vào sự khác biệt về cấu tạo mô học của tổn thương do viêm, xơ hóa, ung thư để đánh giá độ cứng của cấu trúc mô. Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy hai chỉ định chính của siêu âm nội soi đàn hồi mô dùng để đánh giá tổn thương tụy dạng u hoặc các hạch lympho. Theo báo cáo tổng hợp của Katanuma thì siêu âm nội soi đàn hồi mô có giá trị trong chẩn đoán các trường hợp ung thư tụy trên nền viêm tụy mạn, còn áp dụng trong chẩn đoán viêm tụy mạn có tỷ lệ đồng thuận đạt không cao với 20% thường xuyên áp dụng và 28% thỉnh thoảng áp dụng để chẩn đoán [73]. Cộng hưởng từ tương phản sau khi tiêm secretin và cộng hưởng từ đường mật là

những phương pháp có độ chính xác cao trong chẩn đoán viêm tụy mạn, khi so sánh EUS với MRI/MRCP trong chẩn đoán viêm tụy mạn về độ nhạy và độ đặc hiệu tương tự nhau [100].

4.2.2. Giá trị của siêu âm nội soi trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm dựa trên Rosemont khi đối chiếu với tiêu chuẩn của Hội Tụy Nhật Bản

Trong 22 bệnh nhân được chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm theo tiêu chuẩn của Hội Tụy Nhật Bản thì theo tiêu chuẩn Rosemont chẩn đoán nghi ngờ viêm tụy mạn có 19 trường hợp chiếm 86,4%. Theo bảng 3.9 có 89,5% trường hợp chẩn đoán nghi ngờ viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont với tiêu chuẩn nhiều hơn hoặc bằng 5 tiêu chí phụ (nang tụy, dải tăng âm, nốt tăng âm không có bóng lưng, tổn thương không phải dạng tổ ong, giãn ống tụy chính, tổn thương không đều thành của ống tụy chính, giãn ống tụy nhánh, tổn thương tăng âm thành ống tụy) các yếu tố này đều bao gồm 7 yếu tố về hình ảnh để chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm theo tiêu chuẩn Nhật Bản. Trong tiêu chuẩn Rosemont chẩn đoán nghi ngờ viêm tụy mạn thì cần phải có một trong các tiêu chí sau: (1) Một tiêu chí chính A cộng với < 3 tiêu chí phụ; (2) một tiêu chí chính B cộng với ≥ 3 tiêu chí phụ; (3) nhiều hơn hoặc bằng 5 tiêu chí phụ, trong đó tiêu chí chính A là nốt tăng âm có bóng lưng ở nhu mô hoặc sỏi ống tụy chính và tiêu chí chính B là tổn thương nhiều thùy dạng tổ ong, nhiều thùy nhỏ cạnh nhau có kích thước ≥ 5 mm giới hạn rõ. Nhưng đối với tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm của Hội tụy Nhật Bản thì chỉ cần các biến đổi về mặt nhu mô và ống tụy: có hai trong bảy dấu hiệu sau nhưng phải có bất kỳ các dấu hiệu từ (1) đến (4): (1) Tổn thương thùy dạng tổ ong; (2) Tổn thương không phải dạng tổ ong; (3) Nốt tăng âm không có bóng lưng; (4) Dải tăng âm không có bóng lưng; (5) Nang tụy; (6) Giãn ống tụy nhánh; (7) Tăng âm thành ống tụy và kèm triệu chứng lâm sàng thì chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm nên tỷ lệ viêm tụy mạn giai đoạn

sớm theo Hội tụy Nhật Bản trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn khi so sánh với tiêu chuẩn Rosemont [31], [104], [116].

Viêm tụy mạn giai đoạn sớm đặc trưng bởi các biến đổi nhỏ ở nhu mô tụy và ống tụy. Chẩn đoán sớm viêm tụy mạn giúp hạn chế tổn thương sỏi tụy, giãn ống tụy chính, viêm teo tuyến tụy và các biến chứng của viêm tụy mạn. Vì vậy chẩn đoán viêm tụy mạn ở giai đoạn sớm rất cần thiết giúp hạn chế diễn tiến của bệnh đến viêm tụy mạn và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh [116], [136]. Theo Hội Tiêu hóa Nhật Bản diễn tiến lâm sàng viêm tụy mạn chia thành 3 giai đoạn: giai đoạn còn bù, giai đoạn chuyển tiếp và giai đoạn mất bù. Trong giai đoạn còn bù chức năng nội ngoại tiết tuyến tụy không suy giảm, triệu chứng chính của bệnh nhân ở giai đoạn này đau bụng tái diễn gây nên do viêm cấp trên viêm tụy mạn. Giai đoạn chuyển tiếp nhu mô tụy giảm dần do tình trạng viêm tái diễn và xơ hóa đưa đến rối loạn chức năng nội ngoại tiết và tần suất của triệu chứng đau bụng tái diễn tăng dần. Viêm tụy mạn giai đoạn sớm tương ứng với giai đoạn đầu của biểu hiện lâm sàng đau bụng và các biến đổi ở nhu mô tụy, tuy nhiên các biến đổi này rất khó khăn để phát hiện trên các thăm dò hình ảnh nên về mặt lý thuyết tổn thương viêm tụy mạn giai đoạn sớm có thể hồi phục nếu được phát hiện và can thiệp sớm [65], [117].

Theo nghiên cứu của Masamune về dịch tễ học của viêm tụy mạn giai đoạn sớm tại Nhật Bản tỷ lệ hiện mắc 4,2 người trên 100.000 dân và tỷ lệ mắc mới 1 người trên 100.000 dân [90]. Theo nghiên cứu của Hirota trên 5410 bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm chiếm khoảng 8,1% trên tổng số 66980 bệnh nhân được chẩn đoán viêm tụy mạn ở Nhật Bản [58]. Theo nghiên cứu của Sheel khi so sánh giá trị chẩn đoán của tiêu chuẩn Rosemont và tiêu chuẩn của Hội Tụy Nhật Bản khi chẩn đoán viêm tụy mạn, viêm tụy mạn giai đoạn sớm trên 1247 bệnh nhân nghi ngờ viêm tụy mạn, có 66 bệnh nhân

không có bằng chứng rõ ràng để chẩn đoán viêm tụy mạn được đánh giá lại theo chuẩn Rosemont và tiêu chuẩn của Hội Tụy Nhật Bản. Trong 66 bệnh nhân chia thành 2 nhóm gồm 38 bệnh nhân đau bụng mạn tính nhưng bình thường trên thăm dò hình ảnh: có 11 bệnh nhân được chẩn đoán có thể viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn của Hội Tụy Nhật Bản còn theo tiêu chuẩn Rosemont thì bình thường, nhóm 28 bệnh nhân đau bụng mạn tính kèm các thay đổi nhỏ tuyến tụy trên siêu âm nội soi có 2 bệnh nhân được chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm và 26 bệnh nhân bình thường theo tiêu chuẩn của Hội Tụy Nhật Bản còn theo tiêu chuẩn Rosemont có 8 trường hợp chưa nghĩ đến viêm tụy mạn và 20 trường hợp bình thường [115].

Mặc dù vậy chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm vẫn chưa được rõ ràng và thống nhất, trên thế giới vẫn dựa vào các dấu hiệu lâm sàng gợi ý, các yếu tố nguy cơ và những biến đổi trên các thăm dò hình ảnh có độ phân giải cao. Các thăm dò hình ảnh thường quy như siêu âm qua thành bụng, cắt lớp vi tính có độ nhạy thấp trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm chỉ có giá trị ở giai đoạn muộn. Cộng hưởng từ đường mật có kích thích tiết dịch tụy với secretin, nội soi mật tụy ngược dòng và siêu âm nội soi có vai trò trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm, nhưng nội soi mật tụy ngược dòng là thủ thuật xâm nhập nên hiện nay chỉ được chỉ định trong can thiệp còn cộng hưởng từ có secretin thì rất khó áp dụng trong thực tế lâm sàng hiện nay. Vì vậy siêu âm nội soi là lựa chọn tối ưu trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm, siêu âm nội soi với ưu điểm tiếp cận gần như trực tiếp với tuyến tụy, có độ phân giải cao nên khảo sát được các biến đổi nhỏ ở nhu mô tụy, ống tụy chính và ống tụy nhánh. Các nghiên cứu cho thấy có sự tương quan giữa các tổn thương tuyến tụy trên siêu âm nội soi và mô bệnh học, siêu âm nội soi có độ nhạy và đặc hiệu cao trong chẩn đoán viêm tụy mạn, đặc biệt có thể mạnh trong trường hợp viêm tụy mạn không sỏi và viêm tụy mạn giai đoạn sớm [20].

Tiêu chuẩn Rosemont có ưu điểm là không phụ thuộc vào yếu tố chủ quan của người bệnh để chẩn đoán mà chỉ dựa vào các tiêu chí trên siêu âm nội soi để chẩn đoán, tuy nhiên khi khảo sát các yếu tố chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm trên siêu âm nội soi cần phải cẩn thận, bác sĩ phải có kinh nghiệm để tránh ghi nhận các triệu chứng vượt mức bình thường. Các nghiên cứu đề xuất tiến hành siêu âm nội soi đối với các bệnh nhân nghi ngờ viêm tụy mạn giai đoạn sớm với các yếu tố nguy cơ sau: nam giới, tuổi trung bình 65 tuổi, hút thuốc lá nhiều, uống rượu nhiều, viêm tụy cấp tái phát không rõ nguyên nhân, đau bụng không rõ nguyên nhân nghĩ đến từ tụy, đặc biệt những bệnh nhân có tiền sử uống rượu nhiều, sụt cân không rõ nguyên nhân, tiêu chảy kéo dài không rõ nguyên nhân, có các bất thường trên các thăm dò hình ảnh không xâm nhập (cắt lớp vi tính có giãn ống tụy chính hoặc nghi ngờ sỏi tụy), đái tháo đường trên những bệnh nhân không có tiền sử gia đình [56]. Chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm giúp hạn chế diễn tiến sang viêm tụy mạn, định hướng trong điều trị, hạn chế được các biến chứng.

4.2.3. Đặc điểm tổn thương tuyến tụy trên siêu âm nội soi ở nhóm viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm

Theo bảng 3.11, nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn tuyến tụy teo nhỏ toàn bộ chiếm tỷ lệ cao nhất 36,1%; tiếp đến là teo từng phần chiếm 25,6%; lớn từng phần chiếm 23,4% và kích thước tụy bình thường chiếm 14,9%, nhóm viêm tụy mạn giai đoạn sớm tuyến tụy bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất 50,0%; tiếp đến teo từng phần chiếm 31,8%, tuyến tụy lớn từng phần và teo toàn bộ chiếm 9,1%. Có sự khác biệt về kích thước tụy bình thường và teo toàn bộ giữa hai nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm.

Về tổn thương nhu mô tụy trên siêu âm nội soi (bảng 3.1.2): Tổn thương dải tăng âm không có bóng lưng và nốt tăng âm không có bóng lưng chiếm tỷ lệ cao ở cả 2 nhóm viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm. Tổn thương

vôi hóa nhu mô chỉ có ở nhóm viêm tụy mạn chiếm tỷ lệ 76,5%. Tồn thương nang giả tụy chiếm tỷ lệ 25,5% ở nhóm viêm tụy mạn cao hơn nhóm viêm tụy mạn giai đoạn sớm chiếm 9,1%. Tồn thương nhu mô không phải dạng tổ ong ở nhóm viêm tụy mạn giai đoạn sớm chiếm 45,4%. Các nghiên cứu đã chứng minh sự tương quan giữa các tổn thương nhu mô tụy trên siêu âm nội soi với mô bệnh học: nốt tăng âm, dải tăng âm, thương tổn dạng tổ ong và nang tương ứng với xơ hóa tại chỗ, xơ hóa bắt cầu, xơ hóa thùy và nang hoặc nang giả tụy [141].

Về tổn thương ống tụy trên siêu âm nội soi (bảng 3.13): Nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn giãn ống tụy chính chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 89,3%; tiếp đến là tăng âm thành ống tụy chính chiếm 82,9%; sỏi ống tụy chính chiếm 57,4% và thấp nhất là giãn ống tụy nhánh chiếm 2,1%. Nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm tăng âm thành ống tụy chiếm tỷ lệ cao nhất 100,0%; tiếp đến là giãn ống tụy chính chiếm 77,2%; thành của ống tụy chính không đều chiếm 40,9%. Có sự khác biệt về tổn thương tăng âm thành ống tụy chính giữa hai nhóm viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm ($p < 0,05$).

Theo bảng 3.14, tỷ lệ bệnh nhân viêm tụy mạn sỏi 1 viên chiếm tỷ lệ cao nhất 27,6%; nhiều hơn 3 viên chiếm 21,2% và sỏi hai viên chiếm 6,3%, ở nhóm viêm tụy mạn sớm không có sỏi ống tụy chính, kết quả này phù hợp với nghiên cứu trong nước của tác giả Lê Văn Cường giãn ống tụy chính chiếm tỷ lệ cao nhất 32/47 trường hợp, sỏi tụy kèm giãn ống tụy 26/47 trường hợp [2].

Siêu âm nội soi có sự tương quan giữa tổn thương trên siêu âm và mô bệnh học về thành ống tụy chính không đều, tăng âm thành ống tụy, thấy được ống tụy nhánh, sỏi tụy tương ứng với giãn và hẹp ống tụy khu trú, xơ hóa cạnh ống tụy, giãn ống tụy nhánh, sỏi tụy. Độ chính xác của siêu âm nội soi trong đánh giá tăng âm thành ống tụy là 83% và thành ống tụy chính không đều là 94% [137], [141]. Theo tác giả Irisawa các tiêu chí gợi ý chẩn

đoán viêm tụy mạn như nốt tăng âm, giãn ống tụy nhánh, sỏi tụy, giãn ống tụy chính có giá trị chẩn đoán khác nhau, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$) [62]. Tuy nhiên tỷ lệ xuất hiện của các tiêu chí chẩn đoán viêm tụy mạn như giãn ống tụy, tổn thương dạng tổ ong, dải tăng âm khác nhau giữa các nghiên cứu [60]. Theo nghiên cứu của Rajan trên 120 bệnh nhân đánh giá sự liên quan giữa tuổi và biến đổi giải phẫu tuyến tụy, nhóm nghiên cứu đã kết luận các bất thường sỏi tụy, hẹp hoặc giãn ống tụy hoặc có hơn 3 yếu tố trên xuất hiện trên siêu âm nội soi thì chẩn đoán viêm tụy mạn ở bất kỳ lứa tuổi nào [102]. Theo nghiên cứu của Le Blant có mối liên quan giữa siêu âm nội soi với mô bệnh học, những tiêu chí này là tổn thương dạng tổ ong, nốt tăng âm có bóng lưng, giãn ống tụy chính, bất thường ống tụy chính và giãn ống tụy nhánh, tác giả đã khẳng định tiêu chí thay đổi ống tụy có giá trị trong chẩn đoán viêm tụy mạn [82].

Về kích thước ống tụy chính nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm có kích thước ống tụy chính $\leq 5\text{mm}$ chiếm đa số đạt 100% và nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn kích thước ống tụy chính từ 6 – 10 mm chiếm tỷ lệ cao nhất 46,9%; $\leq 5\text{mm}$ chiếm tỷ lệ 44,6% và thấp nhất $> 10\text{mm}$ chiếm 8,5% (bảng 3.15). Qua đó cho thấy nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm chủ yếu là các biến đổi nhỏ trên nhu mô và ống tụy chính còn tổn thương sỏi thì rất ít gặp. Siêu âm nội soi với thế mạnh có thể đánh giá chính xác các tổn thương tụy ở nhu mô và ống tụy chính lẫn ống tụy nhánh nên đã trở thành phương tiện chẩn đoán không thể thiếu khi đánh giá bệnh lý viêm tụy mạn trong 2 thập kỷ qua trên thế giới, các nghiên cứu tổng hợp trên thế giới về vai trò của siêu âm nội soi trong chẩn đoán các bệnh lý tụy nói chung và viêm tụy mạn nói riêng đã kết luận siêu âm nội soi là một kỹ thuật mới và có vai trò quan trọng trong chẩn đoán các bệnh lý tụy. Nghiên cứu của Wiersema khi so sánh độ phù hợp của 3 chuyên gia về siêu âm nội soi khi đánh giá độc lập các thành tố của viêm tụy mạn trên cùng

một nhóm bệnh nhân cho thấy độ chính xác đạt 88% đối với nốt tăng âm, 94% đối với tổn thương dạng tổ ong, 83% đối với tăng âm thành ống tụy, và 94% thành ống tụy chính không đều [137]. Các công trình nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy có sự tương quan khá chặt chẽ giữa các yếu tố để chẩn đoán viêm tụy mạn trên siêu âm nội soi và mô bệnh học [141]. Nghiên cứu của Varadarajulu trên 42 bệnh nhân viêm tụy mạn không có sỏi cho thấy sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa siêu âm nội soi và giải phẫu bệnh khi đánh giá các tiêu chí nốt tăng âm, dải tăng âm, tổn thương dạng tổ ong, giãn ống tụy, thành ống tụy chính không đều và tăng âm thành ống tụy. Mặc dù số lượng nghiên cứu còn ít nhưng cho thấy siêu âm nội soi có thể đánh giá được các biến đổi sớm trên mô học ở những bệnh nhân viêm tụy mạn [128].

4.2.4. Biểu chứng viêm tụy mạn

Theo biểu đồ 3.6 tỷ lệ nang tụy chiếm tỷ lệ 20,2% và chèn ép ống mật chủ chiếm 4,3%. Theo báo cáo của tác giả Ramsey và cs nang giả tụy xuất hiện khoảng 20 - 40% trong các trường hợp viêm tụy mạn, triệu chứng lâm sàng tùy thuộc vào kích thước và vị trí của nang tụy, các biểu hiện thường gặp là đau bụng, chán ăn, nôn và buồn nôn, vàng da, sụt cân ngoài ra còn có các biến chứng khác như hẹp đường mật, ống tụy, hẹp tá tràng, nhiễm trùng nang tụy [103].

Theo nghiên cứu của Hao trên 1998 bệnh nhân viêm tụy mạn có 228 bệnh nhân nang giả tụy chiếm tỷ lệ 11,41%, tác giả cho thấy có 5 yếu tố nguy cơ độc lập đưa đến nang giả tụy đó là tuổi khi phát hiện bệnh, tiền sử hút thuốc lá, viêm tụy mạn có tình trạng đi cầu phân mỡ, sỏi tụy và có đợt viêm tụy cấp nặng [53]. Tương tự báo cáo của Reddy và cs tỷ lệ nang giả tụy chiếm 10 - 20% ở các bệnh nhân viêm tụy cấp, 20 - 40% ở bệnh nhân viêm tụy mạn, 65% trường hợp có tiền sử uống rượu nhiều, 15% liên quan đến sỏi túi mật

kèm viêm tụy và 5 - 10% liên quan đến tiền sử chấn thương tụy, về đặc điểm lâm sàng khoảng 90% có đau thượng vị, 25 - 45% trường hợp thăm khám sờ thấy khối u ở bụng, 50 - 70% có triệu chứng nôn và buồn nôn, 20 - 50% có sụt cân và 10% có biểu hiện vàng da hoặc sốt nhẹ [105].

Tỷ lệ vàng da trong nghiên cứu của chúng tôi có 3 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 4,3%, những bệnh nhân viêm tụy mạn có tình trạng gia tăng tỷ lệ xơ hóa và gây hẹp tại vị trí đổ chung của đường mật và tụy, tỷ lệ này có thể lên đến 10 - 30% trong các trường hợp viêm tụy mạn [34]. Nghiên cứu của Saluja và cs trên 155 bệnh nhân viêm tụy mạn có 40 trường hợp được chẩn đoán hẹp đường mật lành tính dựa trên cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ, trong đó nhóm bệnh nhân liên quan đến tiền sử uống rượu nhiều chiếm 72,5% [108]. Theo nghiên cứu của Hao tỷ lệ bệnh nhân viêm tụy mạn có hẹp đường mật chiếm tỷ lệ 16.2% (331/2,037), nhóm viêm tụy mạn do rượu tỷ lệ hẹp đường mật chiếm 17.8% (72/404) và nhóm viêm tụy mạn không rõ nguyên nhân tỷ lệ hẹp đường mật chiếm 15.9% (259/1,633) [54].

4.2.5. Tai biến của thủ thuật siêu âm nội soi

Siêu âm nội soi là thủ thuật sử dụng ống nội soi tiêu hóa có tích hợp đầu dò siêu âm ở đầu ống soi, do tích hợp đầu dò siêu âm nên phần đầu của ống soi khoảng 4-5cm gấp lại rất hạn chế vì vậy ống siêu âm nội soi cứng hơn so với ống nội soi tiêu hóa thông thường. Đối với ống soi nhìn nghiêng camera nằm cách đầu ống soi khoảng 1 cm và góc nhìn nghiêng khoảng 45° vì vậy khi sử dụng ống siêu âm nội soi nhìn nghiêng thường có góc nhìn bị mù khi đi qua vùng hầu họng và thực quản trên. Biến chứng hay gặp của siêu âm nội soi là thủng, chảy máu và nhiễm trùng, biến chứng thủng trong siêu âm nội soi thường gặp ở vùng hầu họng, đoạn gổì trên tá tràng và các tổn thương ung thư ống tiêu hóa trên gây hẹp, nhiễm cứng như ung thư thực quản [81].

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.16 không có trường hợp nào có biến chứng thủng, chảy máu chỉ có 4,3 trường hợp có hạ oxy máu thoáng qua. Theo nghiên cứu của Das trên 43.852 trường hợp siêu âm nội soi của 86 bác sĩ tại Hoa Kỳ có 16 trường hợp thủng thực quản chiếm 0,03%. Các trường hợp thủng gặp chủ yếu là bệnh nhân trên 65 tuổi chiếm 94% và 44% bệnh nhân có tiền sử khó đưa ống soi qua vùng hầu họng và bác sĩ nội soi có kinh nghiệm dưới 1 năm làm thủng thực quản chiếm 12/16 trường hợp [38]. Theo nghiên cứu của Jensen, trên 47417 trường hợp siêu âm nội soi với ống nhìn thẳng thì tai biến thủng thực quản chiếm 0,006%, thủng tá tràng là 0,017%, trên 37667 trường hợp siêu âm nội soi nhìn nghiêng thì tai biến thủng thực quản chiếm 0,013%, thủng tá tràng chiếm 0,029%, thủng dạ dày chiếm 0,003% và tổng chung cho trên 85084 trường hợp siêu âm nội soi cả 2 loại ống soi thì tỷ lệ tai biến thủng thực quản chiếm 0,009%, thủng tá tràng chiếm 0,022%, thủng dạ dày chiếm 0,001% [67]. Thủ thuật siêu âm nội soi được đánh giá là an toàn đối với cả trẻ em và người lớn, theo nghiên cứu hồi cứu trên 265 bệnh nhân trên 80 tuổi thì thủ thuật siêu âm nội soi được đánh giá là an toàn [24]. Theo Benson nghiên cứu trên 400 bệnh nhân thực hiện thủ thuật siêu âm nội soi, tỷ lệ tai biến ở nhóm trên 75 tuổi là 4,8% và dưới 75 tuổi là 3,1%, không có sự khác biệt về tỷ lệ tai biến giữa hai nhóm [28]. Để hạn chế tối đa tai biến của siêu âm nội soi cần phải đào tạo đầy đủ về lý thuyết và thực hành cho các bác sĩ thực hiện thủ thuật siêu âm nội soi, thực hiện đúng chỉ định và chống chỉ định của thủ thuật, lên kế hoạch thực hiện thủ thuật chi tiết và khi thực hiện thủ thuật cần phải cẩn thận. Tóm lại, thủ thuật siêu âm nội soi chẩn đoán rất an toàn tỷ lệ tai biến chiếm 0,02%, tổng chung siêu âm nội soi chẩn đoán và siêu âm nội soi can thiệp tỷ lệ tai biến dao động từ 0,03% đến 0,15% [67].

4.3. LIÊN QUAN GIỮA TỔN THƯƠNG TUYẾN TUY TRÊN SIÊU ÂM NỘI SOI VỚI ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HÓA VÀ CẮT LỚP VI TÍNH

4.3.1. Liên quan giữa tổn thương tuyến tụy trên siêu âm nội soi với đặc điểm lâm sàng

4.3.1.1. Mối liên quan giữa vôi hóa nhu mô tụy và sỏi ống tụy chính với tiền sử uống rượu nhiều

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.17, tỷ lệ vôi hóa nhu mô, sỏi ống tụy trong nhóm bệnh nhân uống rượu > 10 năm chiếm 69,4%. Sử dụng rượu nhiều và kéo dài là nguyên nhân chính đưa đến viêm tụy mạn thể vôi hóa, được ước tính khoảng từ 50 - 70% các trường hợp và viêm tụy mạn do rượu thường gặp ở nam giới hơn nữ giới. Tỷ lệ vôi hóa được tìm thấy khoảng từ 20 - 40% các bệnh nhân viêm tụy mạn do rượu [66]. Nghiên cứu của tác giả Lee trên 59 bệnh nhân có 38 bệnh nhân ngưng sử dụng rượu và 21 bệnh nhân tiếp tục sử dụng rượu, được theo dõi dọc bằng cắt lớp vi tính cho thấy nhóm không sử dụng rượu có (20/38 bệnh nhân) chiếm 52,6% xuất hiện vôi hóa và nhóm tiếp tục sử dụng rượu có (17/21 bệnh nhân) chiếm 81% xuất hiện vôi hóa, qua đó cho thấy diễn tiến vôi hóa tụy liên quan nhiều đến lạm dụng rượu và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, tại nghiên cứu này trên nhóm bệnh nhân sử dụng rượu thì nhóm sử dụng rượu ít < 350g/tuần và nhóm sử dụng rượu nhiều ≥ 350 g/tuần cho thấy không có sự khác biệt với tình trạng vôi hóa tụy [83]. Tương tự nghiên cứu của Hao tỷ lệ sỏi tụy chiếm 75,2% (1531/2037) bệnh nhân viêm tụy mạn, tỷ lệ sỏi tụy lần lượt ở nhóm viêm tụy mạn do rượu chiếm 83,9% (339/404) và nhóm viêm tụy mạn không rõ nguyên nhân chiếm 73,0% (1192/1633). Tỷ lệ sỏi phát triển sau 3 năm, 5 năm và 10 năm lần lượt ở nhóm viêm tụy mạn do rượu là 34,7% (95% CI: 32,3% - 37,0%), 42,6% (95% CI: 40,1% - 45,0%) và 65,8% (95% CI: 63,5% - 68,2%); ở nhóm viêm tụy mạn không rõ nguyên nhân là 37,1% (95% CI:

35,9% - 38,3%), 45,6% (95% CI: 44,3% - 46,8%) and 57,9% (95% CI: 56,6% - 59,1%), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,194$ [54].

Theo Samokhvalov tổng hợp từ 7 nghiên cứu trên 157.026 bệnh nhân có 3618 trường hợp viêm tụy đã đi đến kết luận có khác biệt về mối liên quan giữa liều lượng rượu với bệnh lý viêm tụy. Các nghiên cứu chứng minh có mối liên quan giữa liều lượng rượu và giới tính, với điểm cắt thấp hơn 40g rượu/ngày đối với nữ liên quan đến viêm tụy cấp còn lớn hơn 40g rượu/ngày là yếu tố nguy cơ cho viêm tụy cấp và viêm tụy mạn đối với nam và nữ [109]. Hội Tụy Hoa Kỳ đã có khuyến cáo rượu là nguyên nhân độc lập gây nên bệnh lý viêm tụy mạn chiếm tỷ lệ từ 44% đến 65% các trường hợp, tỷ lệ mắc bệnh viêm tụy mạn ở người sử dụng rượu cao hơn so với người bình thường từ 3 đến 6 lần [33]. Rượu được chuyển hóa qua các tế bào nang tuyến và các sản phẩm chuyển hóa rượu sẽ gây độc cho tụy, ngoài ra tại tuyến tụy có các tế bào hình sao, bình thường các tế bào này ở dạng bất hoạt nhưng dưới tác dụng của các sản phẩm chuyển hóa rượu thì trở thành dạng hoạt hóa và góp phần xơ hóa tụy [129]. Hiện nay có giả thuyết liên quan đến oxy hóa, rượu tác động trực tiếp lên tuyến tụy và uống rượu kéo dài sẽ thúc đẩy cơ chế thải độc của enzyme P450 2E1 tại tế bào tuyến tụy từ đó làm tăng nồng độ acetate và ảnh hưởng đến cơ chế bảo vệ tế bào tuyến tụy. Mối liên quan giữa rượu và viêm tụy mạn còn tùy thuộc vào liều lượng, giới tính... [132].

4.3.1.2. Mối liên quan giữa với hóa nhu mô tụy và sỏi ống tụy chính với tiền sử hút thuốc lá

Thuốc lá được cho là nguyên nhân gây nên bệnh lý viêm tụy mạn, tác động của thuốc lá lên bệnh lý viêm tụy mạn được mô tả đầu tiên vào năm 1994. Đối với những bệnh nhân viêm tụy mạn tự phát không có tiền sử uống rượu nhiều thì thuốc lá làm gia tăng tỷ lệ hình thành sỏi tụy, làm thúc đẩy nhanh hơn quá trình thoái hóa tuyến tụy do rượu [29]. Theo bảng 3.18 tỷ lệ

vôi hóa nhu mô, sỏi ống tụy trong nhóm bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá ≥ 20 gói.năm chiếm tỷ lệ 62,5%. Theo nghiên cứu của Luaces trên 241 bệnh nhân thì hút thuốc lá có liên quan đến các rối loạn chức năng ngoại tiết của tuyến tụy hơn 2,4 lần, tăng tỷ lệ vôi hóa lên 2,33 lần và làm biến đổi cấu trúc giải phẫu lên 3,41 lần so với bình thường [86]. Nghiên cứu trên 168 bệnh nhân gồm có 50 bệnh nhân viêm tụy mạn có vôi hóa và 118 bệnh nhân viêm tụy mạn thì tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá lần lượt là 64% và 34%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [119].

4.3.1.3. Mối liên quan giữa giãn ống tụy chính với triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục

Theo bảng 3.19, tỷ lệ triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục ở nhóm giãn ống tụy chính chiếm 71,1% cao hơn nhóm không giãn ống tụy chính chiếm 60,0%. Khi so sánh triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục giữa các nhóm khác nhau về kích thước ống tụy cho thấy sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (bảng 3.20). Đau bụng là triệu chứng thường gặp ở các bệnh nhân viêm tụy mạn tuy nhiên mức độ đau, tính chất đau hoàn toàn khác nhau, có thể xuất hiện triệu chứng đau đơn thuần, dai dẳng hoặc đau thành cơn, lan ra sau lưng và thường liên quan đến bữa ăn. Triệu chứng đau thường xuất hiện khoảng 75% trên các bệnh nhân viêm tụy mạn và khoảng 85% - 97% khi thăm khám lâm sàng [42]. Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng đau bụng âm ỉ là thường gặp chiếm 69,5% (bảng 3.5). Triệu chứng đau trong viêm tụy mạn được đề cập với nhiều giả thuyết do hẹp ống tụy chính, sỏi ống tụy chính, vôi hóa và tổn thương xơ hóa đưa đến gia tăng áp lực trong ống tụy chính và ống tụy phụ... Theo đồng thuận năm 2016 tại Hoa Kỳ thì triệu chứng đau trong viêm tụy mạn có thể do tình trạng tắc nghẽn và tăng áp lực trong ống tụy, quá trình viêm và biến đổi của các sợi thần kinh trong nhu mô tụy (mức độ bằng chứng 2b, khuyến cáo mức B) [21].

4.3.1.4. Mối liên quan giữa mức độ viêm tụy mạn với triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục

Trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt về triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục giữa nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm (bảng 3.21). Đau bụng là triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân viêm tụy mạn tuy nhiên mức độ đau, tính chất đau hoàn toàn khác nhau. Các bệnh nhân viêm tụy mạn khởi phát sớm hoặc viêm tụy mạn do rượu có triệu chứng đau xuất hiện nhiều hơn so với các nguyên nhân khác. Triệu chứng đau thường xuất hiện khoảng 75% trên các bệnh nhân viêm tụy mạn và khoảng 85% - 97% khi thăm khám lâm sàng, tần suất đau và cường độ các cơn đau bụng ở bệnh nhân viêm tụy mạn ảnh hưởng rất nhiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Vì vậy kiểm soát được triệu chứng đau và rối loạn tiêu hóa giúp cải thiện chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân viêm tụy mạn [42], [92]. Cơ chế chính của đau bụng trong viêm tụy mạn là sự gia tăng áp lực trong lòng ống tụy và trong nhu mô tụy, sỏi tụy không những gây chèn ép hoặc tắc nghẽn ống tụy mà còn gây nên tình trạng tăng áp lực trong nhu mô tụy. Tình trạng gia tăng áp lực trong nhu mô tụy được giải thích không những liên quan đến tăng áp lực trong ống tụy chính mà còn trong các ống tụy nhánh là do tình trạng xơ hóa các khoang cạnh nhu mô mà hay gặp ở vị trí nhu mô cạnh phân thùy được gọi là hội chứng khoang ngăn. Trong thực hành lâm sàng việc đo áp lực ống tụy hay nhu mô tụy khó thực hiện mà chủ yếu vẫn dựa vào đánh giá hình thái tuyến tụy và ống tụy. Các tác giả khác cho thấy không có sự liên quan giữa mức độ tổn thương tuyến tụy trên hình ảnh như xơ hóa, teo, biến đổi ống tụy với triệu chứng đau nhưng biểu hiện teo tuyến tụy, biến đổi ống tụy có liên quan đến tình trạng tăng đường máu của bệnh nhân viêm tụy mạn [99]. Những nghiên cứu gần đây sử dụng thiết bị đánh giá sự thay đổi của các sợi thần kinh ở bệnh nhân viêm tụy mạn cho thấy có sự thay đổi về mặt mô học liên quan với triệu chứng đau, các mô thần kinh ở các mô bị viêm mạn

gia tăng số lượng, dày lên và thay đổi cấu trúc của bao thần kinh dẫn đến tạo thành hàng rào giữa mô thần kinh và các mô bị viêm. Sự thâm nhiễm của các tế bào lympho làm thay đổi cấu trúc bao thần kinh gây nên tình trạng viêm dây thần kinh. Thêm vào đó có sự gia tăng tính nhạy cảm của dẫn truyền thần kinh được phát hiện trên các bệnh nhân có viêm tụy mạn. Các nghiên cứu về sinh học phân tử cho thấy có sự gia tăng liên quan đến protein 43 trong các mô tụy viêm mạn so với mô tụy bình thường [89]. Tổn thương viêm tụy mạn giai đoạn sớm chỉ là những biến đổi ban đầu tại nhu mô và ống tụy nên tình trạng tắc nghẽn chưa có mà chỉ là tổn thương viêm khu trú tác động đến nhu mô tụy và các sợi thần kinh nên triệu chứng đau trong viêm tụy mạn giai đoạn sớm thấp hơn so với nhóm viêm tụy mạn.

4.3.2. Mối liên quan giữa hình ảnh siêu âm nội soi và biến đổi sinh hóa

Về mối liên quan giữa nồng độ trung bình của amylase, lipase và glucose máu nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm thì không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Điều này cũng được giải thích ở nhóm viêm tụy mạn giai đoạn sớm với các tổn thương nhu mô tụy chỉ ở giai đoạn đầu nên sự biến đổi về mặt chức năng tuyến tụy không nhiều chỉ đánh giá được dựa trên các xét nghiệm chức năng tụy trực tiếp còn xét nghiệm amylase, lipase gần như bình thường. Trong các trường hợp viêm tụy mạn giai đoạn muộn nồng độ enzyme lipase có thể giảm do suy chức năng tuyến tụy nhưng nồng độ lipase không có mối liên quan với các rối loạn chức năng ngoại tiết của tuyến tụy. Hiện nay, một số tác giả đề cập đến giá trị của amylase và lipase trong chẩn đoán viêm tụy mạn, theo nghiên cứu của Hyoung-Chul Oh (2017) nồng độ amylase và lipase lần lượt là 47,0 (39,8 - 55,3); 25,0 (18,0 - 35,0) đối với nhóm chứng và 34,0 (24,5 - 49,0); 19,0 (9,0 - 30,0) với nhóm viêm tụy mạn không vô hóa và 30,0 (20,0 - 40,8); 10,0 (3,0 - 19,0) đối với nhóm viêm tụy mạn có vô hóa; với điểm cắt amylase là 40 U/L và lipase là 20 U/L có giá trị chẩn đoán đối với nhóm viêm tụy mạn không vô hóa; điểm cắt amylase là 38

U/L và lipase là 15 U/L có giá trị chẩn đoán đối với nhóm viêm tụy mạn vô i hóa. Với nồng độ amylase < 40 và lipase < 20 U/L trong chẩn đoán viêm tụy mạn không vô i hóa có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 37,4%; 88,8%; 66,1%; 70,9% và tác giả Hyoung Chul Oh đã kết luận nồng độ amylase hoặc lipase dưới mức bình thường có độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán viêm tụy mạn [96]. Tương tự nghiên cứu của Kwon (2016) trên 170 người bình thường và 150 bệnh nhân viêm tụy mạn thể vô i hóa, nồng độ amylase là $48,1 \pm 13,2$ và $34,8 \pm 17,2$ U/L với $p < 0,001$ và nồng độ lipase là $26,4 \pm 11,3$ và $16,3 \pm 11,2$ U/L với $p < 0,001$. Nhóm tác giả này cũng kết luận với nồng độ enzyme tụy thấp có giá trị trong chẩn đoán viêm tụy mạn [78]. Đây là những nghiên cứu bước đầu của các tác giả Hàn Quốc đề xuất giá trị của amylase, lipase là những xét nghiệm thường quy trong thực hành lâm sàng để chẩn đoán viêm tụy mạn.

Tuy nhiên khi so sánh tỷ lệ tăng đường máu thì nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn có tăng đường máu chiếm tỷ lệ 27,6% cao hơn so với nhóm viêm tụy mạn giai đoạn sớm chiếm 22,7%. Theo diễn tiến bệnh lý viêm tụy mạn thì bệnh diễn tiến qua 5 giai đoạn. Ban đầu do tác động của các yếu tố nguy cơ lên tuyến tụy, sự tác động của yếu tố nguy cơ gây nên tình trạng viêm cấp hoặc viêm tụy cấp tái diễn đưa đến viêm mạn và diễn tiến đến viêm tụy mạn giai đoạn sớm, nếu các yếu tố nguy cơ vẫn tác động liên tục và kéo dài, đưa đến các biến đổi về miễn dịch, tổn thương tế bào tuyến tụy, rối loạn chức năng nội tiết, biểu hiện đau bụng trên lâm sàng, thay đổi tế bào biểu mô ống tụy là đặc trưng của giai đoạn viêm tụy mạn [134]. Đái tháo đường trên bệnh nhân viêm tụy mạn gia tăng theo thời gian mắc bệnh và tình trạng tổn thương tuyến tụy, đặc biệt đối với nhóm bệnh nhân có vô i hóa sớm và nhóm có phẫu thuật phần đuôi tụy. Tỷ lệ xuất hiện đái tháo đường từ 50% đến 83% sau thời gian sử dụng rượu từ 10 - 25 năm ở nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn do rượu và nhóm bệnh lý tụy có nguyên nhân di truyền thời gian xuất hiện đái tháo đường trung

bình sau 10 năm vì vậy bệnh nhân xuất hiện đái tháo đường thường gặp ở độ tuổi trung niên khoảng 50 tuổi [52]. Nghiên cứu của Pan theo dõi trên 2011 bệnh nhân viêm tụy mạn theo dõi trong 22 năm có 564 bệnh nhân xuất hiện đái tháo đường chiếm 28% và các yếu tố nguy cơ của đái tháo đường sau viêm tụy mạn là giới tính, lạm dụng rượu, tiêu chảy kéo dài, hẹp đường mật và phẫu thuật phần thân - đuôi tụy [98]. Hiện nay các số liệu công bố về đái tháo đường trên nền viêm tụy mạn (typ 3c) chưa rõ ràng, theo báo cáo tại Hoa Kỳ tỷ lệ này chiếm 9,2 % trên tổng số bệnh nhân đái tháo đường và khoảng 80% bệnh nhân đái tháo đường typ 3c có bệnh nền là viêm tụy mạn [55]. Nghiên cứu của tác giả Ewald trên 1868 bệnh nhân đái tháo đường có 9,2% đái tháo đường typ 3c và trong nhóm đái tháo đường typ 3c thì nguyên nhân viêm tụy mạn chiếm tỷ lệ cao nhất 79%, tiếp đến là ung thư tụy 8%, tổn thương tụy liên quan đến di truyền 7%, nang tụy 4% và thấp nhất là sau phẫu thuật chiếm 2% [47]. Tác giả Bellin nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ của đái tháo đường typ 3c trên 1171 đối tượng viêm tụy mạn trong đó có 383 bệnh nhân đái tháo đường typ 3c và 788 bệnh nhân không có đái tháo đường typ 3c thì các bệnh nhân có rối loạn chức năng tụy ngoại tiết, vôi hóa và tiền sử phẫu thuật là những yếu tố nguy cơ cao đối với đái tháo đường typ 3c và những yếu tố nguy cơ của đái tháo đường typ 2 như béo phì, tiền sử gia đình cũng là yếu tố nguy cơ cao trong đái tháo đường typ 3c [27]. Theo nghiên cứu của Olesen trên 1117 bệnh nhân viêm tụy mạn có 41% có đái tháo đường, có sự khác biệt về tiền sử uống rượu, vôi hóa tụy giữa nhóm đái tháo đường và không đái tháo đường [97]. Tỷ lệ đái tháo đường ở những bệnh nhân viêm tụy mạn tùy thuộc vào nguyên nhân, yếu tố nguy cơ và thời gian phát hiện bệnh, vì vậy trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm gồm 2 bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường và 3 bệnh nhân phát hiện đái tháo đường tình cờ nên cần phải xem xét đái tháo đường ở đây là do bệnh lý tụy hay không.

4.3.3. Đối chiếu hình ảnh trên siêu âm nội soi với cắt lớp vi tính

4.3.3.1. Đối chiếu giá trị cắt lớp vi tính và siêu âm nội soi trong khảo sát tổn thương tuyến tụy.

Khi đối chiếu tỷ lệ phát hiện sỏi nhu mô, sỏi ống tụy chính giữa siêu âm nội soi và cắt lớp vi tính có mức độ phù hợp chặt chẽ với $Kappa = 0,7$. Nhưng khi đối chiếu khả năng đánh giá giãn ống tụy chính giữa siêu âm nội soi và cắt lớp vi tính có mức độ phù hợp rất ít với $Kappa = 0,18$; siêu âm nội soi có sự khác biệt với cắt lớp vi tính trong đánh giá kích thước ống tụy chính với $p < 0,01$. Theo Hội Tiêu hóa Châu Âu, siêu âm qua thành bụng là phương tiện đầu tiên để chẩn đoán viêm tụy mạn nhưng chỉ có giá trị trong các trường hợp viêm tụy mạn giai đoạn muộn (khuyến cáo mức 1A, mức độ khuyến cáo mạnh). Với các phương tiện siêu âm qua thành bụng tốt có thể đánh giá được các tổn thương tăng âm khoảng 2mm có bóng lưng, tuy nhiên dễ nhầm lẫn với ảnh giả, hạn chế trong các trường hợp béo bụng và hơi trong ống tiêu hóa, cắt lớp vi tính được đánh giá cao trong chẩn đoán sỏi tụy (khuyến cáo mức 2C, mức độ khuyến cáo mạnh) [85].

Cắt lớp vi tính là phương tiện thăm dò hình ảnh có giá trị trong chẩn đoán viêm tụy mạn, các biểu hiện trên cắt lớp vi tính là viêm teo, giãn ống tụy và sỏi tụy [45]. Theo nghiên cứu của Kamat trên các bệnh nhân viêm tụy mạn thì cắt lớp vi tính phát hiện được 68% trường hợp giãn ống tụy chính, 54% viêm teo nhu mô tụy, 50% sỏi ống tụy/sỏi nhu mô, 16% thâm nhiễm mỡ quanh tụy [72]. Theo nghiên cứu của Issa trên 3460 bệnh nhân viêm tụy mạn thì cắt lớp vi tính có độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 91% trong chẩn đoán viêm tụy mạn [63]. Khảo sát trên 288 bác sĩ chuyên ngành mật tụy đồng ý sử dụng cắt lớp vi tính để khảo sát phì đại đầu tụy chiếm 59%, nang giả tụy chiếm 55%, sỏi tụy chiếm 75%, thâm nhiễm mỡ quanh tụy chiếm 68% [64]. Tuy vậy, cắt lớp vi tính chỉ có giá trị trong chẩn đoán các biến đổi của ống tụy và nhu mô tụy ở giai đoạn muộn còn giai đoạn sớm thì cắt lớp vi tính rất ít có giá trị [30].

Siêu âm nội soi với thể mạnh tiếp xúc gần như trực tiếp với tuyến tụy ở hành tá tràng là mồm móc - đầu tụy và một phần thân tụy, còn ở dạ dày sẽ khảo sát được vùng thân và đuôi tụy, ngoài ra siêu âm nội soi có ưu điểm là tần số cao nên có thể đánh giá được các biến đổi nhỏ nhất của nhu mô tụy cũng như ống tụy chính vì vậy khi đánh giá thay đổi thành ống tụy chính thì siêu âm nội soi có ưu thế hơn cắt lớp vi tính.

4.3.3.2. Đối chiếu cắt lớp vi tính và siêu âm nội soi trong chẩn đoán viêm tụy mạn

Đối chiếu giữa siêu âm nội soi và cắt lớp vi tính trên 69 bệnh nhân viêm tụy mạn nói chung: có 28/69 bệnh nhân chiếm 40,4% thuộc nhóm Cambridge từ 0 đến 2 tức là không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy mạn trên cắt lớp vi tính nhưng có tổn thương tụy trên siêu âm nội soi (bảng 3.27). Nhưng khi đối chiếu trên nhóm viêm tụy mạn giai đoạn sớm có 20/22 bệnh nhân chiếm 90,9% thuộc các nhóm 0, 1 và 2 theo phân loại Cambridge, tức là nhóm chưa đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán viêm tụy mạn trên cắt lớp vi tính. Đặc biệt có 9/22 bệnh nhân chiếm 40,9% thuộc nhóm Cambridge 0, tức là hoàn toàn bình thường trên cắt lớp vi tính (bảng 3.28). Qua đó cho thấy siêu âm nội soi phát hiện được những trường hợp viêm tụy mạn giai đoạn sớm mà trên cắt lớp vi tính hoàn toàn bình thường. Siêu âm nội soi với thể mạnh có tần số cao, tiếp xúc gần như trực tiếp với tuyến tụy từ đó có thể phát hiện được các tổn thương ban đầu tại nhu mô và ống tụy. Vì vậy cần có chỉ định siêu âm nội soi đối với các trường hợp có triệu chứng lâm sàng gợi ý hoặc trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ: uống rượu nhiều, hút thuốc lá nhiều, viêm tụy cấp tái phát không rõ nguyên nhân, đau bụng không rõ nguyên nhân nghĩ đến từ tụy đặc biệt những bệnh nhân có tiền sử uống rượu nhiều, sỏi mật đường trên những bệnh nhân không có tiền sử gia đình. Theo nghiên cứu từ 10 nghiên cứu áp dụng nhiều thăm dò khác nhau trong chẩn đoán viêm tụy mạn cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của cắt lớp vi tính (75%/91%) và siêu âm nội soi (82%/91%) [85].

Theo Hội Tụy Hoa kỳ, cắt lớp vi tính có giá trị trong chẩn đoán viêm tụy mạn ở giai đoạn muộn nhưng hạn chế trong chẩn đoán viêm tụy mạn ở giai đoạn sớm (khuyến cáo mức độ vừa/mức độ bằng chứng vừa), trong chẩn đoán các biến chứng của viêm tụy mạn (mức độ khuyến cáo mạnh/mức độ bằng chứng vừa) [33]. Mặc dù siêu âm nội soi là thủ thuật xâm nhập hơn so với cắt lớp vi tính hay cộng hưởng từ nhưng cho hình ảnh toàn bộ tuyến tụy và các cấu trúc ống tụy cũng như đánh giá được các biến đổi nhỏ ở cấu trúc trên các bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm và những trường hợp viêm tụy mạn không vô hóa. Đối với các trường hợp viêm tụy mạn không do sỏi cho thấy vai trò của siêu âm nội soi trong chẩn đoán bệnh, nghiên cứu của Varadarajulu (2007) trên 42 bệnh nhân viêm tụy mạn không có sỏi cho thấy sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa siêu âm nội soi và giải phẫu bệnh [128]. Nghiên cứu Kahl trên 130 bệnh nhân được khảo sát ngẫu nhiên hoặc nghi ngờ viêm tụy mạn có 38 trường hợp bình thường trên ERCP nhưng thấy nghi ngờ trên EUS và tiếp tục theo dõi trung bình sau 18 tháng có 22 bệnh nhân được chẩn đoán viêm tụy mạn trên ERCP chiếm tỷ lệ 68,8% [71]. Nghiên cứu của Issa trên 3460 bệnh nhân viêm tụy mạn, siêu âm nội soi có độ nhạy 81% và độ đặc hiệu 90% và có ích trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm, tổn thương tụy dạng nang, khối u tụy trên nền viêm tụy mạn cũng như kết hợp sinh thiết bằng kinh nhỏ để chẩn đoán mô bệnh học trong các trường hợp khó [63]. Theo khuyến cáo từ đồng thuận của Hội Tụy Hoa Kỳ, Hội Tụy Nhật Bản, Câu lạc bộ Tụy Châu Âu về vai trò của các thăm dò hình ảnh trong chẩn đoán viêm tụy mạn thì siêu âm nội soi có độ nhạy cao trong chẩn đoán các biến đổi của nhu mô và ống tụy, đặc biệt trong giai đoạn sớm của viêm tụy mạn. Siêu âm nội soi được chỉ định trong các trường hợp cắt lớp vi tính không chẩn đoán được hoặc bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ viêm tụy mạn (mức độ đồng thuận cao và khuyến cáo mạnh; 1A) [48]. Như vậy, các nghiên cứu và

các đồng thuận trên thế giới đã cho thấy vai trò của cắt lớp vi tính trong khảo sát giãn ống tụy, sỏi tụy và chẩn đoán viêm tụy mạn ở giai đoạn muộn, còn các biến đổi ban đầu ở nhu mô và ống tụy ở nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm và viêm tụy mạn không do sỏi thì siêu âm nội soi có giá trị hơn.

4.4. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Siêu âm nội soi với ưu điểm tiếp xúc gần như trực tiếp với tuyến tụy, có thể đánh giá chính xác các tổn thương ở nhu mô và ống tụy chính lẫn ống tụy nhánh nên đã trở thành phương tiện chẩn đoán không thể thiếu khi đánh giá bệnh lý viêm tụy mạn trong 2 thập kỷ qua trên thế giới. Theo Issa nghiên cứu trên 3460 bệnh nhân, siêu âm nội soi có độ nhạy 81%, độ đặc hiệu 90% và có ích trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm, tổn thương tụy dạng nang, khối u tụy trên nền viêm tụy mạn cũng như kết hợp sinh thiết bằng kim nhỏ để chẩn đoán mô bệnh học trong các trường hợp khó [63]. Theo khuyến cáo từ đồng thuận của Hội Tụy Hoa Kỳ, Hội Tụy Nhật Bản, Câu lạc bộ Tụy Châu Âu siêu âm nội soi có độ nhạy cao trong chẩn đoán các biến đổi của nhu mô và ống tụy, đặc biệt trong giai đoạn sớm của viêm tụy mạn. Siêu âm nội soi được chỉ định trong các trường hợp cắt lớp vi tính không chẩn đoán được hoặc bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ viêm tụy mạn (mức độ đồng thuận cao và khuyến cáo mạnh; 1A) [48]. Viêm tụy mạn giai đoạn sớm tương ứng với giai đoạn đầu của biểu hiện lâm sàng đau bụng và các biến đổi ở nhu mô tụy, ống tụy, về mặt lý thuyết tổn thương viêm tụy mạn giai đoạn sớm có thể hồi phục nếu được phát hiện và can thiệp sớm. Vì vậy chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm có giá trị trong điều trị và tiên lượng bệnh [117].

Đề tài đã nghiên cứu áp dụng siêu âm nội soi trong chẩn đoán viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm dựa trên tiêu chuẩn Rosemont và tiêu

chuẩn chẩn đoán của Hội Tụy Nhật Bản. Đây là hai tiêu chuẩn chẩn đoán mới, cập nhật, chính xác cao trong chẩn đoán viêm tụy mạn dựa trên siêu âm nội soi và chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm [31], [116], [135]. Mặc dù là nghiên cứu đầu tiên ở trong nước về siêu âm nội soi trong chẩn đoán viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm nhưng nghiên cứu vẫn có những hạn chế là:

- Số lượng bệnh nhân chưa lớn nhất là nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm
- Không có tiêu chuẩn về mô bệnh học
- Chưa theo dõi lâu dài nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu áp dụng siêu âm nội soi trên 69 bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

1. Khảo sát các đặc điểm siêu âm nội soi ở nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm

1.1. Đặc điểm siêu âm nội soi ở nhóm viêm tụy mạn

Các tổn thương thường gặp

Giãn ống tụy chính chiếm 89,3%

Tăng âm thành ống tụy chính chiếm 82,9%

Vôi hóa nhu mô chiếm 76,5%

Sỏi ống tụy chính chiếm 57,4%

Các tổn thương ít gặp

Tổn thương thùy dạng tổ ong chiếm 4,2%

Giãn ống tụy nhánh chiếm 2,1%

1.2. Đặc điểm siêu âm nội soi ở nhóm viêm tụy mạn giai đoạn sớm

Các tổn thương thường gặp

Tăng âm thành ống tụy chính chiếm 100,0%

Dài tăng âm không có bóng lưng chiếm 95,4%

Nốt tăng âm không có bóng lưng chiếm 95,4%

Các tổn thương ít gặp

Tổn thương thùy dạng tổ ong chiếm 9,1%.

Nang tụy, nang giả tụy chiếm 9,1%

1.3. Chẩn đoán viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont

Viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont chiếm 68,1%; nghi ngờ viêm tụy mạn chiếm 27,5% và chưa nghĩ đến viêm tụy mạn chiếm 4,4%

Siêu âm nội soi chẩn đoán được 86,4% các trường hợp nghi ngờ viêm tụy mạn tương đương với viêm tụy mạn giai đoạn sớm theo tiêu chuẩn của Hội Tụy Nhật Bản.

2. Đánh giá mối liên quan giữa một số đặc điểm trên siêu âm nội soi với đặc điểm lâm sàng, sinh hóa và cắt lớp vi tính ở bệnh nhân viêm tụy mạn

2.1. Liên quan giữa tổn thương tụy trên siêu âm nội soi và đặc điểm lâm sàng, sinh hóa

Tỷ lệ vôi hóa nhu mô, sỏi ống tụy trong nhóm bệnh nhân uống rượu > 10 năm chiếm 69,4%.

Tỷ lệ vôi hóa nhu mô, sỏi ống tụy trong nhóm bệnh nhân hút thuốc lá ≥ 20 gói.năm chiếm 62,5%.

Có sự khác biệt về triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục giữa các nhóm bệnh nhân giãn ống tụy chính với $p < 0,01$.

Có sự khác biệt về triệu chứng đau bụng âm ỉ liên tục giữa các nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn và viêm tụy mạn giai đoạn sớm với $p < 0,01$.

Tỷ lệ tăng đường máu ở nhóm bệnh nhân viêm tụy mạn chiếm 27,6% cao hơn so với nhóm viêm tụy mạn giai đoạn sớm chiếm 22,7%.

2.2. Đối chiếu giữa siêu âm nội soi và cắt lớp vi tính trong đánh giá tuyến tụy

Tỷ lệ phát hiện sỏi tụy trên cắt lớp vi tính và siêu âm nội soi có mức độ phù hợp chặt chẽ với Kappa = 0,7.

Siêu âm nội soi có sự khác biệt với cắt lớp vi tính trong đánh giá kích thước ống tụy chính với $p < 0,01$.

Có 90,9% các bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm chẩn đoán bằng siêu âm nội soi thuộc các phân nhóm 0, 1 và 2 của phân loại Cambridge tức là chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy mạn trên cắt lớp vi tính; gợi ý ưu thế của siêu âm nội soi trong chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm so với cắt lớp vi tính.

KIẾN NGHỊ

- Có thể cân nhắc chỉ định siêu âm nội soi ở các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ để chẩn đoán sớm viêm tụy mạn
- Cần có thêm các nghiên cứu theo dõi diễn biến của các bệnh nhân viêm tụy mạn giai đoạn sớm

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

Vĩnh Khánh, Trần Văn Huy (2017), “Nghiên cứu bước đầu vai trò của siêu âm nội soi trong chẩn đoán viêm tụy mạn”, *Tạp chí Y Dược học*, tập 7 (5), tr. 40-47.

Vĩnh Khánh, Phan Trung Nam, Trần Văn Huy (2019), “Khảo sát đặc điểm lâm sàng và hóa sinh ở bệnh nhân viêm tụy mạn”, *Tạp chí Y Dược học*, tập 9 (5), tr. 89-96.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ môn giải phẫu học, Trường Đại học Y Hà Nội (2018), *Bài giảng giải phẫu học*, Nhà xuất bản Y học, tr.251-252.
2. Lê Văn Cường (2008), “Kết quả điều trị phẫu thuật viêm tụy mạn”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 12(1), tr.31-43.
3. Lê Văn Cường (2010), “Các biến chứng sau phẫu thuật điều trị viêm tụy mạn” *Tạp chí Y học Thành phố Hồ chí minh*, 14(1), tr.340-347.
4. Phạm Tiến Đạt (2004), “Nghiên cứu kết quả sớm sau phẫu thuật điều trị viêm tụy mạn và sỏi tụy tại Bệnh viện Việt Đức”, Luận án chuyên khoa cấp 2, Đại học Y Hà Nội, tr.14-16, 79-80.
5. Phạm Hoàng Hà (2011), “Hoạt độ enzyme tụy ngoại tiết trên bệnh nhân viêm tụy mạn”, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 75(4), tr.52-58.
6. Phạm Hoàng Hà, Trịnh Hồng Sơn và Nguyễn Duy Huê (2011), "Đặc điểm hình ảnh tổn thương viêm tụy mạn, sỏi tụy trên phim chụp cắt lớp vi tính", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 72(1), tr.22-26.
7. Phạm Ngọc Hoa, Lê Văn Phước (2009), *CT bụng - chậu*, Nhà xuất bản Đại học quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, tr.11, 173-174.
8. Trần Văn Huy (2017), *Giáo trình sau đại học Bệnh học gan mật tụy*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr.237-253.
9. Hà Văn Quyết (2006), *Bệnh lý viêm tụy*, Nhà xuất bản Y học, tr.17-24, 87-89.
10. Nguyễn Phước Bảo Quân (2002), *Siêu âm bụng tổng quát*, Nhà xuất bản Y học, tr.263-266.
11. Nguyễn Văn Rur và Nguyễn Thị Loan (2014), "Nghiên cứu định lượng Amylase, Protease, Lipase trong máu và dịch tụy của bệnh nhân Viêm tụy mạn và bước đầu đánh giá khả năng tiết dịch của người bệnh", *Tạp chí Y học Thực hành*, 903(1), tr.51-53.

12. Lê Thanh Toàn (2010), "Vai trò siêu âm trong chẩn đoán viêm tụy mạn", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 14(2), tr.650-653.
13. Nguyễn Anh Tuấn (2010), "Kết quả điều trị viêm tụy mạn bằng phẫu thuật nối tụy - ruột đơn thuần theo Partinton - Rochelle", *Tạp chí Y học lâm sàng*, (56), tr.51-56.
14. Nguyễn Thanh Thảo (2017), *Nguyên lý vật lý cộng hưởng từ trong Y học*, Nhà xuất bản Đại học Huế.

TIẾNG ANH

15. Adler DG, Baron TH, Davila RE, et al (2005), "Standards of Practice Committee of American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas". *Gastrointestinal Endoscopy*, 62(1), pp.1-8.
16. Agarwal S, Sharma S, Gunjan D, Singh N et al (2020), "Natural course of chronic pancreatitis and predictors of its progression", *Pancreatology*, 20(3), pp.347-355.
17. Akahoshi K, Bapaye A (2012), *Practical Handbook of Endoscopic ultrasonography*, Springer, pp.3-10, 32-35.
18. Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, Walsh RM et al (2010), "Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis", *American Journal of Gastroenterology*, 105(11), pp.2498-2503.
19. American Diabetes Association (2012), "Classification and Diagnosis of Diabetes", *Diabetes Care*, 35(1), pp. S64-S71
20. Anaizi A, Hart PA, Conwell DL (2017), "Diagnosing Chronic Pancreatitis", *Digestive Diseases and Sciences*, 62(7), pp.1713-1720.

21. Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, Amann ST, Belfer I, Brand R, Chari S et al (2016), "Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group", *Pancreatology*, 16(1), pp.83-94.
22. Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, et al (2010), "Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis", *Journal of neuroendocrine tumor and pancreatic diseades and sciences*, 39(8), pp.1205-1210.
23. Atsawarungrangkit A, Pongprasobchai S (2015), "Current understanding of the neuropathophysiology of pain in chronic pancreatitis", *World Journal of Gastrointest Pathophysiology*, 6(4), pp.193-202.
24. Attila T, Faigel DO (2011), "Endoscopic ultrasound in patients over 80 years old", *Digestive Diseases and Sciences*, 56(10), pp.3065-3071.
25. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E (2020), "Tobacco smoking and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies", *Pancreatology*, 19(8), pp.1009-1022
26. Barry K (2018), "Chronic pancreatitis: diagnosis and treatment", *Amercian Family Physician*, 97(6), pp.385-393.
27. Bellin MD, Whitcomb DC, Abberbock J, Sherman S, Sandhu BS et al (2017), "Patient and Disease Characteristics Associated With the Presence of Diabetes Mellitus in Adults With Chronic Pancreatitis in the United States", *American Journal of Gastroenterology*, 112(9), pp.1457-1465.
28. Benson ME, Byrne S, Brust DJ, Manning B, Pfau PR, Frick TJ et al (2010), "EUS and ERCP complication rates are not increased in elderly patients", *Digestive Diseases and Sciences*, 55(11), pp.3278-3283.

29. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM (2013), "Pathophysiology of chronic pancreatitis", *World Journal of Gastroenterology*, 19(42), pp.7231-7240.
30. Busireddy KK, AlObaidy M, Ramalho M, Kalubowila J, Baodong L, Santagostino I, Semelka RC (2014), "Pancreatitis-imaging approach". *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* ,5(3), pp. 252-270
31. Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al (2009). "EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification", *Gastrointestinal Endoscopy*, 69(7), pp.1251-1261.
32. Clark CJ, Fino NF, Clark N, Rosales A et al (2016), "Trends in the Use of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for the Management of Chronic Pancreatitis in the United States", *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50(5), pp.417-22.
33. Conwell DL, Lee LS. Yadav D, Longnecker DS, Miller FH (2014), "American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis Evidence - Based Report on Diagnostic Guidelines", *Pancreas*, 43(8), pp.1143-1162.
34. Costamagna G, Boskoski I (2013), "Current treatment of benign biliary strictures", *Annal of Gastroenterology*, 26(1), pp.37-40.
35. Cubranic A, Dintinjana RD, Vanis N (2014), "Endoscopic Diagnostic of Chronic Pancreatitis", *Coll Antropol*, 38(4), pp.1265-1269.
36. Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR (2010), "Advanced imaging of chronic pancreatitis", *Current Gastroenterology Report*, 12(2), pp.114-120.
37. Christopher WT, Gурpal SS et al (2014), "Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of pancreatic disease", *World Journal of Gastroenterology*, 20(29), pp.9976-9989.

38. Das A, Sivak M, Chak A (2001), "Cervical esophageal perforation during EUS: a national survey". *Gastrointestinal Endoscopy*, 53(6), pp.599-602.
39. DiMagno EP, Regan PT, Clain JE, James EM et al (1982), "Human endoscopic ultrasonography", *Gastroenterology*, 83(4), pp.824-829.
40. DiMagno EP, Di Magno MJ (2016), "Endoscopic Ultrasonography: From the Origins to Routine EUS", *Digestive Diseases and Sciences*, 61(2), pp.342-353.
41. Dominguez-Munoz JE, Lucendo A, Carballo LF, Iglesias-Garcia J, Tenias JM (2014), A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enferm Dig*, 106(4), pp.239-245.
42. Drewes A.M, Bouwense S.A.W, Campbell C.M, Ceyhan G.O, Delhaye M et al (2017), "Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis", *Pancreatology*, 17(5), pp.720-731.
43. D'Souza SL, Anderson MA, Korsnes SJ, Elmunzer BJ et al (2015), "EUS Diagnostic Criteria for Chronic Pancreatitis: A Comparison of Conventional Versus Rosemont Criteria", *Digestive Diseases and Sciences*, 60(12), pp.3782-3787.
44. Dufour MC, Adamson MD (2003), "The epidemiology of alcoholinduced pancreatitis", *Pancreas*, 27(4), pp.286-290.
45. Duggan SN, Ni Chonchubhair HM, Lawal O, O'Connor DB, Conlon KC (2016), "Chronic pancreatitis: A diagnostic dilemma", *World Journal of Gastroenterology*, 22(7), pp.2304-2313.
46. Etemad B, Whitcomb DC (2001), "Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments", *Gastroenterology*, 120(3), pp.682-707.

47. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD (2012), “Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c)”, *Diabetes Metabolism Research and Review*, 28(4), pp.338-342.
48. Frokjaer JB, Akisik F, Farooq A, Akpinar B et al (2018), “Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis”, *Pancreatology*, 18(7), pp.764-773.
49. Gardner TB, Alder DG, Forsmark CE, Sauer BG et al (2020), “ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis”, *American Journal of Gastroenterology*, 115(3), pp. 322-339
50. Garg PK, Tandon RK (2004), “Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region”, *Journal Gastroenterol Hepatol*, 19(9), pp.998-1004.
51. Gordon Betts J, Desaix P (2013), *Anatomy & Physiology*. OpenStax CNX: OpenStax, chapter 17, pp. 764-770.
52. Gudipaty L. Rickels M. R (2015). Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, DOI: 10.3998/panc.2015.35.
53. Hao L, Pan J, Wang D, Bi YW et al (2017), “Risk Factors and Nomogram for Pancreatic Pseudocysts in Chronic Pancreatitis: A Cohort of 1,998 Patients”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32(7), pp.1403-1411.
54. Hao L, Wang L-S, Liu Y, Wang T, Guo HL, Pan J, et al. (2018), “The different course of alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis: A long-term study of 2,037 patients”. *PLoS ONE* 13 (6): e0198365.
55. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D (2016), “Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer”, *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 1(3), pp.226-237.

56. Hernandez LV, Catalano MF (2010), "EUS in the diagnosis of early-stage chronic pancreatitis", *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24(3), pp.243-249.
57. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, Kikuta K, Kume K, Hamada S et al (2012), "The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan", *Pancreatology*, 12(2), pp.79-84.
58. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A et al (2014), The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients. *Pancreatology*, 14(6), pp.490-496.
59. Hori Y, Vege SS, Chari ST, Gleeson FC et al (2019), "Classic chronic pancreatitis is associated with prior acute pancreatitis in only 50% of patients in a large single-institution study" *Pancreatology*, 19(2), pp. 224-229.
60. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE (2015), "Endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis", *Rev Esp Enferm Dig*, 107(4), pp.221-228.
61. Inui K, Kida M, Fujita N, Maguchi H, Yasuda K, Yamao K (2004), "Standard imaging techniques in the pancreatobiliary region using radial scanning endoscopic ultrasonography", *Digestive Endoscopy*, 16(1), pp.118-133.
62. Irisawa A, Katakura K, Ohira H, Sato A, Bhutani MS et al. (2007) "Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis", *Journal of Gastroenterology*, 42(17), pp.90-94.
63. Issa Y, Kempeneers MA, Van Santvoort HC et al (2017), Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis, *European Radiology*, 27 (9), pp.3820-3844.

64. Issa Y, Van Santvoort HC, Fockens P et al (2017), "Diagnosis and treatment in chronic pancreatitis: an international survey and case vignette study", *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*, 19(11), pp.978-985.
65. Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T et al (2016), "Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015". *Journal of Gastroenterology*, 51, pp. 85-92.
66. Javadi S, Menias C.O, Korivi B.R (2017), "Pancreatic Calcifications and Calcified Pancreatic Masses: Pattern Recognition Approach on CT", *American Journal of Roentgenology*, 209(1), pp.77-87.
67. Jenssen C, Alvarez-Sánchez MV, Napoleon B, Faiss S (2012), "Diagnostic endoscopic ultrasonography: Assessment of safety and prevention of complications", *World Journal of Gastroenterology*, 18(34), pp.4659-4676.
68. Jimeno-Ayllon C, Perez-Garcia JI, Gomez-Ruiz CJ, García-CanoLizcano J et al (2011), "A. Standard criteria versus Rosemont classification for EUS-diagnosis of chronic pancreatitis". *Rev Esp Enferm Dig*, 103(12), pp.626-631.
69. Joachim M, Albrecht H, Julia M (2016), "Chronic pancreatitis", *Yamada's testbook Gastroenterology*, Sixth Edition, pp.1702-1729.
70. Joergensen M, Brusgaard K, Cruger DG, Gerdes AM et al (2010), "Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study", *Digestive Diseases and Sciences*, 55(10), pp.2988-2998.
71. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A et al (2002), "EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: A prospective follow-up study", *Gastrointestinal Endoscopy*, 55(4), pp.507-511.

72. Kamat R, Gupta P, Rana S (2019), "Imaging in chronic pancreatitis: State of the art review", *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 29(2), pp.201-210.
73. Katanuma A, Isayama H, Bapaye A (2015), "Endoscopic ultrasonography using new functions for pancreatobiliary diseases: Current status and future perspectives", *Digestive Endoscopy*, 27(1), pp.47-54.
74. Kikuyama M, Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K, Kawaguchi S, Terada S, Satoh T (2018), "Early Diagnosis to Improve the Poor Prognosis of Pancreatic Cancer", *Cancers*, 10(2), pp.48-57.
75. Kleeff. J. Whitcomb. DC, Shimosegawa. T et al. (2017), "Chronic pancreatitis", *Nature Reviews Disease Primers*, 3(17060), pp. 1-18.
76. Kloppel G, Detlefsen S, Feyerabend B (2004), "Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern", *Virchows Arch*, 445(1), pp.1-8.
77. Kume K, Masamune A, Ariga H, Shimosegawa T (2015), "Alcohol Consumption and the Risk for Developing Pancreatitis: A Case-Control Study in Japan", *Pancreas*, 44(1), pp.53-58.
78. Kwon CL, Kim HJ, Korc P, Choi EK et al (2016), "Can We Detect Chronic Pancreatitis With Low Serum Pancreatic Enzyme Levels?", *Pancreas*, 45(8), pp.1184-1188.
79. Kwon CI, Cho JH, Choi SH et al (2019), Recent advances in the diagnosis and management of chronic pancreatitis, *The Korean Journal of Internal Medicine*, 34(2), pp.242-260.
80. Lai Y, Yang H, Han W, Guo T et al (2017), "Cigarette smoking associated with chronic pancreatitis: a case control study in China", *Tobacco Induced Diseases*, 15(1), pp.1-6.

81. Lakhtakia S (2016), "Complications of diagnostic and therapeutic Endoscopic Ultrasound", *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30(5), pp.807-823.
82. LeBlanc JK, Chen JH, Al-Haddad M, et al (2014), "Endoscopic ultrasound and histology in chronic pancreatitis: How are they associated?", *Pancreas*, 43(3), pp.440-444.
83. Lee J.W, Kim H.G, Lee D.W, Han J, Kwon H.Y, Seo C.J (2016), "Association between Smoking and the Progression of Computed Tomography Findings in Chronic Pancreatitis", *Gut and Liver*, 10(3), pp.464-469.
84. Levy P, Munoz ED, Imrie C, Lohr M (2014), "Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences", *United European Gastroenterology Journal*, 2(5), pp.345-354.
85. Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J (2017), "United European Gastroenterology evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU)", *United European Gastroenterology Journal*, 5(2), pp.153-199.
86. Luaces R.M, Iglesias G.J, Lindkvist B, Castineire A.M et al (2014), "Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis", *Pancreas*, 43(2), pp.275-280.
87. Machicado JD. Rebours V, Yadav D (2016), Epidemiology of chronic pancreatitis, Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, DOI: 10.3998/pan.
88. Majumder S, Chari S.T (2016), "Chronic pancreatitis", *The Lancet*, 387(10031), pp.1957-1966.

89. Markus W. B, Waldemar Uhl, Malfertheiner P, Michael G.S. (2004), "Diseases of the pancreas, Chronic Pancreatitis, Pathogenesis and Pathophysiology", Karger, pp.90-100.
90. Masamune A, Kikuta K, Nabeshima T, Nakano E, Hirota M et al (2017) "Nationwide epidemiological survey of early chronic pancreatitis in Japan". *Journal of Gastroenterology*, 52(8), pp.992-1000.
91. Masamune A, Nabeshima T, Kikuta K, Hamada S et al (2019), "Prospective study of early chronic pancreatitis diagnosed based on the Japanese diagnostic criteria", *Journal of Gastroenterology*, 54(10), pp.928-935.
92. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, O'Connell MR, Barmada MM, Elta GH et al (2011), "Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study" *Gut*, 60(1), pp.77-84
93. Muniraj T, Yadav D, Abberbock JN, Alkaade S et al (2019), "Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis", *Pancreatology*, 19(4), pp.500-506
94. Natalya G, Nadiya B, Venera R (2019), "Early Chronic Pancreatitis: is Clinical Diagnosis Possible", *Indian Journal of Applied Research*, 9(11), pp. 13-15.
95. Nojgaard C, Becker U, Matzen P, Andersen JR, Holst C et al (2011), "Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course", *Pancreas* 40(8), pp.1195-1200.
96. Oh H.C, Kwon C.L, Haji E.L, Easler J.J et al (2017), "Low Serum Pancreatic Amylase and Lipase Values Are Simple and Useful Predictors to Diagnose Chronic Pancreatitis", *Gut and Liver*, 11(6), pp.878-883.

97. Olesen SS, Poulsen JL, Novovic S et al (2020), "Multiple risk factors for diabetes mellitus in patients with chronic pancreatitis: A multicentre study of 1117 cases", *United European Gastroenterology Journal*, 0(0), pp.1-9.
98. Pan J, Xin L, Wang D, Liao Z, Lin JH, Li BR, Du TT (2016), "Risk Factors for Diabetes Mellitus in Chronic PancreatitisA Cohort of 2011 Patients", *Medicine(Baltimore)*, 95(14), pp.3251-3258.
99. Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, Frokjaer JB, Drewes AM (2013), "Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms", *World Journal of Gastroenterology*, 19(42), pp.7282-7291.
100. Pungpapong S, Wallace MB, Woodward TA, et al (2007). "Accuracy of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangio pancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis: A prospective comparison study", *Journal of Clinical Gastroenterology*, 41(1), pp.88-93.
101. Raimondo M, Wallace MB (2004), "Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet?", *Journal of the Pancreas*, 5(1), pp.1-7.
102. Rajan E, Clain JE, Levy MJ, Norton ID, Wang KK, (2005), "Age-related changes in the pancreas identified by EUS: a prospective evaluation", *Gastrointestinal Endoscopy*, 61(3), pp.401-406.
103. Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA (2017), "Complications of Chronic Pancreatitis", *Digestive Diseases and Sciences*, 62(7), pp.1745-1750.
104. Rana SS, Vilmann P (2015), "Endoscopic ultrasound features of chronic pancreatitis: A pictorial review", *Endoscopic Ultrasound*, 4(1), pp.10-14.
105. Reddy. P.S, Rajsiddharth B, Reddy B.K (2015), "A Study of Clinical Features and Management of Pseudocyst of Pancreas", *International Journal of Scientific and Research Publications*, 5(9), pp. 4510-4525.

106. Rodrigues-Pinto, Caldeira A, Bruno Soares J et al (2019), "CPP Recommendations for Chronic Pancreatitis", *GE Port Journal of Gastroenterology*, 26(6), pp.346-355.
107. Sainani NI, Kadiyala V, Morteale K, Lee L (2015), "Evaluation of Qualitative Magnetic Resonance Imaging Features for Diagnosis of Chronic Pancreatitis", *Pancreas*, 44(8), pp.1280-1289.
108. Saluja SS, Kalayarasan R, Mishra PK, Srivastava S (2014), "Chronic Pancreatitis with Benign Biliary Obstruction: Management Issues", *World Journal of Surgery*, 38(9), pp.2455-2459.
109. Samokhvalov A.V, Rehm J, Roerecke M (2015), "Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of meta-analyse", *EbioMedicine*, 2(12), pp.1996-2002.
110. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al (2015), "Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis". *Gastroenterology*, 149(6), pp.1490-1500.
111. Sata N, Koizumi M, Nagai H (2007), "Alcoholic pancreatopathy: a proposed new diagnostic category representing the preclinical stage of alcoholic pancreatic injury", *Journal of Gastroenterology*, 42(17), pp.131-134
112. Schneider A, Whitcomb DC (2002), "Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas", *Best practice Res Clinical Gastroenterology*, 16(3), pp.347-363.
113. Shah R, Haydek C, Mulki R, et al (2018), "Incidence and predictors of 30-day readmissions in patients hospitalized with chronic pancreatitis: A nationwide analysis", *Pancreatology*, 18(4), pp.386-393.
114. Sharma R, Kandasamy D (2015), "Imaging in chronic pancreatitis".
Pancreapedia Exocrine Pancreas Knowl Base

115. Sheel ARG, Baron RD, Saratitis L, Ramesh J et al (2018), “The diagnostic value of Rosemont and Japanese diagnostic criteria for ‘indeterminate’, ‘suggestive’, ‘possible’ and ‘early’ chronic pancreatitis”, *Pancreatology*, 18(7), pp.774-784.
116. Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T et al (2010). “The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis”, *Journal Gastroenterology*, 45(6), pp.584-591.
117. Shimosegawa T (2019), “A New Insight into Chronic Pancreatitis”, *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 248(4), pp.225-238.
118. Singh VK, Yadav D, Garg PK (2019), “Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review”, *JAMA*, 322(24), pp.2422-2434.
119. Sisman G, Koroglu E, Erzin Y, Hatemi I et al (2016), “Demographic characteristics of chronic pancreatitis patients in the era of endosonography: Experience of a single tertiary referral center in Turkey”, *Turkey Journal of Gastroenterology*, 27(3), pp.284-289.
120. Spanier B, Bruno MJ, Dijkgraaf MG (2013), “Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005”, *World Journal of Gastroenterology*, 19(20), pp.3018-3026.
121. Sperti C, Moletta L (2017),”Staging chronic pancreatitis with exocrine function tests: Are we better?” *World Journal of Gastroenterology*, 23(38), pp.6927-6930.
122. Stevens T, Dumot JA, Parsi MA, et al (2010), “Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis”, *Digestive Diseases and Sciences*, 55(9), pp.2681-2687.

123. Stevens T (2011), "Update on the role of endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis", *Current Gastroenterology Reports*, 13(2), pp.117-122.
124. Teshima CW, Sandha GS et al (2014), "Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of pancreatic disease", *World Journal of Gastroenterology*, 20(29), pp.9976-9989.
125. Tinto AL, Kang JY, Majeed A, Ellis C Williamson RC et al (2002), "Acute and chronic pancreatitis - diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90-1999/2000", *Aliment Pharmacol Ther*, 16(2), pp.2097-2105.
126. Tirkes T, Shah Z.K, Takahashi N et al (2019), Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer, *Radiology*, 290(1), pp.207-215.
127. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, et al (2009), "Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study", *Archives of Internal Medicine*, 169(6), pp.603-660.
128. Varadarajulu S, Eltoun I, Tamhane A, Eloubeidi MA (2007) "Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study", *Gastrointestinal Endoscopy*, 66(3), pp.501-509.
129. Vonlaufen A et al (2007), "Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis", *Alcohol Research and Health*, 30(1), pp.48-54.
130. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, Chak A, Mallery S (2001), "The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers", *Gastrointestinal Endoscopy*, 53(3), pp.294-299.

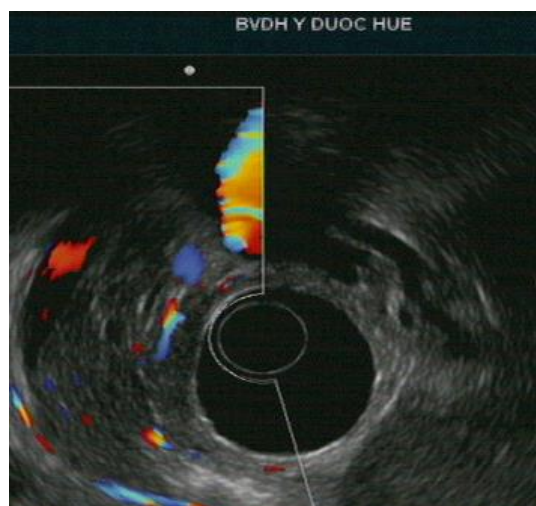
131. Wang LW, Li ZS, Li SD, Jin ZD, Zou DW, Chen F (2009), “Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years”, *Pancreas*, 38(3), pp.248-254.
132. Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM (2019), “Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis”, *Visc Med*, 35(2), pp.73-81.
133. Whitcomb DC, Yadav D, Adam S et al (2008), “Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2)”, *Pancreatology*, 8(4), pp.520-531.
134. Whitcomb D.C, Frulloni L, Garg P, Greer J.B, Schneider A, Yadav D, Shimosegawa T (2016), “Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition”, *Pancreatology*, 16(2), pp.218-224.
135. Whitcomb DC et al (2019), “Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers”, *Clinical and Translational Gastroenterology*, 10(6), pp. 10-27.
136. Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, Forsmark CE et al (2019), “International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club”, *Pancreatology*, 18(5), pp.516-527.
137. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK (1993), “Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin”, *Endoscopy*, 25(9), pp.555-564.

138. Wilcox CM, Yadav D, Ye T, Gardner TB, Gelrud A et al (2015), "Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings", *Clinical Gastroenterol Hepatol*, 13(3), pp.552-560.
139. Wong T.S, Liao K.F, Lin C.M et al (2016), "Chronic Pancreatitis Correlates With Increased Risk of Cerebrovascular Disease A Retrospective Population-Based Cohort Study in Taiwan", *Medicine journal*, 95(15), e3266
140. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST (2011), "Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study", *American Journal of Gastroenterology*, 106(12), pp.2192-2199.
141. Yamabe A, Irisawa A, Shibukawa G, Abe Y et al. (2013) "Endosonographic Diagnosis of Chronic Pancreatitis", *Journal of Gastrointestinal and Digestive System*, 2(5), pp.1-5.
142. Yamabe A, Irisawa A, Shibukawa G, Sato A, Fujisawa M (2017),"Early diagnosis of chronic pancreatitis: understanding the factors associated with the development of chronic pancreatitis", *Fukushima Journal of Medical Science*, 63(1), pp.1-7.

PHỤ LỤC



Tổn thương ống tụy: sỏi ống tụy chính, giãn ống tụy, thành của ống tụy chính không đều, tăng âm thành ống tụy chính. Nhu mô tụy thấy các nốt và dải tăng âm. Chẩn đoán chắc chắn viêm tụy mạn với tiêu chí chính A và bốn tiêu chí phụ.



Tổn thương ống tụy: ống tụy chính không giãn nhưng có tăng âm thành ống tụy. Nhu mô tụy: tổn thương dạng tổ ong, các nốt tăng âm không có bóng lưng kèm các tổn thương trống âm. Chẩn đoán nghi ngờ viêm tụy mạn với 1 tiêu chí chính B kèm 3 tiêu chí phụ.

Số phiếu.....

PHIẾU THU THẬP

I. Hành chính

Họ và tên: Tuổi: Giới: Nam/Nữ

Địa chỉ:

Nghề nghiệp: Dân tộc:

Mã số bệnh nhân:

II. Phần nghiên cứu

1. Lý do vào viện

Đau bụng ☐ Sụt cân ☐

Rối loạn tiêu hóa ☐ Mệt mỏi, chán ăn ☐

Nôn, buồn nôn ☐

Khác: (Ghi rõ):

2. Tiền sử, bệnh sử

2.1. Bản thân

- Tiền sử uống rượu: Có ☐ Không ☐

Thời gian uống rượu:

Số lượng rượu uống trung bình: (đơn vị/tuần)

- Tiền sử nghiện thuốc lá: (gói.năm)

- Tiền sử mắc các bệnh lý liên quan:

.....
.....
.....
.....

2.2. Gia đình

.....

.....

.....

3. Bệnh sử về triệu chứng đau bụng

- Đau bụng: Có ☐ Không ☐
- Vị trí đau: Thượng vị ☐ Hạ sườn phải ☐ Quanh rốn ☐
- Hướng lan: Không lan ☐ Lan ra sau lưng ☐
- Tính chất đau: Đau âm ỉ, liên tục ☐ Có cơn trệ ☐
- Yếu tố tăng đau: Sau ăn dầu mỡ ☐ Sau uống bia, rượu ☐
- Tư thế giảm đau: Không ☐ Cò súng ☐
- Mức độ đau: Chịu đựng được ☐ Thuốc uống ☐ Thuốc tiêm ☐

4. Triệu chứng lâm sàng

- Buồn nôn: Có ☐ Không ☐
- Nôn: Có ☐ Không ☐
- Gầy sút, cân: Có ☐ Không ☐
- Ía lỏng: Có ☐ Không ☐
- Đi cầu phân mỡ: Có ☐ Không ☐
- Dấu hiệu vàng da: Có ☐ Không ☐
- Dấu hiệu thực thể khác:

.....

.....

.....

5. Cận lâm sàng

Sinh hóa

Amylaze huyết thanh:

Lipase huyết thanh:

Glucose máu đói:

Glucose bất kỳ.....

HbA1c:

Chụp cắt lớp vi tính

Kích thước tụy:

Nhu mô tụy: Ngấm thuốc đồng nhất ☐ Không đồng nhất ☐

Vôi hóa nhu mô: Có ☐ Không ☐

Đầu tụy ☐ Thân tụy ☐ Đuôi tụy ☐

Sỏi ống tụy chính: Có ☐ Không ☐

Đầu tụy ☐ Thân tụy ☐ Đuôi tụy ☐

Kích thước ống tụy chính:

Số lượng sỏi ống tụy chính:

Tăng âm thành ống tụy: Có ☐ Không ☐

Các hình ảnh bất thường (nang tụy, u tụy, ống mật chủ bình thường hay giãn, túi mật to hay bình thường, bờ tụy đều hay không đều).....

.....

.....

.....

Phân loại Cambridge:

Cambridge 0: ☐ Cambridge 1: ☐ Cambridge 2: ☐

Cambridge 3: ☐ Cambridge 4: ☐

6. Chẩn đoán viêm tụy mạn

- Ống tụy

Sỏi ống tụy Có ☐ Không ☐

Giãn ống tụy chính Có ☐ Không ☐

Tổn thương không đều thành của ống tụy chính Có ☐ Không ☐

Giãn ống tụy nhánh Có ☐ Không ☐

- Nhu mô tụy

Tổn thương dạng tổ ong Có ☐ Không ☐

Dải tăng âm không có bóng lưng Có ☐ Không ☐

Nốt tăng âm không có bóng lưng Có ☐ Không ☐

Tổn thương không phải dạng tổ ong. Có ☐ Không ☐

Kích thước tuy:

Vội hóa nhu mô: Có ☐ Không ☐

Đầu tuy ☐ Thân tuy ☐ Đuôi tuy ☐

Sỏi ống tụy chính: Có ☐ Không ☐

Đầu tụy ☐ Thân tụy ☐ Đuôi tụy ☐

Kích thước ống tụy chính:

Số lượng sỏi ống tụy chính:

Tăng âm thành ống tụy: Có ☐ Không ☐

Tồn thương khác:

.....

.....

.....

Chẩn đoán viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Rosemont.

- Chẩn đoán chắc chắn viêm tụy mạn:

(1) Một tiêu chí chính A cộng với ≥ 3 tiêu chí phụ: $\square$

(2) Một tiêu chí chính A cộng với tiêu chí chính B: ☐

(3) Hai tiêu chí chính A : ☐

- Nghi ngờ viêm tụy mạn:

(1) Một tiêu chí chính A cộng với < 3 tiêu chí phụ : ☐

(2) Một tiêu chí chính B cộng với ≥ 3 tiêu chí phụ : ☐

(3) Nhiều hơn hoặc bằng 5 tiêu chí phụ : ☐

- Chưa nghĩ đến viêm tụy mạn:

(1) Từ 3 đến 4 tiêu chí phụ, không có tiêu chí chính : ☐

(2) Một tiêu chí chính B hoặc < 3 tiêu chí phụ: ☐

- Bình thường:

(1) Nhỏ hơn hoặc có 2 tiêu chí phụ, không có tiêu chí chính: ☐

Chẩn đoán viêm tụy mạn theo Hội Tụy Nhật Bản

Chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm: khi có hơn hai dấu hiệu lâm sàng và tổn thương trên thăm dò hình ảnh là siêu âm nội soi

Dấu hiệu lâm sàng

- Đau thượng vị tái diễn ☐

- Bất thường enzyme tụy trong huyết thanh hoặc nước tiểu ☐

- Bất thường chức năng ngoại tiết tụy ☐

- Sử dụng rượu liên tục khoảng 80g/ngày hoặc tương đương ☐

Dấu hiệu hình ảnh trên siêu âm nội soi

- Có hai trong bảy dấu hiệu sau nhưng phải có bất kỳ các dấu hiệu từ (1) đến (4).

(1) Tổn thương thùy dạng tổ ong ☐

(2) Tổn thương không phải dạng tổ ong ☐

(3) Nốt tăng âm không có bóng lưng ☐

(4) Dải tăng âm không có bóng lưng ☐

(5) Nang tụy ☐

(6) Giãn ống tụy nhánh ☐

(7) Tăng âm thành ống tụy ☐

Viêm tụy mạn giai đoạn sớm: Có ☐ Không ☐

7. Tai biến của thủ thuật

Thủng thực quản ☐

Xuất huyết tiêu hóa ☐

Viêm phổi hít ☐

Hạ oxy máu ☐

Người thực hiện

DANH SÁCH BỆNH NHÂN

Stt	Họ và tên		Tuổi	Giới	Mã số bệnh nhân
1	Cao Trung	A	54	Nam	17087886
2	Đinh Viễn	A	45	Nam	16707791
3	Hoàng Thị Vân	A	34	Nữ	17706822
4	Trần Văn	B	51	Nam	19072168
5	Trương Xuân	B	48	Nam	17723523
6	Nguyễn Thị	C	61	Nữ	17004524
7	Lê Công	C	56	Nam	18724393
8	Nguyễn Văn	Ch	52	Nam	19701307
9	Hồ Văn	Ch	39	Nam	15163462
10	Trần Văn	Đ	65	Nam	17722502
11	Nguyễn Tấn	Đ	27	Nam	18163734
12	Trần	Đ	51	Nam	19722684
13	Nguyễn Đình	Đ	34	Nam	17048456
14	Phạm Hữu	D	52	Nam	16704519
15	Đặng Văn	D	48	Nam	18722712
16	Ái	Đ	48	Nam	16005049
17	Ngô Đức	H	39	Nam	18721288
18	Lê Xuân	H	46	Nam	17703680
19	Đỗ Thanh	H	42	Nam	18021515
21	Huỳnh Ngọc	H	37	Nam	19723975
20	Nguyễn Thị	H	45	Nữ	16020642
22	Hoàng Cảnh	H	64	Nam	18001538
23	Nguyễn	H	68	Nam	16707877
24	Trần Công	H	53	Nam	18703807



Stt	Họ và tên	Tuổi	Giới	Mã số bệnh nhân
25	Ngô H	51	Nam	19722483
26	Phạm Ngọc H	46	Nam	17083716
27	Trần Mậu Kh	27	Nam	16706244
28	Cao Ngọc Kh	53	Nam	16035638
29	Trương Kh	28	Nam	19121117
30	Lê Thị Kh	54	Nữ	18159682
31	Nguyễn Thanh Kh	52	Nam	17702452
32	Hà Thị K	71	Nữ	15117764
33	Nguyễn L	47	Nam	15068516
34	Hồ Văn L	64	Nam	18038480
35	Phạm Thị Thúy L	20	Nữ	17703912
36	Nguyễn Thị Yên L	19	Nữ	18722150
37	Võ Thị L	47	Nữ	19028875
38	Trần Thị L	40	Nữ	17705124
39	Nguyễn Thị L	49	Nữ	19713601
40	Nguyễn Thị L	55	Nữ	19116645
41	Nguyễn Hồng M	52	Nam	18162561
42	Lê Thị M	56	Nữ	19704424
43	Hồ Xuân M	69	Nam	18043446
44	Nguyễn Thị Phương Ng	30	Nữ	19715573
45	Lê Cảnh Ph	34	Nam	17708263
46	Lê Đình Ph	76	Nam	19703042
47	Lê Văn Mỹ Ph	39	Nam	18714838
48	Lê Ái Q	50	Nam	19700150
49	Ngô Thị Q	52	Nữ	15077395
50	Phan S	39	Nam	17719044
51	Lê Đình S	60	Nam	19041666

Stt	Họ và tên		Tuổi	Giới	Mã số bệnh nhân
52	Lê Thị	S	35	Nữ	19031121
53	Nguyễn Văn	T	34	Nam	20013960
54	Võ Văn	Th	49	Nam	15135817
55	Nguyễn Xuân	Th	42	Nam	18701365
56	Lê Công	Th	57	Nam	17714512
57	Trần Ngọc	Th	38	Nam	19105273
58	Trương Thị	Th	73	Nữ	17723182
59	Phạm Sỹ	T	58	Nam	18700787
60	Lý Văn	T	45	Nam	19703005
61	Võ	Tr	47	Nam	15165408
62	Hoàng Đức	Tr	76	Nam	15073249
63	Đặng	Tr	49	Nam	16707914
64	Võ Anh	T	31	Nam	19092294
65	Trần Văn	T	49	Nam	17064674
66	Phan Văn	T	67	Nam	17034938
67	Phạm Văn	V	69	Nam	18723855
68	Lê Đạt	V	29	Nam	19719358
69	Trần Thị	X	59	Nữ	17705869

TL. Giám đốc
Trưởng Phòng Kế hoạch Tổng hợp



TS. Hồ Duy Bình

TT Huế, ngày 6 tháng 4 năm 2020
Trung tâm Nội soi Tiêu hóa
Phó giám đốc trung tâm



TS. Phan Trung Nam