

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y



LƯ QUỐC HÙNG

**NGHIÊN CỨU
ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ Ý NGHĨA CỦA FIBROSCAN, FIBROTEST
TRONG CHẨN ĐOÁN XƠ HÓA GAN Ở BỆNH
NHÂN VIÊM GAN B, C MẠN TÍNH**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y



LƯ QUỐC HÙNG

**NGHIÊN CỨU
ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ Ý NGHĨA CỦA FIBROSCAN, FIBROTEST
TRONG CHẨN ĐOÁN XƠ HÓA GAN Ở BỆNH
NHÂN VIÊM GAN B, C MẠN TÍNH**

Chuyên ngành : Tiêu hóa

Mã số : 62 72 01 43

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS.TRẦN VIỆT TÚ

2. TS. LÊ THÀNH LÝ

HÀ NỘI - 2018

LỜI CAM ĐOAN

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

Tác giả luận án.

Lư Quốc Hùng

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, tôi đã nhận được sự giúp đỡ về mọi mặt của các cơ quan, đơn vị, các thầy cô giáo và đồng nghiệp.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám hiệu, các khoa, phòng, Bệnh viện Thống Nhất, Bệnh viện Chợ Rẫy thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện Hạnh Phúc tỉnh An Giang đã giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi học tập và nghiên cứu.

Xin trân trọng cảm ơn thầy cô giáo các bộ môn Học Viện Quân Y, Bộ Môn-Khoa Nội Tiêu hóa đã truyền đạt những kiến thức quý báu cho tôi trong suốt quá trình học tập.

Xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn PGS.TS Trần Việt Tú, TS. Lê Thành Lý tận tình trực tiếp hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thiện luận án này.

Xin cảm ơn quý đồng nghiệp, gia đình và những người thân đã luôn giúp đỡ tôi trong học tập nghiên cứu và công tác.

Tác giả luận án.

Lư Quốc Hùng

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Lời cảm ơn	
Danh mục những chữ viết tắt	
Danh mục bảng	
Danh mục biểu đồ	
Danh mục hình	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Bệnh viêm gan mạn tính	3
1.1.1. Định nghĩa.....	3
1.1.2. Nguyên nhân viêm gan mạn tính.....	3
1.1.3. Lâm sàng của viêm gan mạn tính	6
1.1.4. Một số cận lâm sàng của viêm gan mạn tính.....	7
1.1.5. Tiến triển và biến chứng của viêm gan mạn tính	8
1.2 Chẩn đoán xác định viêm gan mạn tính dựa vào mô bệnh học	8
1.2.1. Mô học bình thường của gan	8
1.2.2. Mô bệnh học của viêm gan mạn tính	10
1.2.3. Phân loại mô bệnh học của viêm gan mạn tính.....	13
1.3. Chẩn đoán xác định mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan mạn tính bằng siêu âm Fibroscan	20
1.3.1. Lịch sử của siêu âm Fibroscan.....	20
1.3.2. Nguyên lý của siêu âm Fibroscan.....	21
1.3.3. Chỉ định Fibroscan.....	22
1.3.4. Một số công trình nghiên cứu tiêu biểu về Fibroscan	22

1.4. Chẩn đoán xác định mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan mạn tính bằng Fibrotest	24
1.4.1. Lịch sử của Fibrotest.....	24
1.4.2. Nguyên lý của Fibrotest.....	25
1.4.3. Chỉ định của Fibrotest	26
1.4.4. Một số công trình nghiên cứu tiêu biểu về Fibrotest.....	26
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	28
2.1. Đối tượng nghiên cứu	28
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	28
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	28
2.2. Phương pháp nghiên cứu	29
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	29
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	29
2.2.3. Các biến số nghiên cứu.....	29
2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu	32
2.3. Lập bảng và biểu đồ mối tương quan	49
2.4. Xử lý và phân tích số liệu	49
2.5. Không chế sai số	50
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu.....	50
2.7. Sơ đồ nghiên cứu.....	52
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	53
3.1. Đặc điểm chung	53
3.1.1. Đặc điểm về giới tính.....	53
3.1.2. Đặc điểm về tuổi	53
3.1.3. Đặc điểm tình trạng dinh dưỡng	54
3.1.4. Tiền sử	54
3.1.5. Đặc điểm lâm sàng.....	54
3.1.6. Đặc điểm cận lâm sàng	55

3.2. Đo độ đàn hồi của gan (Fibroscan).....	57
3.2.1. Đặc điểm đo độ đàn hồi tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir.....	57
3.2.2. Đặc điểm đo độ đàn hồi gan tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan B	58
3.2.3. Đặc điểm đo độ đàn hồi của gan tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan C.....	58
3.2.4. Mối tương quan giữa đo độ đàn hồi gan với cận lâm sàng	59
3.2.5. Mối tương quan giữa đo độ đàn hồi gan với mô bệnh học.....	59
3.2.6. Mối tương quan giữa đo độ đàn hồi gan với Fibrotest	60
3.3. Fibrotest	60
3.3.1. Đặc điểm Fibrotest gan tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir.....	60
3.3.2. Đặc điểm Fibrotest tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan B	61
3.3.3. Đặc điểm Fibrotest ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan C	61
3.3.4. Mối tương quan giữa Fibrotest với cận lâm sàng.....	62
3.3.5. Mối tương quan giữa Fibrotest với mô bệnh học	62
3.4. Mô bệnh học.....	63
3.4.1. Đặc điểm mô bệnh học	63
3.4.2. Đặc điểm mô bệnh học viêm gan B.....	63
3.4.3. Đặc điểm mô bệnh học viêm gan C.....	64
3.4.4. Mối tương quan giữa mô bệnh học với cận lâm sàng	64
3.5. Mối liên quan giữa Fibroscan, Fibrotest và mô bệnh học trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan B, C bằng đường cong ROC.....	65
3.5.1. Mối liên quan giữa đo độ đàn hồi gan với mô bệnh học	65

3.5.2. Mối liên quan giữa Fibrotest với mô bệnh học.....	69
3.5.3. Mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest so với mô bệnh học	73
3.6. Minh họa vài bệnh án nghiên cứu.....	77
3.6.1. Bệnh án 1	77
3.6.2. Bệnh án 2	78
3.6.3. Bệnh án 3	79
3.6.4. Bệnh án 4	80
Chương 4 : BÀN LUẬN.....	81
4.1. Đặc điểm chung	81
4.1.1. Đặc điểm về giới tính.....	81
4.1.2. Đặc điểm về tuổi	82
4.1.3. Đặc điểm tình trạng dinh dưỡng	82
4.1.4. Tiền sử	84
4.1.5. Đặc điểm lâm sàng.....	86
4.1.6. Đặc điểm cận lâm sàng	87
4.1.6.4. Đặc điểm kết quả siêu âm	93
4.2. Đo độ đàn hồi của gan (Fibroscan)	94
4.2.1. Đặc điểm đo độ đàn hồi gan	94
4.2.2. Mối tương quan giữa độ đàn hồi gan với cận lâm sàng, Fibrotest và mô bệnh học	97
4.3. Fibrotest	98
4.3.1. Đặc điểm Fibrotest.....	98
4.3.2. Mối tương quan giữa Fibrotest với cận lâm sàng và mô bệnh học	101
4.4. Mô bệnh học.....	102
4.4.1. Đặc điểm mô bệnh học	102
4.4.2. Mối tương quan giữa mô bệnh học với cận lâm sàng	104
4.5. Đánh giá mối liên quan giữa Fibroscan, Fibrotest và mô bệnh học bằng đường cong ROC.....	105

4.5.1. Mối liên quan của Fibroscan (kPa) ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0,F1 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC	105
4.5.2. Mối liên quan của Fibroscan (kPa) so với mức độ xơ hóa gan vừa F2 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC	108
4.5.3. Mối liên quan của Fibroscan (kPa) so với mức độ xơ hóa nặng F3 tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC	109
4.5.4. Mối liên quan của Fibroscan (kPa) so với mức độ xơ gan F4 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC.....	110
4.5.5. Mối liên quan của Fibrotest ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC.....	111
4.5.6. Mối liên quan của Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC	113
4.5.7. Mối liên quan của Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa nặng so với mức độ F3 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC.	113
4.5.8. Mối liên quan của Fibrotest giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC ...	115
4.5.9. Mối liên quan của Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn không xơ hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC	116
4.5.10. Mối liên quan của Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC	117

4.5.11. Mối liên quan của Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa nặng so với mức độ F3 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC	117
4.5.12. Mối liên quan của Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC	118
KẾT LUẬN	119
KIẾN NGHỊ	121
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT

ALT	Alanine aminotransferase Men transaminase Alanine aminotransferase
APRI	Age Platelet Ratio Index Chỉ số tỉ lệ tuổi/tiểu cầu
AST	Aspartate aminotransferase Men transaminase Aspartate aminotransferase
AUROC	Area Under Receiver Operating Curve Diện tích dưới đường cong ROC.
BMI	Body Mass Index Chỉ số khối cơ thể
Cs	Cộng sự
HAI	Histology Activity Index Chỉ số hoạt động mô học
HBV	Hepatitis B Virus Virus viêm gan B
HCV	Hepatitis C Virus Virus viêm gan C
INR	International Normalized Ratio Chỉ số bình thường hóa quốc tế
kPa	kilopascal Đơn vị đánh giá tình trạng xơ hóa gan của Fibroscan
LSM	Liver Stiffness Measurement. Đo độ cứng của gan
MHz	Tần số Megahertz Megahertz
NPV	Negative Predictive Value Giá trị tiên đoán âm
PCR	Polymerase chain reaction Phản ứng chuỗi polymerase trong kích thích nhân bản gen của sinh học phân tử
PPV	Positive Predictive Value Giá trị tiên đoán dương
ROC	Receiver Operating Curve Đường cong ROC
TB	Tế bào

DANH MỤC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
1.1.	Phân loại tổn thương mô bệnh học theo Knodell (1981).....	15
1.2.	Giai đoạn viêm gan mạn tính theo Batts-Ludwig.....	16
1.3.	Phân độ giai đoạn xơ theo Batts-Ludwig.....	17
1.4.	Bảng đánh giá chỉ số Metavir	18
1.5.	Phân độ giai đoạn viêm gan mạn tính theo Ishak cải tiến	19
2.1.	Phân loại BMI.....	30
2.2.	Các biến số nghiên cứu	32
2.3.	Độ nhạy và độ đặc hiệu Fibroscan.....	40
2.4.	Độ nhạy và độ đặc hiệu của Fibrotest.....	44
3.1.	Đặc điểm về tuổi	53
3.2.	Đặc điểm tình trạng dinh dưỡng	54
3.3.	Tiền sử.....	54
3.4.	Đặc điểm lâm sàng - Triệu chứng cơ năng	54
3.5.	Đặc điểm lâm sàng - Triệu chứng thực thể.....	55
3.6.	Đặc điểm xét nghiệm huyết học - đông máu	55
3.7.	Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa.....	56
3.8.	Đặc điểm xét nghiệm miễn dịch	56
3.9.	Đặc điểm kết quả siêu âm	57
3.10.	Đặc điểm đo độ đàn hồi gan tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir	57
3.11.	Đặc điểm đo độ đàn hồi gan tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan B.....	58
3.12.	Đặc điểm đo độ đàn hồi của gan tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan C.....	58
3.13.	Mối tương quan giữa đo độ đàn hồi gan với cận lâm sàng.....	59

Bảng	Tên bảng	Trang
3.14.	Mối tương quan giữa đo độ đàn hồi gan với mô bệnh học.....	59
3.15.	Mối tương quan giữa đo độ đàn hồi gan với Fibrotest	60
3.16.	Đặc điểm Fibrotest tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan.....	60
3.17.	Đặc điểm Fibrotest tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan B	61
3.18.	Đặc điểm Fibrotest tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan C	61
3.19.	Mối tương quan giữa Fibrotest với cận lâm sàng	62
3.20.	Mối tương quan giữa Fibrotest với mô bệnh học	62
3.21.	Đặc điểm mô bệnh học.....	63
3.22.	Đặc điểm mô bệnh học viêm gan B.....	63
3.23.	Đặc điểm mô bệnh học viêm gan C.....	64
3.24.	Mối tương quan giữa mô bệnh học với cận lâm sàng.....	64
4.1.	So Sánh nghiên cứu F2 Fibroscan của các tác giả trong và ngoài nước....	108
4.2.	So Sánh nghiên cứu F3 Fibroscan của các tác giả trong và ngoài nước....	109
4.3.	So Sánh nghiên cứu F4 Fibroscan của các tác giả trong và ngoài nước....	110
4.4.	So Sánh nghiên cứu F2 Fibrotest của các tác giả trong và ngoài nước	113
4.5.	So Sánh nghiên cứu F3 Fibrotest của các tác giả trong và ngoài nước	115
4.6.	So Sánh nghiên cứu F4 Fibrotest của các tác giả trong và ngoài nước	115
4.7.	So Sánh nghiên cứu F2 Fibroscan và Fibrotest của các tác giả trong và ngoài nước	117
4.8.	So Sánh nghiên cứu F3 Fibroscan và Fibrotest của các tác giả trong và ngoài nước	118
4.9.	So Sánh nghiên cứu F4 Fibroscan và Fibrotest của các tác giả trong và ngoài nước	118

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
3.1.	Phân bố giới tính	53
3.2.	Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0,F1 của tổn thương mô bệnh học	65
3.3.	Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan ở giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của tổn thương mô bệnh học.....	66
3.4.	Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan ở giai đoạn xơ hóa nặng với mức độ F3 của tổn thương mô bệnh học	67
3.5.	Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan ở giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của tổn thương mô bệnh học.....	68
3.6.	Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibrotest ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của tổn thương mô bệnh học	69
3.7.	Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của tổn thương mô bệnh học.....	70
3.8.	Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa nặng so với mức độ F3 của tổn thương mô bệnh học.....	71
3.9.	Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibrotest ở giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của tổn thương mô bệnh học.....	72
3.10.	Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của mô bệnh học	73
3.11.	Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của mô bệnh học .	74

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
3.12.	Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa nặng so với mức độ F3 của mô bệnh học	75
3.13.	Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của mô bệnh học	76

DANH MỤC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
1.1.	Hình ảnh giải phẫu bệnh của viêm gan B và C.....	4
1.2.	Hình ảnh lịch sử tự nhiên của bệnh gan do rượu	5
1.3.	Nguyên lý máy siêu âm Fibroscan.....	22
2.1.	Siêu âm đo độ cứng gan.....	36
2.2.	Giao diện kết quả đo độ cứng gan.	38
2.3.	Cách đọc kết quả Fibrotest.....	43
2.4.	Súng sinh thiết gan Pro-Mag.....	46
2.5.	Kim sinh thiết gan Pro-Mag.....	46

ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam là nước có tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B rất cao, theo kết quả nghiên cứu của Do S.H. (2015) tại Bình Thuận, tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B là 15,3% [51], kết quả nghiên cứu của Ngô Thị Quỳnh Trang năm 2012 tại Hưng Yên, thì tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B là 17,6%, nhiễm virus viêm gan C là 6% với phân bố ở nam nhiều hơn nữ [29].

Tỷ lệ viêm gan virus chuyển thành viêm gan mạn tính thay đổi tùy từng tác giả. Theo y văn, có khoảng 67% bệnh nhân viêm gan B và khoảng 85 – 100% bệnh nhân viêm gan C chuyển thành viêm gan mạn [4]. Theo báo cáo của một nghiên cứu tại Hoa kỳ năm 2009 thì các bệnh nhân viêm gan mạn người Việt Nam hầu hết bị nhiễm virus viêm gan B [82]. Theo một nghiên cứu tại Singapore năm 2015 cũng cho kết quả 63,3% bệnh nhân xơ gan là do viêm gan B [44]. Khi chuyển thành viêm gan mạn tính, nếu không được điều trị tích cực, một số sẽ tiến triển thành xơ gan, ung thư gan và cuối cùng là tử vong [22].

Việc đánh giá giai đoạn xơ hóa của gan để lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp và kịp thời là rất quan trọng. Trong chẩn đoán xác định xơ hóa gan: sinh thiết gan hiện đã được coi là “tiêu chuẩn vàng” để đánh giá xơ hóa gan [97]. Tuy nhiên, đây là một thủ thuật xâm lấn, đau đớn, và có thể gây ra tai biến do sinh thiết gan ước tính từ 0,1 - 0,2%, trong đó chảy máu chiếm 0,2%, tràn khí màng phổi nhỏ hơn 5%, rò động tĩnh mạch tới 5%, nhiễm khuẩn huyết nhỏ hơn 0,1%, tràn khí màng phổi phải nhỏ hơn 0,5% và tổn thương các cơ quan khác nhỏ hơn 0,5% [100]. Ngoài ra, tính chính xác của sinh thiết gan trong việc đánh giá xơ hóa có thể không chính xác vì sai số lấy mẫu và tính chủ quan của người đọc kết quả. Vì vậy, một số kỹ thuật mới đã được nghiên cứu ra đời cho đánh giá mức độ xơ hóa gan: siêu âm Fibroscan, xét nghiệm chỉ số Fibrotest, chỉ số APRI ...

Trong đó Fibroscan là một siêu âm mới định lượng xơ hóa gan bằng phương pháp đàn hồi và có độ nhạy, độ đặc hiệu tốt, đặc biệt ở những bệnh nhân bị xơ hóa tiên phát, có khả năng đánh giá mức độ xơ hóa gan bằng đo độ cứng của gan (Liver Stiffness Measurement: LSM). Fibroscan có các ưu điểm nổi bật như: không xâm nhập, không chảy máu và rất có giá trị trong chẩn đoán xơ hóa gan cho các bệnh nhân mắc bệnh viêm gan mạn tính, có tác giả cũng đã khẳng định là “tiêu chuẩn vàng” có thể được sử dụng như một phương pháp thay thế sinh thiết gan để chẩn đoán xơ hóa gan [5], [56].

Fibrotest là phương pháp mới, dựa trên xét nghiệm máu xem xét các chỉ số bilirubin, haptoglobin, gamma-glutamyl transferase, alpha 2-macroglobulin và apolipoprotein A, dùng để chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị xơ hóa gan; phương pháp này được rất nhiều tác giả nghiên cứu, áp dụng và ngày càng tin cậy, khẳng định được vai trò trong đánh giá mức độ xơ hóa của gan, đầu tiên ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính chưa điều trị, sau đó là viêm gan B, viêm gan do rượu và các bệnh viêm gan mạn tính khác [62], [75].

Trên Thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu về Fibroscan, Fibrotest để đánh giá giai đoạn xơ hóa của gan ở bệnh nhân viêm gan mạn tính do viêm gan virus B mạn, viêm gan virus C mạn và do những nguyên nhân khác... Ở Việt Nam các nghiên cứu về Fibroscan và Fibrotest chưa được đề cập, số lượng chưa nhiều. Vì vậy, đề tài “**Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và ý nghĩa của Fibroscan, Fibrotest trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan B, C mạn tính**” được tiến hành với mục tiêu:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, Fibroscan, Fibrotest và hình ảnh mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan B, C mạn tính.*
- 2. Ý nghĩa của Fibroscan, Fibrotest trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan B, C mạn tính.*
- 3. Mối liên quan giữa Fibroscan, Fibrotest với mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan B, C mạn tính.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh viêm gan mạn tính

1.1.1. Định nghĩa

Viêm gan mạn tính là bệnh gan có tổn thương hoại tử và viêm, có hoặc không có kèm theo xơ hóa, diễn ra trong thời gian trên 6 tháng [22], [28], [49].

1.1.2. Nguyên nhân viêm gan mạn tính

1.1.2.1. Viêm gan mạn tính do virus

Có nhiều loại virus gây viêm gan, trong đó có hai loại chủ yếu gây viêm gan mạn tính là virus viêm gan B và virus viêm gan C [22], [28].

* Virus viêm gan B

- Trên toàn thế giới ước tính có khoảng 400 triệu người nhiễm virus viêm gan B mạn và khoảng 240 triệu người châu Á đang bị viêm gan B mạn tính [52]. Tỷ lệ ung thư hóa hàng năm ở người mang virus viêm gan B mạn chiếm tới 0,2%/năm [39]. Trong một nghiên cứu lâu dài của viêm gan B mạn cho thấy: tỷ lệ sống sót 5 năm cho những trường hợp viêm gan B mức độ nhẹ, mức độ vừa cho đến nặng và xơ gan sau hoại tử, đạt tương ứng là 97%, 86% và 55%. Tỷ lệ sống sót sau 15 năm của ba nhóm người bệnh này tương ứng là 77%, 66% và 40% [50].

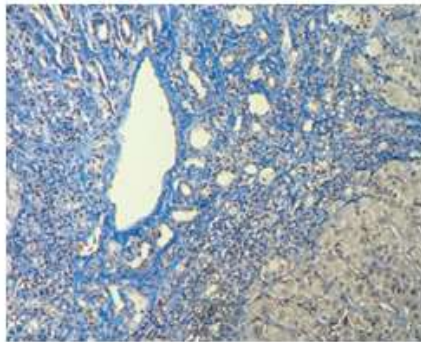
- Tại Việt Nam, virus viêm gan B là nguyên nhân chủ yếu và quan trọng nhất của viêm gan mạn tính. Tỷ lệ viêm gan virus B chuyển thành mạn tính thay đổi tùy theo lứa tuổi mắc bệnh, vùng dịch tễ và tình trạng sức khỏe của người mắc bệnh và khoảng 67% người mắc viêm gan B sẽ chuyển thành viêm gan mạn tính [4].

* Virus viêm gan C

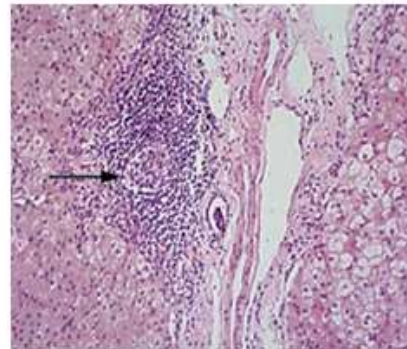
- Trên toàn thế giới ước tính có khoảng 160 triệu người nhiễm virus viêm gan C mạn tính [53]; viêm gan virus C cấp chuyển sang viêm gan virus C mạn tính chiếm 50-70% số trường hợp [50]. Viêm gan virus C mạn tính là

nguyên nhân hàng đầu gây ung thư biểu mô tế bào gan và là lý do chính cho việc ghép gan tại các nước ở phương Tây [90]. Mặt khác, viêm gan C mạn có thể làm giảm tuổi thọ của người bệnh từ 8-12 năm [90]. Dựa vào lịch sử tự nhiên của viêm gan C mạn, người ta ước tính rằng 10% -20% bệnh nhân sẽ phát triển xơ gan và 1% -5% sẽ phát triển ung thư biểu mô tế bào gan trong vòng 20-30 năm [90]. Khi xơ gan sau hoại tử do HCV đã hiện diện, phát triển ung thư biểu mô tế bào gan hàng năm cao tới 5% -7% [90].

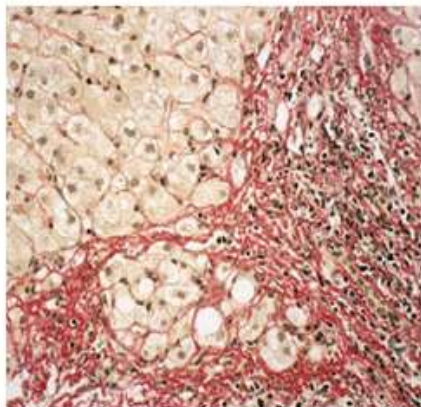
- Tại Việt Nam, virus viêm gan C gây viêm gan cấp và chuyển thành viêm gan mạn tính với tỷ lệ rất cao, khoảng 85 – 100% viêm gan virus C dẫn đến viêm gan mạn tính tùy theo các tác giả [4].



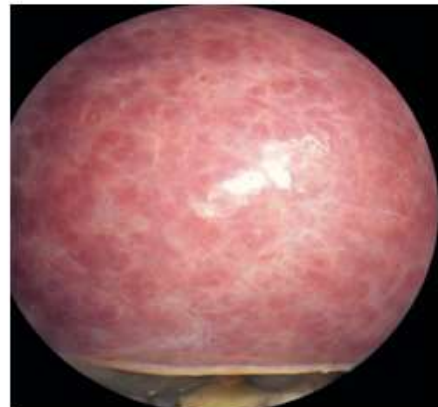
Viêm gan B mạn (xơ hóa quanh khoảng cửa)



Viêm gan C mạn (Mũi tên: thâm nhiễm bạch cầu lympho quanh khoảng cửa)



Viêm gan C mạn (xơ hóa quanh khoảng cửa và xơ hóa có vách ngăn)



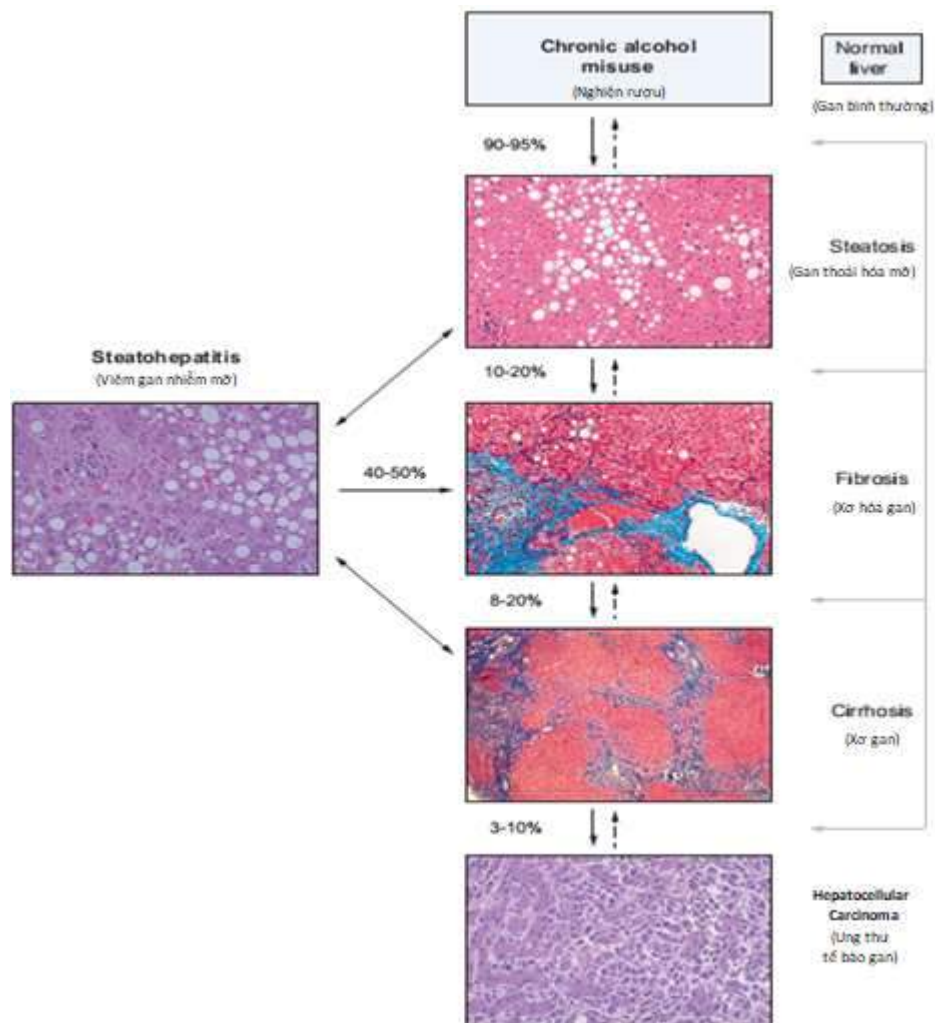
Hình ảnh viêm gan mạn (soi ổ bụng)

Hình 1.1. Hình ảnh giải phẫu bệnh của viêm gan B và C

*Nguồn: Kuntz E. et al (2008) [73]

1.1.2.2. Viêm gan mạn tính do rượu

- Diễn biến tự nhiên của bệnh gan do rượu diễn tiến từ bệnh gan nhiễm mỡ đơn thuần, đến bệnh viêm gan thoái hóa mỡ do rượu, rồi xơ hóa tiến triển và bệnh xơ gan, cuối cùng là ung thư tế bào gan [55]. Các giai đoạn gan nhiễm mỡ (steatosis hepatis), viêm gan do rượu (alcoholic steato-hepatitis) và xơ gan do rượu (alcoholic cirrhosis) thường có sự chồng chéo lên nhau [92].



Hình 1.2. Hình ảnh lịch sử tự nhiên của bệnh gan do rượu

* Nguồn: *European Association for the Study of Liver (2012)*[55]

- Nguy cơ phát triển xơ gan do rượu là 22% trên 12 năm uống rượu (>30g / ngày ở nam giới, >20g / ngày ở phụ nữ); đối với gan nhiễm mỡ và tỷ lệ tử vong tăng lên theo mức độ gan nhiễm mỡ [47], [92]. Mặc dù rượu được

coi là trực tiếp gây độc cho gan, nhưng chỉ từ 10 đến 20% số người nghiện rượu sẽ phát triển viêm gan do rượu [78]. Xơ gan là sự thay đổi cơ bản nhất trong lạm dụng rượu mạn tính. Mức độ nghiêm trọng và tiên lượng bệnh gan do rượu gây ra phụ thuộc vào số lượng, chất lượng rượu, và thời gian tiêu thụ rượu; cũng như sự có mặt của viêm gan, chế độ ăn uống, tình trạng dinh dưỡng và khuynh hướng di truyền của cá nhân [38], [55].

- Tiên lượng của bệnh gan do rượu nặng là rất xấu; tỷ lệ tử vong của bệnh nhân viêm gan đồng thời bị xơ gan do rượu là gần 60% trong 4 năm [78].

1.1.2.3. Viêm gan mạn tính do thuốc

Có nhiều loại thuốc độc với gan có thể gây viêm gan mạn tính, nhưng khi không dùng thuốc đó nữa bệnh sẽ mất hoặc lui bệnh. Một số thuốc có khả năng gây viêm gan mạn tính, như: Isoniazid, Rifamycin, Methyldopa, Papaverin, Nitrofurantoin, Aspirin...[28]

1.1.2.4. Viêm gan mạn tính tự miễn

Viêm gan tự miễn là một rối loạn mạn tính đặc trưng bởi tiếp tục viêm và hoại tử tế bào gan, thường bị xơ hóa, mà có thể tiến triển đến xơ gan và suy gan. Khi hoàn thành các tiêu chí mức độ nghiêm trọng, loại viêm gan mạn tính, khi không được điều trị, có thể có một tỷ lệ tử vong 6 tháng cao tới 40% . Dựa trên các ước tính về tiên sử viêm gan tự miễn được điều trị, tỷ lệ sống sót 10 năm là 80-90% [50].

1.1.2.5. Viêm gan mạn tính do một số nguyên nhân khác

Viêm gan do viêm đường mật, sán lá gan, rối loạn chuyển hóa đồng (bệnh Wilson) và sắt (bệnh Hemochromatose) , ăn uống không đủ chất dinh dưỡng, gan nhiễm mỡ...[11], [22], [28].

1.1.3. Lâm sàng của viêm gan mạn tính

Khoảng 2/3 số bệnh nhân viêm gan mạn tính khởi bệnh không rõ từ bao giờ, triệu chứng cơ năng và toàn thân rất không đặc hiệu: mệt mỏi, kém ăn,

sốt, đầy bụng, chậm tiêu, đi ngoài phân lỏng. Những triệu chứng này thường hay bị bỏ qua hoặc chẩn đoán là một bệnh khác. Bệnh nhân có thể cảm thấy đau nhẹ hoặc nặng vùng gan, nhưng khi khám bệnh không phát hiện thấy gan to hoặc lách to. Không có phù hoặc cổ trướng. Chỉ khi bệnh đã nặng mới phát hiện thấy các triệu chứng này. Do đó, viêm gan mạn tính cần phải được chẩn đoán sớm [22], [28].

Bên cạnh những triệu chứng không điển hình trên cần phải chú ý đến những triệu chứng ngoài gan, nhất là đối với viêm gan virus C mạn và viêm gan tự miễn, vì những bệnh này rất ít biểu hiện tại chỗ hoặc triệu chứng về tiêu hóa, ví dụ: đau khớp xương, đau lưng. Đau khớp xương có tính chất đối xứng, ít khi sưng đau nhiều khớp, tái phát nhiều lần nhưng không để lại di chứng, không làm biến dạng khớp. Những thay đổi ngoài da: da sạm, khô, giãn mạch, sao mạch, trứng cá, mày đay... Bệnh tuyến giáp và một số bệnh tự miễn khác (viêm loét đại trực tràng chảy máu, viêm khớp dạng thấp, ...) có thể xảy ra trên những bệnh nhân này. Bệnh gan di truyền có trước cũng cần phải khai thác [15], [16], [22], [28].

1.1.4. Một số cận lâm sàng của viêm gan mạn tính

1.1.4.1. Các xét nghiệm sinh hóa

- Viêm gan mạn tính ổn định: AST, ALT, ít thay đổi;
- Viêm gan mạn tính tiến triển: AST tăng cao hơn ALT [11].
- De Ritis và CS đề xuất tỉ lệ AST/ALT nhỏ hơn 1 ở bệnh nhân viêm gan mạn tính, AST/ALT lớn hơn 1 là bệnh nhân có triệu chứng xuất hiện xơ gan [77].

1.1.4.2. Soi ổ bụng

Gan nhạt màu, mặt gan mất tính nhẵn bóng mà trở nên lợn gợn, mấp mô lợn sọc, có nhiều sẹo lõm, hoặc có những nhân tròn lác đác trên mặt gan [22], [23], [27], [31], [32].

1.1.4.3. Các xét nghiệm khác

- Sinh thiết gan: dựa vào mô bệnh học có thể phân biệt viêm gan cấp và viêm gan mạn tính, nếu lấy từ 03 khoảng cửa trở lên thì việc đánh giá tổn thương gan về mức độ và phạm vi viêm cũng như mức độ hoại tử (Histology Activity Index: HAI), độ xơ hóa (F) [22].

- Siêu âm gan: siêu âm trong chẩn đoán viêm gan mạn tính có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp, chỉ thấy được hình ảnh gan to, chiều cao gan trên 12 cm, nhu mô gan thô và tăng âm [22].

- Các xét nghiệm miễn dịch phát hiện virus viêm gan: HBsAg, HbeAg, anti-HCV.... [22].

- Các xét nghiệm trong viêm gan tự miễn: viêm gan mạn tính tự miễn là bệnh mạn tính có đặc tính tiếp tục viêm hoặc hoại tử tế bào và tổ chức cơ bản của gan, thường có xơ hóa và có khuynh hướng tiến triển đến xơ gan và suy gan: kháng thể kháng cơ trơn, kháng thể kháng DNA... [22].

1.1.5. Tiến triển và biến chứng của viêm gan mạn tính

Viêm gan mạn tính diễn biến kéo dài nhiều năm, cuối cùng dẫn đến xơ gan và ung thư gan (hầu hết ung thư gan đều có liên quan đến viêm gan virus B và C) nếu không được điều trị tích cực. Biến chứng của viêm gan mạn tính: cổ trướng, là một trong những biến chứng chính của xơ gan và có tiên lượng xấu [36], tuần hoàn bàng hệ và xuất huyết tiêu hóa [22], [28], bệnh não gan... [22], [28]. Xơ gan là hậu quả, được xem là quá trình thụ động và không thể đảo ngược của nhu mô gan [22], [28], [35].

1.2 Chẩn đoán xác định viêm gan mạn tính dựa vào mô bệnh học

1.2.1. Mô học bình thường của gan [7]

- Gan được chia làm nhiều thùy, bất kỳ thùy nào cũng được tạo thành bởi những khối nhỏ có cấu trúc điển hình được gọi là những tiểu thùy. Mỗi tiểu thùy được gọi là một đơn vị của gan về cả phương diện cấu tạo cũng như phương diện chức năng.

- Tiểu thùy gan: sự sắp xếp theo hướng tỏa ra xung quanh từ tĩnh mạch trung tâm của các dây tế bào gan và của các mao mạch nan hoa cho phép phân biệt các tiểu thùy gan và xác định biên giới tương tự cho các tiểu thùy gan bằng cách lấy các điểm chuẩn là: tĩnh mạch trung tâm và những khoảng cửa. Hiện nay có ba cách xác định tiểu thùy gan, do đó có ba loại tiểu thùy gan với ba tên gọi khác nhau:

+ Tiểu thùy gan cổ điển: được Kiernan mô tả năm 1837, mỗi tiểu thùy gan cổ điển là một khối nhu mô gan có hình nhiều góc (5 – 6 góc). Mỗi góc có một khoảng mô liên kết gọi là khoảng cửa. Mỗi khoảng cửa có chứa một nhánh tĩnh mạch cửa, một động mạch gan và một ống dẫn mật. Ở giữa tiểu thùy gan cổ điển là tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy, từ tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy tỏa ra những dây tế bào hay bè tế bào (còn gọi là bè Remak) nối với nhau thành lưới tế bào.

+ Tiểu thùy cửa: còn theo Mall, mỗi tiểu thùy cửa được xác định bởi một khoảng cửa và là trung tâm của tiểu thùy. Nhu mô của tiểu thùy cửa vây quanh khoảng cửa đó. Nhu mô của tiểu thùy cửa gồm những thành phần khác nhau của tiểu thùy gan cổ điển. Như vậy mỗi tiểu thùy cửa là một khối mà trung tâm là khoảng cửa và các đỉnh là các tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy.

+ Nang gan: theo Rappaport và cộng sự, cách phân tiểu thùy theo cách gọi mỗi đơn vị là nang gan là một kiểu cải biên của tiểu thùy cửa. Mỗi nang gan là một khối tế bào gan khi cắt ngang có hình thoi mà đường chéo ngắn là đường nối hai khoảng cửa và là đường xác định bởi cạnh chung của hai tiểu thùy gan cổ điển, đường chéo dài được xác định bởi hai tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy. Khoảng Kiernan: là khoảng mô liên kết nằm ở các góc của tiểu thùy gan cổ điển. Trong khoảng Kiernan có các nhánh của tĩnh mạch cửa, của động mạch gan, một hay nhiều nhánh của ống mật, một số mao mạch bạch huyết. Khoảng Kiernan là nơi mà vách liên kết xơ dày lên.

1.2.2. Mô bệnh học của viêm gan mạn tính [25]

Phổ biến cho tất cả các hình thái của viêm gan mạn là sự phân biệt mô bệnh học dựa trên vị trí và mức độ rộng của tổn thương gan. Có thể thay đổi vị trí hình thái nhẹ, viêm gan dai dẳng mạn tính và viêm gan tiểu thùy mạn tính đến các hình thái nặng hơn, viêm gan hoạt mạn tính. Khi được định nghĩa lần đầu, các tên gọi đó có dính líu đến tiên lượng và gần đây không còn được chấp nhận. Tuy nhiên, các loại mô bệnh học vẫn còn hữu ích. Các nét đặc trưng lâm sàng độc nhất không đầy đủ. Sinh thiết gan là cần thiết để phân biệt các loại mô bệnh học của viêm gan mạn.

Viêm gan dai dẳng mạn tính

Trong viêm gan dai dẳng mạn tính, thâm nhiễm tế bào đơn nhân to do viêm lan rộng nhưng khu trú ở các đường tĩnh mạch cửa và giới hạn ở trong các vùng đó. “Vùng giới hạn” các tế bào xung quanh nguyên vẹn và quá trình hoại tử viêm không lan vào tiểu thùy gan. Mọi sự sắp xếp theo kiểu “đá sỏi” của các tế bào gan, chứng tỏ hoạt tính tái tạo của gan, là một nét đặc trưng phổ biến, và mặc dù có thể có xơ tối thiểu vòng quanh tĩnh mạch cửa, nhưng không có xơ gan. Quy tắc chung là bệnh nhân bị viêm gan dai dẳng mạn tính không có triệu chứng hoặc chỉ có những triệu chứng tương đối nhẹ thuộc thể chất (thí dụ: mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn), các dấu hiệu thực thể bình thường, trừ trường hợp có thể có gan to nhưng không có các dấu hiệu thông thường của một bệnh gan mạn; và có tăng một cách khiêm tốn hoạt tính men aminotransferase. Rất nhiều khả năng không tiến triển đến các tổn thương gan nặng hơn (viêm gan hoạt mạn tính và xơ gan), đặc biệt ở bệnh nhân bị viêm gan dai dẳng mạn tính vô căn hoặc tự miễn, tuy vậy người ta thấy bệnh tiến triển ở bệnh nhân bị viêm gan virus dai dẳng mạn tính và ở bệnh nhân bị viêm gan dai dẳng mạn tính tiếp theo bệnh viêm gan hoạt mạn tính tự miễn thoái lui tự phát hoặc do điều trị.

Viêm gan tiểu thùy mạn tính

Ở bệnh nhân viêm gan tiểu thùy mạn, ngoài viêm vỏ vùng tĩnh mạch cửa, xét nghiệm mô học còn phát hiện các ổ hoại tử và viêm trong tiểu thùy gan. Về hình thái học, viêm gan tiểu thùy mạn tính giống như viêm gan cấp khởi chậm. Vùng giới hạn vẫn nguyên vẹn, không có hoặc hạn chế xơ hóa quanh vùng cửa, kiến trúc tiểu thùy vẫn được duy trì, và thấy hiếm tiến triển tới viêm gan hoạt mạn tính và xơ gan. Như vậy viêm gan tiểu thùy mạn có thể coi như một biến thể của viêm gan dai dẳng mạn tính với thành phần tiểu thùy, các nét đặc trưng lâm sàng và xét nghiệm giống nhau. Đôi khi hoạt động lâm sàng của viêm gan tiểu thùy mạn tính có thể tự nhiên tăng; tăng hoạt tính aminotransferase có thể giống như trong viêm gan cấp, đã chứng minh được mô học có thể tạm thời xấu đi. Những tính chất về tầm quan trọng của tiên lượng đối với viêm gan dai dẳng mạn tính cũng áp dụng cho viêm gan tiểu thùy mạn.

Viêm gan hoạt mạn tính

Viêm gan hoạt mạn tính có đặc tính lâm sàng là tiếp tục hoại tử gan, viêm vùng cửa và xung quanh vùng cửa, mức độ ít hơn ở tiểu thùy, xơ hóa. Viêm gan hoạt mạn tính biến thiên về mức độ từ nhẹ đến nặng, được công nhận là một bệnh tiến triển có thể dẫn đến xơ gan, suy gan và tử vong. Đặc điểm hình thái học của viêm gan hoạt mạn gồm: (1) thâm nhiễm dày đặc các tế bào đơn nhân ở các đường tĩnh mạch cửa, lan tràn khá nhiều vào tiểu thùy gan (trong loại tự miễn, tương bào là thành phần của thâm nhiễm), (2) phá hủy các tế bào gan ở ngoại vi tiểu thùy, kèm theo ăn mòn vùng giới hạn của các tế bào gan bao quanh bộ ba vùng cửa (được gọi là hoại tử từng chiếc), (3) vách mô liên kết bao quanh các đường cửa và lan từ vùng cửa vào tiểu thùy, tách riêng các tế bào nhu mô thành từng đám và bọc quanh các ống mật, và (4) chứng cứ của tái tạo tế bào gan – hình thành “hoa hồng”, những bản dày lên của tế bào gan, và các “giả tiểu thùy” tái tạo. Quá trình này có thể lỗ chỗ,

xen kẽ với các tiểu thùy gan riêng lẻ không bị biến đổi, hoặc có thể lan tỏa. Chứng cứ mô học của hoại tử đóng vón tế bào đơn độc, các thể Councilman hoặc cứ đoạn xuất hiện ở các vùng xung quanh tĩnh mạch cửa. Hoại tử riêng lẻ từng cái một là yếu tố bắt buộc tối thiểu về mô học để xác định chẩn đoán viêm gan hoạt mạn tính, nhưng biến đổi này cũng thấy ở các hình thái nhẹ, tương đối không tiến triển của viêm gan hoạt mạn tính. Một tổn thương nặng hơn, *hoại tử gan bắc cầu*, (khởi đầu có tên là *hoại tử gan bán cấp*) biểu thị đặc tính của hình thái tiến triển là nặng hơn của viêm gan hoạt mạn tính. Mặc dù hoại tử bắc cầu có thể đôi khi thấy ở bệnh nhân bị viêm gan cấp nhưng nó không mang tầm quan trọng về tiên lượng, còn ở viêm gan hoạt mạn tính tổn thương đó kết hợp với tiến triển đến xơ gan. Hoại tử bắc cầu có đặc điểm là hoại tử dở dang tế bào gan lan ra đến các tiểu thùy (nghĩa là giữa các đường cửa – ngoại vi tiểu thùy – hoặc giữa đường cửa và các tĩnh mạch trung tâm – phần vùng trung tâm của tiểu thùy). Xẹp mạng lưới là một dấu hiệu chứng nhận hoại tử bắc cầu, và xơ hóa bắc cầu tiếp theo, cuối cùng dẫn đến tổ chức hóa lại kiến trúc bằng tái tạo kiểu u cục, nghĩa là xơ gan. Một biến thể lan rộng hơn và đáng ngại của hoại tử bắc cầu là xẹp nhiều tiểu thùy, trong đó hoại tử bắc cầu lan rộng khắp gan và có kết hợp về lâm sàng với sự suy sụp nhanh và ngay cả suy gan cấp.

Mặc dù tiến triển tới xơ gan khó được chứng minh ở bệnh nhân bị viêm gan hoạt động mạn có hoại tử riêng lẻ từng thứ một, ở các thể nặng hơn, của viêm gan hoạt mạn, tiến triển tới xơ gan là phổ biến. Trong đó bệnh nhân bị viêm gan hoạt mạn tính, trên sinh thiết gan 20 đến 50% cũng có xơ gan, ngay cả ở giai đoạn sớm trong tiến trình bệnh. Thực tế nhiều trường hợp gan “căn nguyên ẩn” được cho là do viêm gan mạn. Thông thường, viêm gan hoạt mạn nặng hơn về lâm sàng so với viêm gan dai dẳng mạn tính và viêm gan tiểu thùy. Mặc dù phần lớn bệnh nhân bị viêm gan triệu chứng thể chất đi từ nhẹ tới nặng, đặc biệt là mệt mỏi. Các nét đặc trưng lâm sàng và xét nghiệm biến

thiên tùy theo nguyên nhân của viêm gan mạn tính. Thông thường, các dấu hiệu thực thể kết hợp với bệnh gan mạn và tăng áp lực tĩnh mạch cửa phổ biến hơn, mức aminotransferase có khuynh hướng cao hơn, và vàng da và tăng bilirubin huyết phổ biến hơn ở hình thái này của viêm gan mạn.

1.2.3. Phân loại mô bệnh học của viêm gan mạn tính

- Phân loại tổn thương mô bệnh học trước 1981 [73].

Theo Groote-J và cộng sự năm 1968 tại hội nghị quốc tế gan mật tại Milan, Italia, đã đề xuất phân loại viêm gan mạn tính tổn thương mô bệnh học dựa trên tiêu chí viêm khoảng cửa, hoại tử tế bào kiểu mối gặm, hoại tử bắc cầu thay đổi cấu trúc gan. Các tác giả phân loại viêm gan mạn tính thành 02 thể:

+ Viêm gan mạn tính tồn tại

. Tổn thương chủ yếu là ở khoảng cửa, xâm nhập tế bào viêm loại một nhân, tổ chức xơ phát triển rất ít.

. Hoại tử tế bào gan rất ít, không có hoại tử tế bào kiểu mối gặm.

. Thoái hóa tế bào gan: có thể có.

. Tiểu thùy gan vẫn bình thường, ranh giới tiểu thùy không bị phá vỡ.

+ Viêm gan mạn tính tiến triển

. Tổn thương cũng xuất phát từ khoảng cửa: xâm nhập tế bào viêm loại một nhân vào khoảng cửa và tiểu thùy. Tổ chức xơ phát triển ở khoảng cửa và chung quanh khoảng cửa, xâm nhập cả vào trong tiểu thùy.

. Đặc biệt là có hoại tử tế bào gan với nhiều nhiều hình thái khác nhau:

- Hoại tử vùng rìa tiểu thùy (hoại tử mối gặm).
- Hoại tử vùng cạnh khoảng cửa.
- Hoại tử kiểu cầu nổi.
- Hoại tử kiểu hoa hồng.

- Hoại tử khối: cả tiểu thùy hoặc phân lớn tiểu thùy bị hoại tử.

. Tế bào gan còn lại bị thoái hóa: tế bào bị phù nề, mạng lưới nội sinh nở to, có một số tế bào gan đặc, bắt màu acid, có khi chuyển thành thể coucimal, đó là đám các tế bào gan bị hoại tử kết lại.

. Đường mật có thể bị tổn thương: hoại tử và tái sinh, trường hợp này cần chẩn đoán phân biệt với xơ gan mật tiên phát.

. Cần phân biệt với viêm gan cấp: viêm gan cấp thì hoại tử ở trung tâm tiểu thùy, còn trong viêm gan mạn thì hoại tử ở vùng chung quanh tiểu thùy. Nếu thời gian kéo dài quá 06 tháng mà tổn thương vẫn giống như viêm gan cấp thì vẫn xếp loại viêm gan mạn (và gọi là viêm gan mạn tiểu thùy).

. Các tổn thương đã phá vỡ ranh giới của tiểu thùy, xâm nhập vào trong tiểu thùy (khác với viêm gan mạn ổn định) nhưng không làm đảo lộn cấu trúc của tiểu thùy, không có nhân tái sinh (khác với xơ gan).

Tuy nhiên, phân loại này cho phép chẩn đoán thể bệnh, không giúp cho việc theo dõi điều trị cũng như việc tiên lượng bệnh theo nguyên nhân.

Đến năm 1971, Popper và Schaffner phân viêm gan mạn ra làm hai thể:

+ Viêm gan mạn tiểu thùy.

+ Viêm gan mạn tính khoảng cửa hoặc viêm gan mạn tính quanh khoảng cửa.

Tuy nhiên, phân loại của Popper và Schaffner cũng chỉ có giá trị như phân loại của nhóm De Groote, thậm chí người ta thấy có một nhược điểm nặng là không phân biệt được tổn thương mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan cấp có tổn thương trên ba tháng.

- Phân loại tổn thương mô bệnh học từ 1981 đến nay.

+ Phân loại mô bệnh học theo Knodell (1981) [40], [49]. Năm 1981, Knodell và cộng sự đã lượng hóa mô bệnh học bằng cách cho điểm mức độ viêm và xơ hóa trên mô bệnh học. Phân loại này cung cấp một phương pháp

học thuật, cho điểm bán định lượng mức độ viêm và xơ hóa trên sinh thiết gan, thay thế, bổ sung cho bảng điểm được đánh giá theo định tính. Những biểu hiện hoại tử cửa (có hay không có cầu nối), trong tiểu thùy và xâm nhập viêm, viêm khoảng cửa và xơ hóa được đánh giá một cách tổng thể tạo thành chỉ số hoạt động viêm gan (HAI = Histology Activity Index), có giá trị từ 0-22 điểm: viêm hoại tử 18 điểm, xơ hóa 4 điểm. Hệ phân độ này được áp dụng rộng rãi, định hướng cho điều trị và có sự tương quan giữa thay đổi mô bệnh học với các yếu tố khác như: lượng virus, kiểu gen virus và xét nghiệm chức năng gan.

Bảng 1.1. Phân loại tổn thương mô bệnh học theo Knodell (1981)

Mức độ tổn thương	Điểm Knodell
A. Hoại tử quanh khoảng cửa (hoại tử môi gặm, cầu nối)	
Không có môi gặm	0
Hoại tử môi gặm nhẹ (ít)	1
Hoại tử môi gặm vừa (<1/2 chu vi khoảng cửa)	3
Hoại tử môi gặm nặng (>1/2 chu vi khoảng cửa)	4
Hoại tử môi gặm vừa + cầu nối	5
Hoại tử môi gặm nặng + cầu nối (≥ 2 cầu nối)	6
Hoại tử nhiều tiểu thùy	10
B. Hoại tử tiểu thùy, hoại tử ổ	
Không có	0
Nhẹ (ít): < 1/2 số tiểu thùy bị tổn thương	1
Vừa: < 2/3 số tiểu thùy bị tổn thương	3
Nặng: > 2/3 số tiểu thùy bị tổn thương	4
C. Viêm khoảng cửa (độ hoạt động viêm)	
Không có	0
Nhẹ (tế bào viêm rải rác < 1/3 các khoảng cửa)	1

Vừa (tế bào viêm ở 1/3 - 2/3 các khoảng cửa)	3
Nhiều (tế bào viêm > 2/3 các khoảng cửa)	4
D.Xơ hóa	
Không có	0
Xơ khoảng cửa lan tỏa	1
Xơ khoảng cửa bắc cầu	3
Xơ gan	4

*Nguồn: Desmet V.J. et al(1994) [49]

+ Phân loại theo Batts và Ludwig (1995) [61]: dùng thang điểm 5 (0 - 4), riêng rẽ cả độ và giai đoạn. Trong hệ phân độ này, độ được đánh giá bằng viêm khoảng cửa, hoại tử mối gặm và xâm nhập viêm, hoại tử tiểu thùy.

Bảng 1.2. Giai đoạn viêm gan mạn tính theo Batts-Ludwig

Bán định lượng	Miêu tả	Hoạt động khoảng cửa	Hoạt động tiểu thùy
0	Có viêm khoảng cửa, không có hoạt động	Không	Không
1	Nhẹ	Nhẹ, mảng nhỏ	Nhẹ, đôi khi có tế bào chết theo chương trình
2	Nhẹ	Nhẹ, một số hoặc tất cả khoảng cửa	Nhẹ, ít tế bào gan bị phá hủy
3	Vừa	Vừa, hầu hết khoảng cửa	Vừa, phá hủy đáng kể tế bào gan
4	Nặng	Nặng, có thể có hoại tử cầu nối	Nặng, phá hủy tế bào gan nghiêm trọng

Bảng 1.3. Phân độ giai đoạn xơ theo Batts-Ludwig

Bán định lượng	Miêu tả	Tiêu chuẩn
0	Không xơ hóa	Mô liên kết bình thường
1	Xơ hóa khoảng cửa	Lan rộng xơ khoảng cửa
2	Xơ hóa khoảng cửa	Xơ quanh cửa hoạt hóa vách xơ P-P
3	Xơ hóa vách	Vách xơ có biến đổi cấu trúc, không rõ xơ gan
4	Xơ gan	Xơ gan

* Nguồn: Goodman Z.D. et al (2007) [61].

+ Phân loại mô bệnh học theo Metavir (1994) [50] Phân độ này đánh giá chỉ dựa vào hai đặc điểm là hoại tử quanh khoảng cửa và hoạt động hoại tử viêm tiểu thùy thay vì ba đặc điểm như phân loại khác, viêm khoảng cửa không được tính trong độ hoạt động mô học, vì trong chẩn đoán viêm gan mạn tính bao giờ cũng có viêm khoảng cửa thậm chí trong trường hợp không có hoạt động nhu mô.

Bảng 1.4. Bảng đánh giá chỉ số Metavir

	Mức độ	Điểm
Hoại tử mỗi gặm	Không có	0
	Nhẹ: hoại tử mỗi gặm thành ổ ở một vài khoảng cửa.	1
	Vừa: hoại tử mỗi gặm lan tỏa một vài khoảng cửa hoặc thành ổ ở tất cả khoảng cửa.	2
	Nặng: lan tỏa ở tất cả khoảng cửa.	3
Hoại tử tiểu thùy	Không có hoặc nhẹ: 1 ổ viêm – Hoại tử/tiểu thùy	0
	Vừa: ít nhất 1 ổ viêm-Hoại tử/ tiểu thùy	1
	Nặng: vài ổ viêm-Hoại tử/ tiểu thùy	2
Hoại tử cầu nổi	Không	0
	Có	1
Viêm khoảng cửa	Không có	A 0
	Nhẹ: tế bào 1 nhân xâm nhập ở một vài khoảng cửa	A 1
	Vừa: xâm nhập ở tất cả khoảng cửa.	A 2
	Nặng: nhiều và lan rộng tất cả khoảng cửa	A 3
Xơ hóa	Không có	F 0
	Nhẹ: xơ hóa lan tỏa khoảng cửa nhưng không tạo vách xơ	F 1
	Vừa: lan rộng khoảng cửa và có một vài vách xơ	F 2
	Nặng: nhiều vách xơ mà không có xơ gan	F 3
	Xơ gan	F 4

* Nguồn: *Dienstag J.L. et al (2013) [50]*

+ Phân loại theo Ishak's (1995) [66] Thang điểm phân loại và được cải tiến lại đã tách riêng mức độ viêm và xơ hóa trong hệ thống phân loại Knodell. Đây là phân loại được dùng rộng rãi, nhất là trong thử nghiệm lâm sàng so sánh trước và sau điều trị. Trong thực hành, chỉ số hoạt động viêm gan được bổ sung trong đó hoại tử cầu nổi được tách riêng khỏi hoại tử cầu mỗi gặm và chỉ số có liên quan đến độ được xem xét cùng nhau tạo thành hệ phân độ HAI, bổ sung HAI (Histology Active Index – modified Histology Active Index), cho điểm từ 0 -18.

Bảng 1.5. Phân độ giai đoạn viêm gan mạn tính theo Ishak cải tiến

Điểm viêm hoại tử	Viêm khoảng cửa	Hoại tử môi gặm	Hoại tử kết hợp	Hoại tử ổ, chết và ổ viêm	Giai đoạn bổ sung	Miêu tả
0	Không	Không có	Không có	Không có	0	Không xơ
1	Nhẹ (một số hoặc tất cả khoảng cửa)	Nhẹ (một số hoặc tất cả khoảng cửa)	Hoại tử kết hợp thành ổ	< 1 ổ/ vật kính 10	1	Xơ lan rộng ở một vài khoảng cửa, có hay không vách xơ ngắn
2	Vừa (một số hoặc tất cả khoảng cửa)	Nhẹ/ vừa (ở hầu hết khoảng cửa)	Hoại tử vùng 3 ở một số khoảng cửa	2-4 ổ/ vật kính 10	2	Xơ lan rộng hầu hết khoảng cửa, có hay không có vách xơ ngắn
3	Vừa/ nặng (ở tất cả khoảng cửa)	Vừa (<50% khoảng cửa hoặc vách)	Hoại tử vùng 3 ở hầu hết khoảng cửa	5-10 ổ/ vật kính 10	3	Xơ lan rộng hầu hết khoảng cửa, rải rác cầu nối P-P
4	Nặng (ở tất cả khoảng cửa)	(<50% khoảng cửa hoặc vách)	Hoại tử vùng 3 + rải rác hoại tử cầu nối P-C	> 10 ổ/ vật kính 10	4	Xơ lan rộng hầu hết khoảng cửa, cầu nối rõ (P-P, P-C)
5			Hoại tử vùng 3 + nhiều hoại tử cầu nối P-C		5	Xơ hóa cầu nối rõ, rải rác nốt xơ gan
6			Hoại tử xóa nang hoặc nhiều nang		6	Xơ gan xác định hoặc có thể

* Nguồn: *Ishak K. et al (1995) [66]*

1.3. Chẩn đoán xác định mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan mạn tính bằng siêu âm Fibroscan

1.3.1. Lịch sử của siêu âm Fibroscan

Bắt đầu từ năm 1991 Ophir và cộng sự [43] đã biết đến đo độ đàn hồi và ông tiếp tục nghiên cứu đến năm 1998. Các năm tiếp theo có nhiều tác giả nghiên cứu áp dụng đo độ đàn hồi cho vú của tác giả Cepedes và CS năm 1993 [43], đo độ đàn hồi cho tiền liệt tuyến của tác giả Krouskop và CS năm 1998 [72], tuy nhiên kỹ thuật này còn hạn chế. Đến năm 2003 đo độ đàn hồi của gan được Sandrine và CS. nghiên cứu [88].

Năm 2001, công ty Echosens hoàn thiện sáng chế máy Fibroscan ứng dụng trong y học để đánh giá mức độ xơ hóa của gan và thương mại hóa Fibroscan vào năm 2005 [57]. Đến năm 2006, máy Fibroscan đã được Bộ Y Tế Pháp công nhận, 7 năm sau đó, vào tháng 4 năm 2013 đã được FDA (Food and Drug Association) phê duyệt cho sử dụng chấp nhận sử dụng kỹ thuật này một cách rộng rãi lợi ích của Fibroscan trong việc đánh giá và tiên lượng tình trạng xơ hóa của gan [98]. Kỹ thuật siêu âm này hiện đang được sử dụng rộng rãi ở nhiều nước và đã được chứng minh là một phương pháp không xâm lấn đáng tin cậy và an toàn để đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh gan mạn tính với các nguyên nhân khác nhau, đặc biệt ở những bệnh nhân xơ hóa tiến triển, và có thể được sử dụng như là một thay thế cho nghiệm pháp sinh thiết gan [60], [96].

Tính đến năm 2006, Pháp có 10 máy Fibroscan, toàn châu Âu có 10 máy[10].

Ở Việt Nam, khoảng năm 2005- 2006, máy Fibroscan đầu tiên được đặt tại Trung Tâm Chẩn Đoán Y Khoa Medic Thành phố Hồ Chí Minh. Sau đó kỹ thuật này được phát triển tiếp tại các cơ sở y tế lớn trong nước [10] ,[17] .

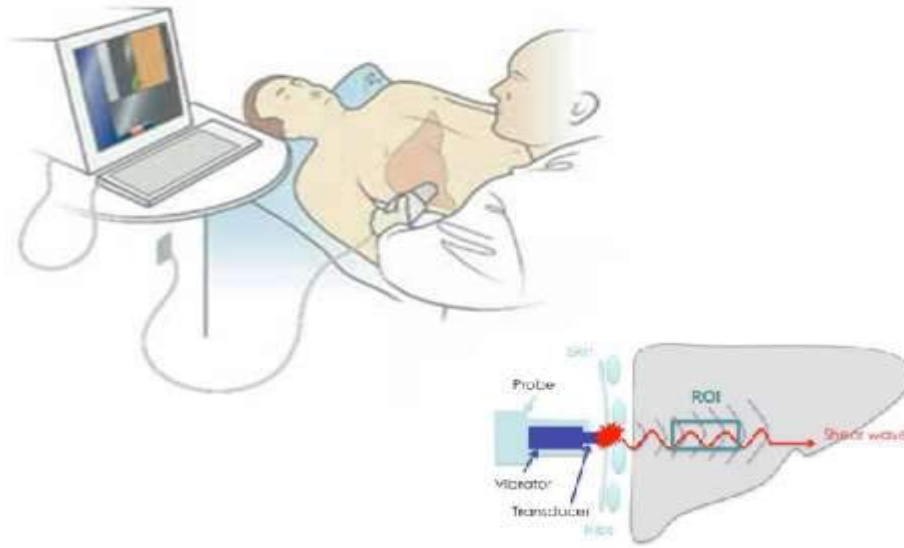
1.3.2. Nguyên lý của siêu âm Fibroscan

- Fibroscan là một phương pháp mới, không xâm nhập, sử dụng đầu dò đo độ đàn hồi dịch chuyển. Siêu âm Fibroscan dựa trên nguyên lý đàn hồi thoáng qua. Một kỹ thuật sử dụng cả sóng siêu âm (3,5MHz) và sóng đàn hồi tần số thấp (50Hz), sự truyền vận tốc của các sóng này liên quan trực tiếp tới tính đàn hồi [10], [34], [60].

- Nguyên lý máy siêu âm Fibroscan gồm có một đầu dò siêu âm được gắn trên trục của một bộ rung. Bộ rung này gây ra một sóng có biên độ nhẹ và tần số thấp tới mô. Theo đó, một sóng dịch chuyển đàn hồi được tạo ra và truyền trong mô, trong lúc ấy, một sóng siêu âm xung được thực hiện đi theo sau sóng dịch chuyển và đo vận tốc của nó. Vận tốc của sự lan truyền là liên quan trực tiếp tới độ cứng mô. Mô càng cứng, sự truyền những sóng dịch chuyển càng nhanh [88], [93].

- Đánh giá độ đàn hồi đạt được nhờ vận tốc sóng đàn hồi tần số thấp ở vùng quan tâm được xác định từ 2,5 đến 4,5 cm bên dưới bề mặt da [60].

- Siêu âm Fibroscan đo độ cứng của gan ở trong một thể tích gần giống một hình trụ rộng 1cm và dài 4cm. Thể tích này lớn hơn ít nhất 100 lần so với mẫu bệnh phẩm sinh thiết, bởi vậy thể tích này đại diện nhiều hơn rất nhiều cho nhu mô gan [60], [89].



Hình 1.3. Nguyên lý máy siêu âm Fibroscan

* Nguồn: *Kemp W. et al (2013) [69]*

1.3.3. Chỉ định Fibroscan

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

1.3.4. Một số công trình nghiên cứu tiêu biểu về Fibroscan

Năm 2006, Foucher J. và CS, đã công bố một nghiên cứu về đo độ đàn hồi gan ở bệnh gan mạn tính tại bệnh viện Haut-Leveque thuộc trường Đại Học Bordeaux ở Pháp: gồm 711 bệnh nhân bị viêm gan mạn tính do Viêm Gan B, Viêm gan C, do rượu, không do rượu hay do bệnh kết hợp những nguyên nhân trên và nhận thấy: độ đàn hồi của gan tương quan có ý nghĩa với mức độ xơ hóa gan, $r = 0,73$; $p < 0,0001$. Diện tích dưới đường cong ROC: 0,8

đối với các bệnh nhân có tình trạng xơ hóa có ý nghĩa ($F \geq 2$); 0,9 đối với các bệnh nhân có tình trạng xơ hóa nặng (F3) và 0,96 đối với các bệnh nhân bị xơ gan. Dùng giá trị ngưỡng: 17,6 kPa, các bệnh nhân có xơ gan được phát hiện với giá trị tiên đoán dương và âm: 90% [56].

Năm 2008, Nguyen K. E. và CS đã thực hiện nghiên cứu 103 bệnh nhân bệnh gan mạn tính do rượu tại khoa tiêu hóa – gan – mật thuộc bệnh viện trường Đại Học Amiens, Pháp qua nghiên cứu đã nhận định: Fibroscan rất có giá trị trong chẩn đoán viêm gan C, cho phép chẩn đoán giai đoạn xơ hoá F2, F3 và F4 với giá trị diện tích dưới đường cong ROC tương ứng là 0,79-0,83, 0,90-0,91 và 0,91-0,97. Trong chẩn đoán xơ gan không xâm nhập đưa ra giá trị tiên đoán dương tính là 70 - 95% và giá trị tiên đoán âm tính là 77 - 95%. Vì vậy, cần xác định vai trò thay thế của Fibroscan và các test sinh hóa không xâm nhập để chẩn đoán xơ gan [81].

Năm 2015, Brener S. và CS đã có 14 đánh giá có hệ thống, tổng kết hơn 150 nghiên cứu. Các đánh giá cho thấy rằng độ đàn hồi thoáng qua có độ chính xác chẩn đoán tốt so với sinh thiết để đánh giá sự xơ hóa và chứng xơ gan, có thể ứng dụng kỹ thuật này thay thế cho sinh thiết gan trong chẩn đoán xơ hóa gan và xơ gan [37].

Tại Việt Nam, từ tháng 04 năm 2006, trung tâm Y khoa Medic Thành phố Hồ Chí Minh đã sử dụng siêu âm Fibroscan để đo độ cứng của gan và đưa ra một số nhận xét: siêu âm Fibroscan chỉ định tốt trong các bệnh lý viêm gan virus, đặc biệt là viêm gan virus B và C, viêm gan do rượu, viêm gan do thuốc, gan nhiễm mỡ, cũng như theo dõi diễn biến phục hồi của bệnh lý gan khi điều trị [10].

Năm 2010, Ngô Thị Thanh Quýt và CS đã đo độ đàn hồi gan đánh giá mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính. Sinh thiết gan được đánh giá kết quả theo thang điểm Metavir. Kết quả: có mối tương quan chặt chẽ giữa mức độ xơ hóa gan (theo Metavir) và kết luận: đo độ đàn hồi gan bằng

máy Fiboscan giúp ước lượng mức độ xơ hóa gan tương đối phù hợp với kết quả sinh thiết gan [21].

Năm 2011, Trần Ngọc Ánh và CS đã báo cáo ứng dụng kỹ thuật Fibroscan trong chẩn đoán xơ gan và các biến chứng đã khẳng định: đây là kỹ thuật mới, không xâm lấn, nhanh mà hiệu quả [5].

Năm 2013, Đào Nguyên Khải và CS đã công bố giá trị của Fibroscan và một số chỉ số huyết thanh trong tiên lượng xơ gan. Nghiên cứu này đã giúp ích cho các nhà lâm sàng ứng dụng tốt trong quá trình điều trị và tiên lượng bệnh [12].

Năm 2016, Trần Bảo Nghi đã báo cáo một kết quả nghiên cứu xơ hóa gan ở bệnh nhân bệnh gan mạn bằng đo đàn hồi gan thoáng qua đối chiếu với mô bệnh học và khẳng định độ chính xác của phương pháp này [17].

1.4. Chẩn đoán xác định mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan mạn tính bằng Fibrotest

1.4.1. Lịch sử của Fibrotest

Từ tháng 8 năm 1997 đến tháng 3 năm 2000, Imbert-Bismut F. và CS đã nghiên cứu trên 205 bệnh nhân viêm gan C giai đoạn đầu và 134 bệnh nhân giai đoạn tiếp theo, vừa sinh thiết gan và lấy máu để làm 11 xét nghiệm : alpha 2-macroglobulin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ glutamyltranspeptidase (GGT), bilirubin toàn phần, albumin, α 1 globulin, α 2 globulin, β globulin, γ globulin và apolipoprotein A1, để đánh giá mức độ xơ hóa gan từ F0-F4. Tuy nhiên, cuối cùng tác giả đã kết luận chỉ cần 05 xét nghiệm sinh hóa gồm: alpha 2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, GGT và bilirubin toàn phần là những xét nghiệm có giá trị dự báo âm tính và dương tính cao, rất có giá trị trên lâm sàng để chẩn đoán xơ hóa gan ở giai đoạn sớm và có thể thay thế việc sinh thiết gan [62], [65].

Năm 2008, Halfon P. và CS đã tiến hành 38 nghiên cứu chẩn đoán, trong đó có tổng cộng 7.985 bệnh nhân đã trải qua cả Fibrotest và sinh thiết (4.600 bệnh nhân viêm gan C, 1.580 bệnh nhân viêm gan B, 267 bệnh nhân viêm gan không do rượu, 524 bệnh nhân viêm gan do rượu và 1.014 bệnh nhân viêm gan hỗn hợp). Tác giả đã kết luận Fibrotest là một thay thế hiệu quả cho sinh thiết ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính, viêm gan B, viêm gan do rượu hoặc không do rượu. Hiệu suất tiên đoán của Fibrotest chính xác như sinh thiết [62].

Tháng 12 năm 2006, Bộ Y Tế Pháp chính thức phê duyệt Fibrotest là một xét nghiệm không xâm lấn để chẩn đoán mức độ xơ hóa của gan. Đến năm 2008, Fibrotest đã có mặt trên 50 quốc gia trên thế giới [62].

Một nghiên cứu của Lê Thanh Hà và CS đã nghiên cứu 70 bệnh nhân về nồng độ Apolipoprotein A1 và alpha 2-macroglobulin trong huyết tương ở bệnh nhân có nhiễm HBV đã kết luận các xét nghiệm này được sử dụng trong tính toán chỉ số Fibrotest để chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng xơ gan [6].

Tại Việt Nam, Fibrotest đã có mặt ở miền Nam tại Trung Tâm Chẩn Đoán Y Khoa Hòa Hảo và miền Bắc có mặt ở bệnh viện 103.

1.4.2. Nguyên lý của Fibrotest

Là xét nghiệm máu nên có thể định lượng chính xác các thông số trong huyết thanh đại diện cho các xét nghiệm toàn bộ chức năng của gan bị tổn thương: alpha 2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, GGT và bilirubin toàn phần là những xét nghiệm có giá trị dự báo âm tính và dương tính cao, rất có giá trị trên lâm sàng để chẩn đoán xơ hóa gan ở giai đoạn sớm và có thể thay thế việc sinh thiết gan [62], [65], khắc phục sai số chủ quan của người đọc kết quả mô bệnh học, hay kinh nghiệm của bác sĩ làm siêu âm, khắc phục hạn chế lỗi lấy mẫu của sinh thiết gan (mẫu bệnh phẩm sinh thiết gan chiếm 1/500.000 thể tích toàn bộ gan) [100], cũng như Fibroscan (đo độ cứng của gan trong một thể tích gần giống với hình trụ rộng 1cm và dài 4cm,

thể tích này tuy lớn gấp 100 lần so với mẫu bệnh phẩm sinh thiết nhưng cũng chỉ chiếm 1/5.000 thể tích toàn bộ gan) [60], [89]. Fibrotest không phụ thuộc vào thể trạng của người bệnh gầy hay béo như hạn chế của Fibroscan.

1.4.3. Chỉ định của Fibrotest [62]

Chỉ định cho các trường hợp sau.

- Bệnh gan mạn tính do virus viêm gan C, B, do rượu.
- Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (đái tháo đường, tăng mỡ máu...).
- Kiểm tra và theo dõi ở người có nguy cơ cao bị bệnh gan mạn tính.
- Fibrotest có thể chỉ định ở những đối tượng đặc biệt: người già >65 tuổi, trẻ em, bệnh nhân suy thận mạn, bệnh ưa chảy máu, viêm mạn tính.
- Phối hợp với các xét nghiệm không xâm lấn khác cho phép chẩn đoán các tổn thương thường phối hợp với xơ hóa gan như: mức độ hoạt động viêm và tổn thương thường phối hợp với xơ hóa gan như: mức độ hoạt động viêm và hoại tử và gan nhiễm mỡ...

1.4.4. Một số công trình nghiên cứu tiêu biểu về Fibrotest

Từ năm 2001 đến nay trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu về chỉ số Fibrotest trên các đối tượng viêm gan mạn tính khác nhau và đã khẳng định vai trò to lớn của Fibrotest trong chẩn đoán mức độ xơ hóa của gan cũng như theo dõi điều trị và tiên lượng bệnh nhân.

Nghiên cứu Ngo Y. và CS từ tháng 01 năm 1997 đến tháng 12 năm 2002 trên 537 bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính có làm sinh thiết gan và Fibrotest. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 157 bệnh nhân bị xơ hóa nặng F3 (tương đương với chỉ số Fibrotest lớn hơn 0,58); 137 bệnh nhân xơ hóa vừa F2 (tương đương chỉ số Fibrotest từ 0,32 – 0,58); và 243 bệnh nhân có hay không có xơ hóa F0, F1 (tương đương với chỉ số Fibrotest nhỏ hơn 0,32) [80].

Năm 2006 Ratziu V. và CS đã nghiên cứu 170 bệnh nhân nghi ngờ viêm gan nhiễm mỡ không do rượu ở một trung tâm (nhóm 1) và 97 bệnh nhân

viêm gan nhiễm mỡ không do rượu đa trung tâm (nhóm 2). Nghiên cứu đã kết luận: trên bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu, Fibrotest là xét nghiệm chắc chắn đánh giá được tình trạng xơ hóa tiến triển [85].

Năm 2012, Nguyễn Thị Phương tiến hành nghiên cứu chỉ số Fibrotest trong đánh giá mức độ xơ hóa của gan ở bệnh nhân viêm gan mạn tính trên 31 bệnh nhân tại khoa Tiêu Hóa Bệnh Viện Bạch Mai, Hà Nội kết luận là: chỉ số Fibrotest trong bệnh nhân viêm gan mạn tính có giá trị và độ lệch chuẩn là $0,56 \pm 0,21$, không có thay đổi do nguyên nhân gây bệnh, tăng theo mức độ xơ hóa. Sự khác biệt chỉ số Fibrotest không có ý nghĩa thống kê ở F0 và F1, có ý nghĩa thống kê ở F2, F3 và F4 [20].

Năm 2012, Lê Thanh Hà và CS đã nghiên cứu nồng độ apolipoprotein A1 và alpha 2 macroglobulin trong huyết tương ở bệnh nhân xơ gan có nhiễm virus viêm gan B. Nghiên cứu kết luận: bệnh xơ gan làm giảm nồng độ apolipoprotein A1 và tăng alpha 2 - macroglobulin trong huyết tương. Do vậy, các xét nghiệm này có thể sử dụng trong tính toán chỉ số Fibrotest để chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng xơ gan [6].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện trên các bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan mạn tính điều trị tại Bệnh viện Hạnh phúc tỉnh An Giang và Bệnh viện Thống Nhất Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 10 năm 2012 đến tháng 04 năm 2015.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh viêm gan mạn tính dựa vào lâm sàng và cận lâm sàng, thời gian bệnh kéo dài hơn sáu tháng, do nguyên nhân virus viêm gan B và C ở bệnh nhân lớn hơn 18 tuổi và được chỉ định làm giải phẫu bệnh.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán nguyên nhân

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

- Viêm gan virus B: HBsAg (+) > 6 tháng và HBV-DNA > 2.000 IU/ml.

- Viêm gan virus C: Anti-HCV (+) > 6 tháng và HCV - RNA (+).

2.1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán mô bệnh học

Nghiên cứu này được đánh giá mô bệnh học gan theo thang điểm Metavir.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân bị rối loạn đông máu nặng: thời gian Prothrombin kéo dài ($\geq 3-5$ giây so với chứng); INR $\geq 1,5$; tiểu cầu $< 50.000/mm^3$.
- Xơ gan mất bù khi có biến chứng của tăng áp lực tĩnh mạch cửa như cổ trướng, dẫn tĩnh mạch thực quản, bệnh não gan, hội chứng gan thận.

- Béo phì BMI ≥ 25 .
- Mẫu sinh thiết gan không đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán mô bệnh học nhỏ hơn 6 khoảng cửa hoặc chiều dài nhỏ hơn 1,5 cm.
- Có bệnh khác gây giảm tiểu cầu xung huyết gan do bệnh lý tim mạch hay phổi nặng.
- Phụ nữ có thai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu [13], [33].

- Cỡ mẫu: mẫu được ước lượng theo công thức:

$$n = \frac{Z^2 \left(1 - \frac{\alpha}{2}\right) \times p \cdot (1 - p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: độ lớn của mẫu.

Z: trị số phân phối chuẩn, với độ tin cậy 95%, $Z^2_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

p: ở đây chọn $p = 0,05$ để đạt cỡ mẫu tối đa.

d: sai số tuyệt đối, chọn $d = 0,1$.

- Phương pháp chọn mẫu: áp dụng kỹ thuật chọn mẫu không xác suất với phương pháp chọn mẫu thuận tiện (thỏa tiêu chí chọn mẫu).

- Nghiên cứu này đã thực hiện được 92 mẫu.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

2.2.3.1. Tuổi và phân nhóm tuổi

Phân nhóm tuổi được chia thành 4 nhóm, mỗi nhóm cách nhau 10 năm: ≤ 40 tuổi, 41-50 tuổi, 51-60 tuổi, và ≥ 61 tuổi.

2.2.3.2. Giới

Chia làm 2 nhóm: nam và nữ.

2.2.3.3. Tiền sử

Bệnh nhân có triệu chứng viêm gan mạn trên lâm sàng và cận lâm sàng do nguyên nhân của viêm gan B và C.

2.2.3.4. Triệu chứng cơ năng

Chia thành các nhóm có triệu chứng và không có triệu chứng như mệt mỏi chán ăn, rối loạn tiêu hóa, nặng vùng gan.

2.2.3.5. Triệu chứng thực thể

Chia thành các nhóm có triệu chứng và không có triệu chứng như sao mạch, bàn tay son, hoàng đản, phù, tuần hoàn bàng hệ, gan to, lách to.

2.2.3.6. Chỉ số BMI

Được tính dựa trên công thức sau:

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

Bảng 2.1. Phân loại BMI

<i>Phân loại</i>		<i>BMI</i>
Gầy		<18,5
Bình thường		18,5-22,9
Béo phì	Dư cân	23-24,9
	Béo phì độ I	25-29,9
	Béo phì độ II	>30

2.2.3.7. Xét nghiệm huyết học và hóa sinh

- Hb giảm < 12g/dL với nữ và <13g/dL với nam.
- AST tăng > 37 U/L.
- ALT tăng > 40U/L.
- GGT tăng > 45 U/L.
- Bilirubin toàn phần tăng >1,2 mg/dL.

- INR kéo dài >1,27.
- Albumin máu giảm <3,5g/dL

2.2.3.8. Siêu âm bụng

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

2.2.3.9. Độ đàn hồi gan thoáng qua

Đơn vị tính là kilopascal (kPa).

2.2.3.10. Fibrotest

Kết quả tính Fibrotest dựa vào công thức cho ra đơn vị tính là score.

2.2.3.11. Mẫu sinh thiết

Kết quả giải phẫu bệnh theo phân loại Metavir:

- Phân độ viêm theo Metavir:

+ A0: không có viêm.

+ A1: viêm nhẹ.

+ A2: viêm trung bình.

+ A3: viêm nặng.

- Phân độ xơ hóa:

+ F0: không có xơ hóa.

+ F1: xơ hóa nhẹ.

+ F2: xơ hóa không có ý nghĩa.

+ F3: xơ hóa nặng.

+ F4: xơ gan.

Bảng 2.2. Các biến số nghiên cứu

Tên biến số		Định nghĩa	Giá trị/ đơn vị	Loại biến
Tuổi			Năm	Liên tục
Giới			Nam/ Nữ	Nhị phân
BMI		Cân nặng/(chiều cao) ²	Kg/m ²	Liên tục
Triệu chứng cơ năng		Mệt mỏi, chán ăn, rối loạn tiêu hóa, nặng vùng gan		Phân loại
Triệu chứng thực thể		Sao mạch, bàn tay son, hoàng đản, dẫn tĩnh mạch thực quản, gan to, lách to.		Phân loại
Tiểu cầu		Máy huyết học tự động		Liên tục
INR		Máy huyết học tự động		Liên tục
Prothrombin time		Máy huyết học tự động		Liên tục
Bilirubin TP, TT, GT		Máy sinh hóa tự động	mmol/l	Liên tục
Albumin		Máy sinh hóa tự động	g/l	Liên tục
AST, ALT, GGT		Máy sinh hóa tự động	U/L	Liên tục
Fibroscan		Máy hãng ECHOSENS	kPa	Liên tục
Fibrotest		Máy sinh hóa tự động	Score	Liên tục
Sinh thiết gan	Viêm	Phân loại Metavir	A0, A1, A2, A3	Thứ tự
	Xơ hóa	Phân loại Metavir	F0, F1, F2, F3, F4	Thứ tự

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.4.1. Chuẩn bị bệnh nhân

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

- Dịch tễ học: tuổi, giới, nhiễm viêm gan virus B & C, béo phì, tiền sử bệnh lý.

- Đặc điểm lâm sàng: vàng da, vàng mắt, lòng bàn tay son, sao mạch, lách to, tuần hoàn bàng hệ...

- Cận lâm sàng: công thức máu, số lượng tiểu cầu, đông máu toàn bộ, AST, ALT, GGT, bilirubin TP, TT, GT, albumin, Anti-HCV (+), HBsAg (+). Siêu âm bụng 2D thông thường khảo sát cấu trúc nhu mô gan.

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

2.2.4.2. Thực hiện các xét nghiệm

- Các loại xét nghiệm

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

+ Công thức máu toàn bộ, AST, ALT, GGT, bilirubin, Albumin, làm cùng thời điểm trong vòng 1 tuần trước sinh thiết, lấy số liệu của ngày gần nhất với sinh thiết gan và tất cả được thực hiện ở bệnh viện Thống Nhất và bệnh viện Hạnh Phúc.

+ INR được thực hiện trong vòng 72 giờ trước sinh thiết gan.

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

- Nguyên tắc xét nghiệm

+ Công thức máu toàn bộ

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

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

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

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

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

+ *Các xét nghiệm hóa sinh*

AST, ALT, GGT, bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp, Albumin trong huyết thanh được định lượng trực tiếp trên máy phân tích hóa sinh tự động Hitachi Modular của hãng Roche tại khoa Hóa Sinh bệnh viện Thống Nhất và bệnh viện Hạnh Phúc. Thuốc thử của Roche. Dung dịch chuẩn cho hệ thống tự động C.F.A.S của Roche.

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

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

ketoglutarate cộng với L-alanin thành L-glutamate và pyruvate. Sau đó pyruvate cộng với NADH cộng với H^{+LDL} thành L-lactate và $NHAD^{+}$.

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

AST: là một enzyme được phân phối ở nhiều các mô chủ yếu là gan, tim, cơ và thận. Aspartate aminotransferase là enzym xúc tác chuyển các nhóm amine. Định lượng hoạt tính của AST trong huyết thanh theo IFCC dựa trên nguyên lý: 2-oxoglutarate cộng với L-Aspartate thành L-glutamate và oxaloacetate. Sau đó oxaloacetate cộng với H^{+LDL} thành L-malate và $NHAD^{+}$.

Bilirubin toàn phần: là sản phẩm thoái hóa của hemoglobin ở hệ võng nội mô. Định lượng bilirubin toàn phần bằng phương pháp sử dụng iondiazonium kết hợp với bilirubin. Kỹ thuật định lượng dựa trên nguyên lý: bilirubin cộng với diazonium thành azobilirubin. Cường độ màu của azobilirubin tạo ra tỉ lệ với bilirubin toàn phần và được đo bằng phép đo quang.

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

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

Albumin cộng BCG thành phức hợp albumin-BCG có màu xanh lục. Cường độ màu xanh lục tỉ lệ thuận với nồng độ albumin trong mẫu bệnh phẩm và được đo bằng phép đo quang.

- **Kiểm tra chất lượng xét nghiệm**

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

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

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

2.2.4.3. Fibroscan

2.2.4.3.1. Phương pháp tiến hành Fibroscan

- Chuẩn bị máy và bệnh nhân

+ Thiết bị được sử dụng để đo độ cứng của gan là máy Fibroscan do hãng Echosens của Pháp sản xuất.

+ Bệnh nhân không cần chuẩn bị gì trước.

- Tư thế bệnh nhân [5], [96]

Bệnh nhân nằm ngửa, cánh tay phải giơng tối đa và lòng bàn tay để sau gáy



Hình 2.1. Siêu âm đo độ cứng gan

* Nguồn: Gennisson, J. L. [59]

- *Kỹ thuật siêu âm Fibroscan [56], [60].*

Siêu âm Fibroscan được thực hiện trên thùy phải của gan, sóng siêu âm và sóng đàn hồi sẽ xuyên qua khoảng trống giữa các xương sườn để đo độ cứng của gan.

- *Các bước siêu âm Fibroscan [56].*

Quy trình siêu âm.

+ Bệnh nhân nằm ngửa với cánh tay phải giạng tối đa và được bộc lộ vùng gan.

+ Xác định vị trí đặt đầu dò, thường là khoang liên sườn VIII, IX đường nách trước bên phải.

+ Bôi gen.

+ Đặt đầu dò đúng vị trí vừa bôi gen.

+ Bấm nút, máy sẽ tự động phát và thu sóng, và sẽ hiện ra một con số của lần đo thứ nhất, đơn vị là kPa.

+ Thực hiện như vậy 10 lần, máy sẽ hiện ra tất cả 10 con số, máy sẽ tự động tính ra độ cứng của gan, đơn vị là kPa.

2.2.4.3.2. Ý nghĩa các thông tin kết quả siêu âm Fibroscan

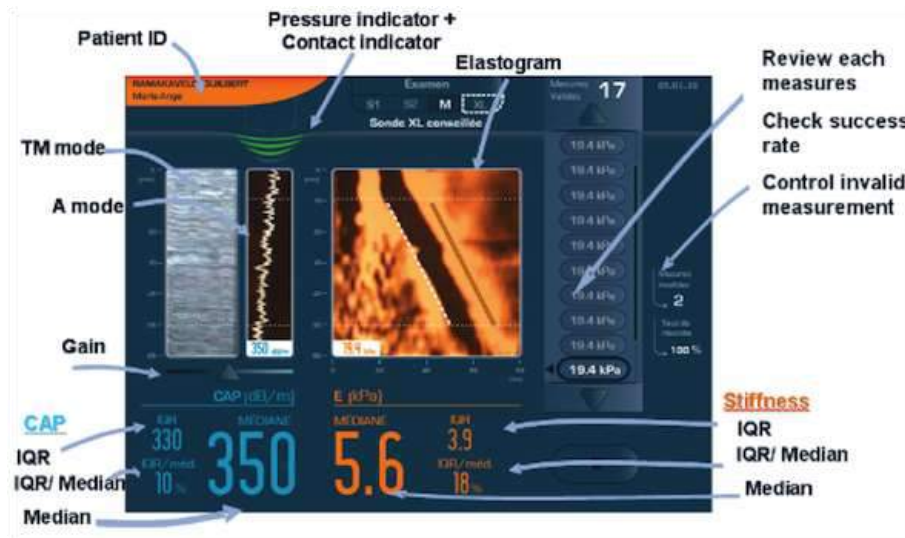
- Trên phiếu kết quả siêu âm Fibroscan có một số thông tin, trong đó có thông tin quan trọng nhất là độ cứng của gan. Độ cứng của gan nằm trong ô Stiffness, đơn vị là kPa (kilopascal). Tùy theo giai đoạn xơ hóa và nguyên nhân mà độ cứng của gan có các giá trị khác nhau [10], [34], [60].

- Tỷ lệ thành công: nằm trong ô Success rate. Tỷ lệ thành công từ 60% trở lên thì kết quả độ cứng của gan mới được chấp nhận [68], [89].

- IQR (kPa) (Inter Quartile Range): khoảng tứ phân vị. Khoảng tứ phân vị nhỏ hơn hoặc bằng 20% so với độ cứng của gan thì kết quả độ cứng của gan mới được chấp nhận [68].

- CS (kPa) (Check success): độ cứng hiện tại (kết quả Fibroscan của 1 trong số 10 lần đo) .

- 10 con số tương ứng với 10 lần đo. Từ 10 con số này máy sẽ tính ra độ cứng của gan [68].



Hình 2.2. Giao diện kết quả đo độ cứng gan.

* Nguồn: *Hepatoweb* [64]

2.2.4.3.3. Cách đọc kết quả siêu âm Fibroscan [48], [76], [87].

Ngày nay, người ta sử dụng siêu âm Fibroscan để đánh giá mức độ cứng hay giai đoạn xơ hóa của gan. Giai đoạn xơ hóa của gan đã được Metavir phân loại từ năm 1994: F0: không xơ hóa; F1: xơ khoảng cửa không có vách ngăn; F2: xơ quanh khoảng cửa có vài vách ngăn; F3: xơ khoảng cửa có nhiều vách ngăn (xơ nổi khoảng cửa này với khoảng cửa khác); F4: xơ gan đích thực.

Độ cứng của gan dao động từ 2,5 kPa đến 75 kPa; độ cứng trung bình ở người lớn khỏe mạnh là $5,81 \pm 1,54$ kPa và $5,23 \pm 1,59$ kPa tương ứng dành cho nam giới và nữ giới .

Xơ hóa F1, ngưỡng độ cứng của gan trung bình 5,9 kPa; siêu âm Fbroscan gan có độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính tương ứng là 83%, 86% và 97,6%.

Xơ hóa F2, ngưỡng độ cứng của gan trung bình 7,5 kPa; siêu âm Fibroscan gan có độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 75-100% và 80-100%.

Xơ hóa F3, ngưỡng độ cứng của gan dao động từ 8-17 kPa; siêu âm Fibroscan gan có độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 72-100% và 59-89% %.

Xơ gan F4, ngưỡng độ cứng của gan dao động từ 7,15-34,9 kPa (ngưỡng của xơ gan rượu trung bình 17,3 kPa); siêu âm Fibroscan gan có độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 75-100% và 33-94%.

2.2.4.3.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả siêu âm Fibroscan

- Kinh nghiệm của kỹ thuật viên hay bác sỹ làm hơn 100 bệnh nhân.

- Một nghiên cứu của Tapper và CS có nhắc đến kết quả đo độ đàn hồi gan không chính xác có liên quan đến chỉ số BMI lớn hơn 25 Kg/m² chiếm 2,4%. Còn nếu BMI lớn hơn 40 Kg/m² thì 88% đo độ đàn hồi của gan không chính xác.

- Các yếu tố bệnh lý béo phì, viêm ứ máu, tắc nghẽn làm ảnh hưởng đến kết quả siêu âm Fibroscan [5], [94] .

2.2.4.3.5. Xác định giá trị ngưỡng [13], [33].

- Để xác định giá trị ngưỡng tốt nhất độ cứng của gan tương ứng với từng giai đoạn xơ hóa, nghiên cứu sử dụng đường cong biểu diễn mối tương quan giữa độ nhạy và độ đặc hiệu.

- Xác định giá trị ngưỡng tốt nhất độ cứng của gan tương ứng với giai đoạn xơ hóa F3:

- + Lấy một giá trị ngưỡng dự kiến.

- + Kí hiệu:

- a: số bệnh nhân có giai đoạn xơ hóa là F3 và có kết quả Fibroscan lớn hơn hoặc bằng giá trị ngưỡng dự kiến.

- b: số bệnh nhân có giai đoạn xơ hóa là F2 và có kết quả Fibroscan lớn hơn hoặc bằng giá trị ngưỡng dự kiến.

c: số bệnh nhân có giai đoạn xơ hóa là F3 và có kết quả Fibroscan nhỏ hơn giá trị ngưỡng dự kiến.

d: số bệnh nhân có giai đoạn xơ hóa là F2 và có kết quả Fibroscan nhỏ hơn giá trị ngưỡng dự kiến

+ Ta có bảng sau:

Bảng 2.3. Độ nhạy và độ đặc hiệu Fibroscan

	Bệnh	Không bệnh	Tổng
Dương tính	a	b	a + b
Âm tính	c	d	c + d
Tổng	a + c	b + d	a + b + c + d

Công thức tính

- . Độ nhạy (Se) được tính theo công thức: $Se = a / (a + c)$
- . Độ đặc hiệu (Sp) được tính theo công thức: $Sp = d / (b + d)$
- . Giá trị dự báo dương tính (PPV): $PPV = a / (a + b)$
- . Giá trị dự báo âm tính (NPV): $NPV = d / (c + d)$

Lấy nhiều giá trị ngưỡng dự kiến liên tiếp nhau, tương ứng với mỗi giá trị ngưỡng dự kiến sẽ thu được một cặp (Se, Sp). Các điểm có tọa độ $(1 - Sp, Se)$ sẽ vẽ lên đường cong biểu diễn mối tương quan giữa độ nhạy và độ đặc hiệu.

Dựa vào đường cong biểu diễn mối tương quan giữa độ nhạy và độ đặc hiệu sẽ xác định được giá trị ngưỡng tốt nhất độ cứng gan tương ứng với giai đoạn xơ hóa F3. Giá trị ngưỡng tốt nhất chính là điểm uốn của đường cong trên. Điểm này thường ngang mức giao điểm của đường biểu diễn và đường chéo nối góc trên trái đến góc dưới phải của hình vuông nếu đường trên đối xứng qua trục là đường chéo trên.

Diện tích của phần nằm phía dưới đường cong sẽ cung cấp thông tin về mức độ hiệu quả của giá trị ngưỡng. Tùy theo diện tích của phần nằm phải dưới đường cong mà mức độ hiệu quả của giá trị ngưỡng như sau:

Tốt	= 0,90 – 1,00
Khá	= 0,80 – 0,90
Trung bình	= 0,70 – 0,80
Ít	= 0,60 – 0,70
Vô ích	= < 0,60

Xác định được giá trị ngưỡng tốt nhất độ cứng của gan tương ứng với các giai đoạn xơ hóa F0, F1, F2.

2.2.4.4. Fibrotest

2.2.4.4.1. Phương pháp tiến hành Fibrotest [62]

- Bệnh nhân không cần nhịn ăn, lấy máu một lần.
- Lấy 2 - 4ml máu tĩnh mạch (ống máu không cần chất chống đông)
- Bệnh phẩm gửi đến phòng xét nghiệm, kết quả có sau 4 giờ
- Huyết thanh có thể bảo quản ở nhiệt độ 2-8⁰C trong 72 giờ và tránh ánh sáng mặt trời (bilirubin không bị phân hủy).

- Nếu các thông số không thể đo trong khoảng thời gian trên thì cần bảo quản đông lạnh (-80⁰C) trong 5 ngày, mẫu đông lạnh không được rã đông nhiều lần. Sau khi rã đông, ở nhiệt độ phòng thí nghiệm huyết thanh phải được ly tâm 1500 vòng trong 10 phút sẽ hiển thị các kết quả.

2.2.4.4.2. Ý nghĩa về chỉ số Fibrotest

- Alpha 2 macroglobulin (A2M)

A2M là protein có trọng lượng phân tử cao, được tổng hợp trong tế bào gan và các tế bào sao, vốn khá phong phú trong huyết thanh của con người.

A2M tăng trong hội chứng thận hư và bệnh gan.

Chỉ số bình thường: 0,66 - 2,65 g/l [86].

- Haptoglobin

Haptoglobin là một protein alpha 2 globin, do gan sản xuất. Chức năng chính của protein này là cố định với hemoglobin tự do trong máu để ngăn không cho các phần tử hemoglobin tự do xuất hiện trong vòng tuần hoàn.

Mức độ giảm Haptoglobin không kèm dấu hiệu thiếu máu cần tìm tổn thương ở gan, chức năng gan giảm không sản xuất đủ Haptoglobin.

Haptoglobin giảm trong bệnh gan mạn tính, thiếu máu tan máu

Bình thường Haptoglobin: 0,13 – 1,63 g/l[3].

- *Apolipoprotein A1 (ApoA1)*.

Apolipoprotein A1 là thành phần chính được tìm thấy trong lipoprotein có độ đậm đặc cao. Nồng độ apolipoprotein tỉ lệ nghịch với mức độ xơ hóa gan, có nghĩa là nếu nồng độ apolipoprotein giảm thì mức độ xơ hóa gan tăng

Bình thường: apolipoprotein A1: 0,95+2,33 g/l [86].

- *Gamma glutamyl transferase (GGT)*.

Là một loại enzym của màng tham gia vào quá trình xúc tác chuyển các nhóm gamma – glutamyl giữa các axit amin qua màng tế bào.

Enzym này được tìm thấy với hoạt động lớn ở gan, thận, tụy và đường mật và với hoạt động thấp hơn ở gan, lách và ruột non. Tuy vậy, enzym lưu hành trong huyết tương có nguồn gốc từ gan, mật.

GGT tăng cao ở bệnh nhân bị bệnh gan, tuy nhiên GGT tăng biểu thị sự tắc nghẽn đường mật hơn là tổn thương tế bào gan [2].

Giá trị bình thường: ở nam 5 - 38 UI/l, ở nữ 5 - 29 UI/l.

- *Bilirubin toàn phần*.

Gồm bilirubin gián tiếp và trực tiếp.

Bilirubin gián tiếp có nguồn gốc chủ yếu từ quá trình phá hủy hồng cầu và một mức ít hơn từ các cytochrom và myoglobin, gắn với protein không thải qua nước tiểu.

Bilirubin trực tiếp có nguồn gốc từ gan hay đường mật, không gắn với protein, thải qua nước tiểu.

Trong các bệnh lý của tế bào gan thì quá trình liên hợp với bilirubin trực tiếp ít bị tác động, ngược lại quá trình bài xuất bilirubin trực tiếp rất dễ biến đổi. Điều đó có nghĩa là bệnh nhân bị viêm gan, xơ gan thì bilirubin trực

tiếp sẽ thay đổi. Khi lượng bilirubin trực tiếp tăng cao ở tế bào gan sẽ gây trào ngược bilirubin vào trong vòng tuần hoàn, gây ra vàng da.

Giá trị bình thường bilirubin toàn phần : 3.4 – 17.1 $\mu\text{mol/l}$

Giá trị bình thường bilirubin trực tiếp: 0 – 7 $\mu\text{mol/l}$

Giá trị bình thường bilirubin gián tiếp: 1 – 17 $\mu\text{mol/l}$ [1].

2.2.4.4.3. Cách đọc kết quả Fibrotest [74]

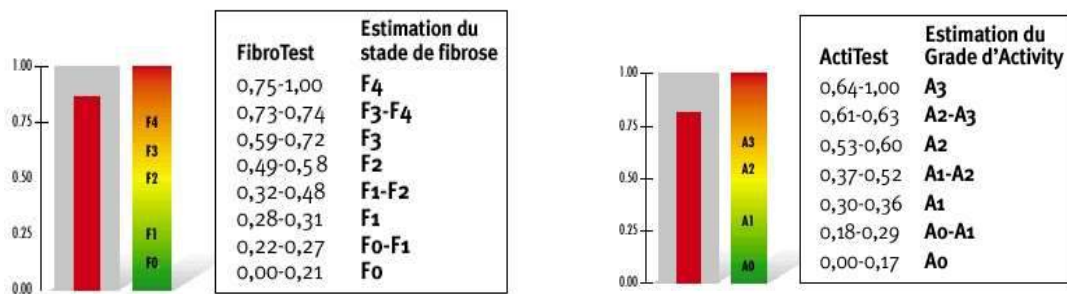
Fibrotest được tính theo công thức sau [84]:

$$F = 4,467 \times \log_{10}[\text{A2M (g/L)}] - 1,357 \times \log_{10}[\text{Haptoglobin (g/L)}] + 1,017 \times \log_{10}[\text{GGT (IU/L)}] + 0,0281 \times [\text{Tuổi (năm)}] + 1,737 \times \log_{10}[\text{Bilirubin } (\mu\text{mol/L})] - 1,184 \times [\text{ApoA1 (g/L)}] + 0,301 \times \text{Giới (nữ=0, nam=1)} - 5,54.$$

Công thức tính có chương trình cài đặt sẵn, kết quả nhanh chóng, và được phân loại mức độ xơ hóa theo thang điểm Metavir rất thuận tiện cho thực hành lâm sàng.

Đọc kết quả Fibrotest dao động trong khoảng từ 0 đến 1, tỷ lệ xơ hóa của gan được quy chiếu theo hệ thống thang điểm Metavir (từ F0 đến F4), mức độ xơ hóa tăng dần thì chỉ số Fibrotest càng cao. Nhằm đơn giản hóa việc diễn giải kết quả khi nhìn, kết quả luôn kèm theo một hình vẽ có màu có ba mức độ tùy theo mức độ xơ hóa.

- Màu xanh lá cây (không có xơ hóa hoặc xơ hóa không đáng kể).
- Màu cam (xơ hóa mức độ trung bình).
- Đỏ (xơ hóa đáng kể).



Hình 2.3. Cách đọc kết quả Fibrotest

* Nguồn: Hepatoweb [64]

2.2.4.4.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả Fibrotest

Thực hiện các xét nghiệm máu không theo đúng tiêu chuẩn quy định của phòng xét nghiệm, thời gian lấy máu và bảo quản máu không đúng tiêu chuẩn quy định của phòng xét nghiệm làm ảnh hưởng đến kết quả fibrotest.

2.2.4.4.5. Xác định giá trị ngưỡng [13], [33]

Ngưỡng tốt nhất chỉ số Fibrotest tương ứng với từng mức độ, tại giá trị ngưỡng độ nhạy và độ đặc hiệu có giá trị cao nhất. Nghiên cứu sử dụng đường cong biểu diễn mối tương quan giữa độ nhạy và độ đặc hiệu.

- Xác định ngưỡng tốt nhất của chỉ số Fibrotest với mức độ $F \geq 2$:
- + Lấy một giá trị ngưỡng dự kiến.
- +Ta có bảng sau:

Bảng 2.4. Độ nhạy và độ đặc hiệu của Fibrotest

	Bệnh	Không Bệnh	Tổng
Dương Tính	a	b	a+b
Âm Tính	c	d	c+d
Tổng	a+c	b+d	a+b+c+d

Với:

a: số bệnh nhân có mức độ xơ hóa $F \geq 2$ và có kết quả Fibrotest lớn hơn hoặc bằng giá trị ngưỡng.

b: số bệnh nhân có mức độ xơ hóa $F < 2$ và có kết quả Fibrotest lớn hơn hoặc bằng giá trị ngưỡng.

c: số bệnh nhân có mức độ xơ hóa $F \geq 2$ và có kết quả Fibrotest nhỏ hơn giá trị ngưỡng.

d: số bệnh nhân có mức độ xơ hóa $F < 2$ và có kết quả Fibrotest nhỏ hơn giá trị ngưỡng.

Công thức tính

. Độ nhạy (Se): $Se = a/(a+c)$.

- . Độ đặc hiệu: (Sp): $Sp = d/(b+d)$.
- . Giá trị dự báo dương tính (PPV): $PPV = a/(a+b)$.
- . Giá trị dự báo âm tính (NPV): $NPV = d/(c+d)$.

- Lấy nhiều giá trị ngưỡng liên tiếp nhau, tương ứng với mỗi giá trị ngưỡng dự kiến sẽ thu được một cặp (Se, Sp). Các điểm có tọa độ $(1 - Sp, Se)$ vẽ lên đường cong biểu diễn mối tương quan giữa độ nhạy và độ đặc hiệu.

- Dựa vào đường cong trên xác định được giá trị ngưỡng tốt nhất chỉ số Fibrotest ứng với mức độ xơ hóa $F \geq 2$ (chính là điểm uốn của đường cong trên, ngang mức giao điểm của đường biểu diễn và đường chéo nối góc trên trái đến góc dưới phải của hình vuông).

- Diện tích của phần nằm phía dưới đường cong ROC sẽ cung cấp thông tin về mức độ hiệu quả của giá trị ngưỡng. Tùy theo diện tích của phần nằm phía dưới đường cong mà mức độ hiệu quả của giá trị ngưỡng như sau.

- + 0,90 – 1,00 = Tốt
- + 0,80 – 0,90 = Khá
- + 0,70 – 0,80 = Trung bình
- + 0,60 – 0,70 = Ít
- + < 0,60 = Không có giá trị

- Thực hiện tương tự sẽ được giá trị ngưỡng tốt nhất của chỉ số Fibrotest với các mức độ xơ hóa $F \geq 3$ và F4.

2.2.4.5. Sinh thiết gan

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

- Chuẩn bị bệnh nhân trước khi sinh thiết

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

+ Cần ngưng các thuốc chống kết tập tiểu cầu ít nhất 10 ngày, chống đông máu như Warfarin ít nhất 5 ngày và có thể dùng lại sau sinh thiết 48-72 giờ, ngưng Heparin trước 12-24 giờ và có thể dùng lại ngày hôm sau, ngưng các kháng viêm không steroid ít nhất 3-5 ngày trước khi sinh thiết.



Hình 2.4. Súng sinh thiết gan Pro-Mag



Hình 2.5. Kim sinh thiết gan Pro-Mag

- Chuẩn bị dụng cụ

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

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

- Tiến hành sinh thiết gan

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

+ Bệnh nhân nằm ngửa, tay phải được đưa lên đầu để các khoảng gian sườn giãn rộng, đầu quay bên trái.

+ Gõ xác định diện đục của gan và siêu âm bụng để xác định vị trí sinh thiết an toàn. Vị trí sinh thiết là khoảng gian sườn 7 hoặc 8 đường nách trước hoặc giữa bên phải để giảm tối đa nguy cơ biến chứng như đâm vào phổi, túi mật, thận phải, hoặc đại tràng góc gan. Vùng này cũng ứng với vị trí của ROI khi thực hiện kỹ thuật FibroScan. Đánh dấu vị trí chọc sinh thiết bằng viết bic.

+ Mang găng vô trùng. Sát trùng vùng sinh thiết một khoảng rộng khoảng 30x30cm. Trải khăn lố.

+ Tiến hành gây tê tại vị trí chọc: gây tê dưới da, trong da, tổ chức cơ đến màng trong gan bằng Lidocain 2% 2ml.

+ Bọc đầu dò siêu âm bằng găng vô trùng, bên trong có gel. Tại vị trí đánh dấu, chọc kim qua da, mô dưới da, cơ gian sườn dưới hướng dẫn của siêu âm. Quan sát đầu và hướng đi của kim trong quá trình sinh thiết. Khi kim đã ở vị trí an toàn (tránh mạch máu, đường mật, túi mật), nhấn nút kích hoạt để thực hiện sinh thiết. Rút kim ra khỏi bệnh nhân, kiểm tra đường đi của kim qua siêu âm, kiểm tra biến chứng sớm tại chỗ ngay sau sinh thiết như tụ máu, chảy máu.

+ Lấy mẫu mô ra khỏi kim một cách cẩn thận, tránh gãy vỡ và cố định nó vào lọ formol 10% 5ml chuẩn bị sẵn, gửi khoa giải phẫu bệnh.

+ Băng ép cầm máu tại vị trí chọc. Cho bệnh nhân nằm nghiêng phải ít nhất 2 giờ để tăng hiệu quả băng ép cầm máu vị trí chọc kim.

- **Săn sóc và theo dõi sau sinh thiết**

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

+ Phải theo dõi M, HA mỗi 15 phút trong giờ đầu, mỗi 30 phút trong 1 giờ tiếp theo, mỗi 1 giờ trong 2 giờ tiếp theo và giờ thứ 6 sau sinh thiết gan, trước khi bệnh nhân ra viện.

+ Chế độ ăn lỏng trong vài giờ đầu và có thể dùng acetaminophen để giảm đau.

+ Đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao, cần phải cho kháng sinh để ngừa nhiễm trùng.

+ Ra viện sau 6 giờ sinh thiết nếu sinh hiệu ổn, hết đau, lâm sàng không ghi nhận biến chứng và không có lý do nào khác cần phải nằm viện.

- **Biến chứng sinh thiết gan**

+ Đau tại chỗ sinh thiết.

+ Chảy máu.

+ Viêm phúc mạc mật.

+ Máu tụ trong gan.

+ Chảy máu đường mật.

+ Tổn thương các cơ quan khác.

- **Mô bệnh học**

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

Kết quả mô bệnh học được đọc dưới kính hiển vi quang học để xác định mức độ xơ hóa, hoại tử theo thang điểm Metavir bởi 2 bác sĩ chuyên

khoa giải phẫu bệnh là giảng viên Bộ môn giải phẫu bệnh Đại học Y Dược Tp.HCM. Khi kết quả không giống nhau giữa 2 bác sĩ, 2 bác sĩ này sẽ hội chẩn với nhau để đưa ra kết luận cuối cùng. Quá trình này độc lập với kết quả khám lâm sàng và đo độ đàn hồi gan thoáng qua.

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

Tiêu chuẩn mẫu sinh thiết đạt chuẩn là mẫu mô không bị hoại tử, mẫu sinh thiết 6 khoảng cửa trở lên hoặc chiều dài mẫu sinh thiết $\geq 1,5$ cm.

2.3. Lập bảng và biểu đồ mối tương quan

Đánh giá mối tương quan giữa thay đổi các chỉ số trên Fibroscan, Fibrotest với tổn thương mô bệnh học.

Xác định giá trị của đường cong ROC (Receiver Operating Curve) về tiên đoán dương, tiên đoán âm của phương pháp đo độ đàn hồi gan bằng phương pháp Fibroscan với đánh giá mức độ xơ hóa gan bằng phương pháp Fibrotest và mô học của xơ gan.

2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê y học theo chương trình SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18.0 và hỗ trợ của phần mềm excel 2007.

- Kết quả được thể hiện dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn.
- Dùng "t" student và λ^2 để so sánh kết quả giữa các nhóm nghiên cứu.

Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Khảo sát sự tương quan giữa 2 biến x và y có sự phân phối chuẩn n cặp.
- $0 \leq |y| \leq 0,03$: x và y không có tương quan tuyến tính.
- $0,3 \leq |y| \leq 0,6$: x và y có tương quan tuyến tính.
- $0,6 < |y| \leq 1$: x và y có tương quan tuyến tính chặt chẽ.
- $p < 0,05$ được xem như khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Đường cong ROC dùng để xác định giá trị ngưỡng trong chẩn đoán độ đàn hồi của gan đối với quá trình xơ hóa gan, từ mức độ xơ hóa gan nhẹ cho đến xơ gan thật sự. Đường cong ROC được thiết lập để phát hiện những bệnh nhân có độ xơ hóa gan theo Metavir giai đoạn 2 hoặc hơn ($F > 2$), giai đoạn 3 hoặc hơn ($F > 3$) và xơ gan thật sự ($F = 4$). Từ đó, xác định độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của phương pháp đo độ đàn hồi gan.

- Chỉ số đánh giá tính chính xác, là diện tích phần dưới đường cong ROC. Giá trị này càng gần 1 cho thấy tính chính xác trong chẩn đoán càng cao.

2.5. Khống chế sai số

- Chọn theo tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu, cỡ mẫu đủ lớn để hạn chế sai số ngẫu nhiên.

- Các định nghĩa, tiêu chuẩn rõ ràng để phân loại đúng tình trạng của đối tượng được nghiên cứu.

- Kỹ thuật cân đo chính xác, các dụng cụ, máy móc dùng trong nghiên cứu đều đã được chuẩn hóa và có độ chính xác cao. Đọc kết quả sinh thiết gan tại Bộ môn Giải phẫu bệnh – Trường Đại học y - dược Thành phố Hồ Chí Minh, Xét nghiệm Fibrotest và siêu âm Fibroscan được tiến hành tại Trung tâm y khoa Medic Thành phố Hồ Chí Minh. Đây là những cơ sở y tế có trang thiết bị hiện đại, lực lượng chuyên môn có độ tin cậy cao.

- Thống nhất về cách lựa chọn bệnh nhân đưa vào đối tượng nghiên cứu, hỏi, ghi chép chi tiết, chính xác.

- Theo dõi, giám sát chặt chẽ toàn bộ quá trình nghiên cứu.

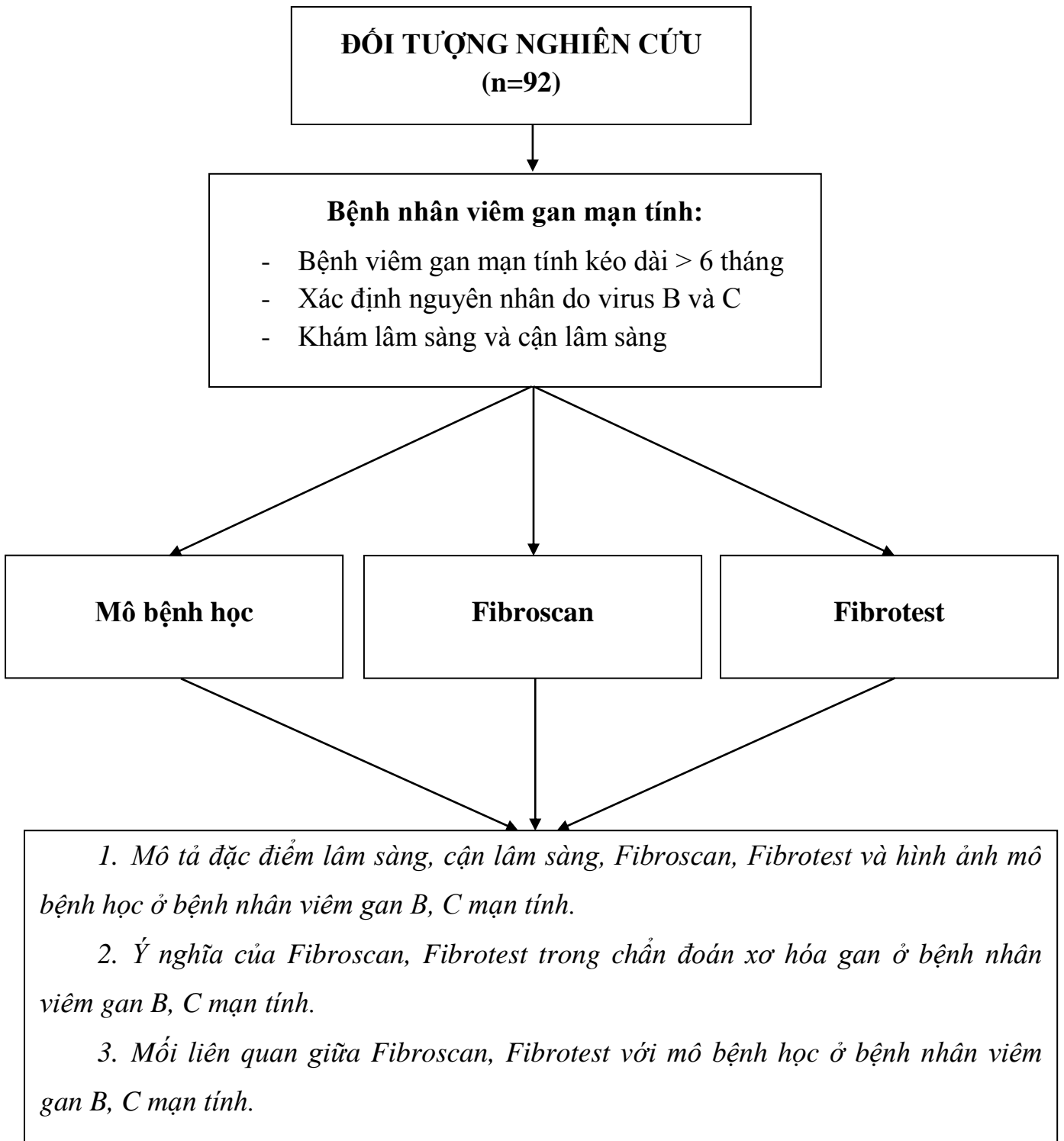
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành theo đúng các nguyên tắc về đạo đức trong y học. Đề cương nghiên cứu được Hội đồng Khoa học và Hội đồng Y đức của bệnh viện (nơi nghiên cứu) xét duyệt và đồng ý cho tiến hành nghiên cứu. Các

đối tượng nghiên cứu được giải thích rõ ràng về mục tiêu của nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu. Các thông tin riêng tư của đối tượng nghiên cứu được đảm bảo giữ bí mật.

- Các xét nghiệm thực hiện trên các đối tượng tham gia nghiên cứu được hỗ trợ chi phí hoàn toàn. Đối tượng nghiên cứu được tư vấn và điều trị như mọi bệnh nhân khác, kết quả xét nghiệm phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu của đề tài và dùng cho chẩn đoán và điều trị bệnh nhân.

2.7. Sơ đồ nghiên cứu



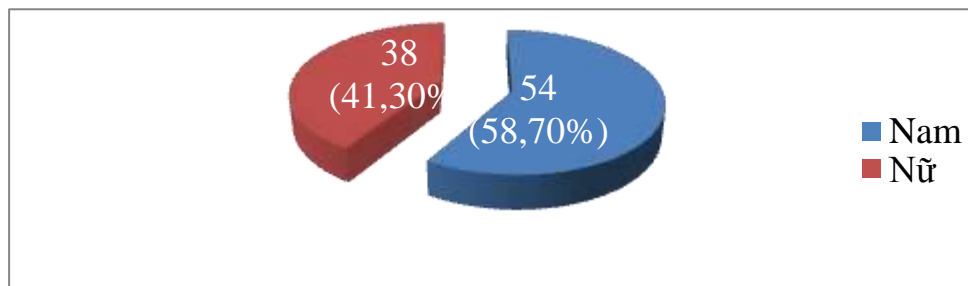
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung:

Từ năm 2012 – 2015, chúng tôi đã thu thập được 92 bệnh nhân viêm gan mạn tính đã được xác định bằng mô bệnh học, được xét nghiệm Fibroscan và Fibrotest. Sau đây là kết quả cụ thể:

3.1.1. Đặc điểm về giới tính



Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính

Nhận xét: bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 58,70% và bệnh nhân nữ 41,30%.

3.1.2. Đặc điểm về tuổi

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi

Nhóm tuổi	Tần số (n=92)	Tỷ lệ %
≤ 40 tuổi	4	4,4
41-50 tuổi	16	17,4
51-60 tuổi	24	26,1
≥ 61 tuổi	48	52,2
Tổng	92	100
$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	59,31 ± 10,94 (20 – 77 tuổi)	

Nhận xét: nhóm tuổi trên 61 tuổi có tỷ lệ cao nhất trong số bệnh nhân tham gia nghiên cứu 52,2%. Với độ tuổi trung bình 59,3 ± 10,9 và độ tuổi lớn nhất 77 và tuổi thấp nhất 20 tuổi.

3.1.3. Đặc điểm tình trạng dinh dưỡng

Bảng 3.2. Đặc điểm tình trạng dinh dưỡng

Tình Trạng Dinh Dưỡng	Tần số (n=92)	Tỷ lệ %
Suy dinh dưỡng	10	10,87
Bình thường	75	81,52
Thừa cân	7	7,61
Tổng	92	100

Nhận xét: bệnh nhân có suy dinh dưỡng chiếm 10,87%, bệnh nhân thừa cân chiếm tỷ lệ 7,61%.

3.1.4. Tiền sử

Bảng 3.3. Tiền sử

Tiền sử	Số lượng	Tỷ lệ %
Nhiễm virus viêm gan B	59	64,13
Nhiễm virus viêm gan C	33	35,87

Nhận xét: bệnh nhân có tiền căn Viêm gan siêu vi B mạn chiếm tỉ lệ 64,13%, Viêm gan siêu vi C chiếm tỷ lệ 35,87%.

3.1.5. Đặc điểm lâm sàng

3.1.5.1. Đặc điểm lâm sàng - Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.4. Đặc điểm lâm sàng - Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng cơ năng	Số BN	Tỷ lệ %
Mệt mỏi	90	97,83
Chán ăn	90	97,83
Rối loạn tiêu hóa	75	81,52
Nặng vùng gan	25	27,17

Nhận xét: các triệu chứng cơ năng thường gặp ở bệnh nhân có bệnh gan mạn: mệt mỏi, chán ăn có 90 bệnh nhân chiếm 97,83%, rối loạn tiêu hóa có 75 bệnh nhân, chiếm 81,52 % và sau cùng nặng vùng gan có 25 bệnh nhân, chiếm 27,17%.

3.1.5.2. Đặc điểm lâm sàng - Triệu chứng thực thể

Bảng 3.5. Đặc điểm lâm sàng - Triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể	Số BN	Tỷ lệ %
Sao mạch	8	8,7
Bàn tay son	16	17,39
Hoàng Đản	40	43,48
Phù	24	26,09
Tuần hoàn bàng hệ	13	14,13
Gan to	22	23,91
Lách to	12	13,04

Nhận xét: các triệu chứng thực thể thường gặp: hoàng đản: 40 bệnh nhân, chiếm 43,48%; phù: 24 bệnh nhân, chiếm 26,09%; gan to: 22 bệnh nhân, chiếm 23,91%; bàn tay son: 16 bệnh nhân, chiếm 17,39%; tuần hoàn bàng hệ: 13 bệnh nhân, chiếm 14,13%; lách to: 12 bệnh nhân, chiếm 13,04%, và sao mạch: 8 bệnh nhân, chiếm 8,7%.

3.1.6. Đặc điểm cận lâm sàng

3.1.6. 1. Đặc điểm xét nghiệm huyết học - đông máu

Bảng 3.6. Đặc điểm xét nghiệm huyết học - đông máu

Tên XN	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$
Tiểu cầu	51 – 419	149,1 ± 82,7
Prothrombin time	59 – 111	90,3 ± 11,2
INR	0,9 - 2,3	1,1 ± 0,2

Nhận xét: tiểu cầu có giá trị trung bình là 149,1 ± 82,7; prothrombin time có giá trị trung bình là 90,3 ± 11,2 và INR có giá trị trung bình là 1,1 ± 0,2.

3.1.6. 2. Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa

Bảng 3.7. Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa

Xét nghiệm	Min – Max	$\bar{X} \pm SD$
Bilirubin TP	3 – 697	48,60 ± 107,51
Bilirubin TT	0,8 – 547	24,83 ± 74,64
Bilirubin GT	0,8 – 213	23,77 ± 36,55
Albumin	17,4 – 45,5	33,30 ± 7,21
Protid	6,67 – 83,5	67,87 ± 9,26
AST	13 – 482	83,86 ± 74,87
ALT	11 – 714	56,12 ± 81,92
Tỉ lệ GGT	9 – 1419	170,87 ± 226,88

Nhận xét: albumin có giá trị trung bình là 33,30 ± 7,21, bilirubin TP có giá trị trung bình là 48,60 ± 107,51, GGT có giá trị trung bình là 170,87 ± 226,88.

3.1.6. 3. Đặc điểm xét nghiệm miễn dịch

Bảng 3.8. Đặc điểm xét nghiệm miễn dịch

Xét nghiệm HBV và HCV	Số lượng	Tỷ lệ %
HBsAg	59	64,13
Anti HCV	33	35,87

Nhận xét: tỉ lệ bệnh nhân xét nghiệm HBsAg dương tính là 64,13%, tỉ lệ bệnh nhân xét nghiệm Anti-HCV dương tính là 35,87%

3.1.6.4. Đặc điểm kết quả siêu âm

Bảng 3.9. Đặc điểm kết quả siêu âm

Siêu Âm	Số BN	Tỷ lệ %
Nhu mô gan thô	74	80,43
Nhu mô gan thô + bờ đều	22	23,91
Nhu mô gan thô + bờ đều + lách to	3	3,26
Nhu mô gan thô + bờ đều + lách không to	19	20,65
Nhu mô gan thô+ bờ không đều	52	56,52
Nhu mô gan thô + bờ không đều + lách to	26	28,26
Nhu mô gan thô + bờ không đều + lách không to	26	28,26
Nhu mô gan không thô	18	19,57

Nhận xét: có 18 bệnh nhân siêu âm nhu mô gan không thô, chiếm 19, 57%; cao nhất là nhu mô gan thô, bờ không đều có 52 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 56,52%; thấp nhất là nhu mô gan thô, bờ đều, lách to có 3 bệnh nhân, chiếm 3,26%.

3.2. Đo độ đàn hồi của gan (Fibroscan)**3.2.1. Đặc điểm đo độ đàn hồi tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir****Bảng 3.10. Đặc điểm đo độ đàn hồi gan tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir**

Giai đoạn theo Metavir	Số lượng	Tần suất (%)	$\bar{X} \pm SD$	Dao động (kPa)
0	4	4,35	4,55 \pm 0,5	3,8-4,8
1	15	16,3	6,39 \pm 0,56	5,3-7
2	6	6,52	8,2 \pm 0,11	8,1-8,3
3	24	26,09	11,99 \pm 1,91	8,7-14,1
4	43	46,74	36,51 \pm 17,33	14,8-75
Tổng cộng	92	100	21,97 \pm 18,21	3,8-75

Nhận xét: 92 bệnh nhân nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân bị xơ hóa F3, F4 lần lượt là 26,09% và 46,74%, có kết quả kPa trung bình lần lượt là 11,99 \pm 1,91 và 36,51 \pm 17,33.

3.2.2. Đặc điểm đo độ đàn hồi gan tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan B

Bảng 3.11. Đặc điểm đo độ đàn hồi gan tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan B

Giai đoạn theo Metavir	Số lượng	Tần suất (%)	$\bar{X} \pm SD$	Dao động (kPa)
0	4	6,78	4,55 ± 0,5	3,8-4,8
1	11	18,64	6,35 ± 0,59	5,3-7
2	5	8,47	8,18 ± 0,11	8,1-8,3
3	13	22,03	11,67 ± 2,1	8,7-14
4	26	44,07	35,34 ± 15,56	14,8-75
Tổng cộng	59	100	20,33 ± 17,03	3,8-75

Nhận xét: 92 bệnh nhân nghiên cứu có 59 ca nhiễm viêm gan siêu vi B. Tỷ lệ bệnh nhân có bị xơ hóa từ F3 đến F4 chiếm tỷ lệ lần lượt là 22,03% và 44,07%; độ đàn hồi trung bình lần lượt là 11,67 ± 2,1 và 35,34 ± 15,56.

3.2.3. Đặc điểm đo độ đàn hồi của gan tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan C

Bảng 3.12. Đặc điểm đo độ đàn hồi của gan tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan C

Giai đoạn theo Metavir	Số lượng	Tần suất (%)	$\bar{X} \pm SD$	Dao động (kPa)
0	0	0	0	0
1	4	12,12	6,5 ± 0,53	5,8-7
2	1	3,03	8,3	
3	11	33,33	12,4 ± 1,68	9,1-14,1
4	17	51,52	38,3 ± 20,11	14,8-75
Tổng cộng	33	100	24,9 ± 20,09	5,8-75

Nhận xét: 92 bệnh nhân nghiên cứu có 33 ca nhiễm viêm gan siêu vi C. Tỷ lệ bệnh nhân có bị xơ hóa từ F3 đến F4 chiếm tỷ lệ lần lượt là 33,33% và 51,52%; độ đàn hồi trung bình lần lượt là 38,3 ± 20,11 và 24,9 ± 20,09.

3.2.4. *Mối tương quan giữa đo độ đàn hồi gan với cận lâm sàng*

Bảng 3.13. *Mối tương quan giữa đo độ đàn hồi gan với cận lâm sàng*

	Fibroscan (kPa)	
	r	p
Prothrombin	-0,413	0,000
Tiểu cầu	-0,302	0,003
INR	0,142	0,176
AST	0,055	0,604
GGT	0,153	0,146
Bilirubin TP	0,016	0,878
Albumin	-0,240	0,021
ALT	0,125	0,236

Nhận xét: độ đàn hồi của gan (kPa) có mối tương quan nghịch với các chỉ số: Prothrombin, tiểu cầu và Albumin, với r lần lượt là: -0,413; -0,302 và -0,240 đều có ý nghĩa thống kê.

3.2.5. *Mối tương quan giữa đo độ đàn hồi gan với mô bệnh học*

Bảng 3.14. *Mối tương quan giữa đo độ đàn hồi gan với mô bệnh học*

Mối tương quan	R	p
F2 Fibroscan – F2 mô bệnh học	0,417	0,000
F3 Fibroscan – F3 mô bệnh học	0,536	0,000
F4 Fibroscan – F4 mô bệnh học	0,465	0,000

Nhận xét: đo độ đàn hồi của gan từ F2, F3, F4 có mối tương quan thuận với mô bệnh học với r lần lượt là 0,417; 0,536 và 0,465 đều có ý nghĩa thống kê.

3.2.6. *Mối tương quan giữa đo độ đàn hồi gan với Fibrotest*

Bảng 3.15. *Mối tương quan giữa đo độ đàn hồi gan với Fibrotest*

Mối tương quan	R	p
F2 Fibroscan - F2 Fibrotest	0,319	0,002
F3 Fibroscan – F3 Fibrotest	0,623	0,000
F4 Fibroscan – F4 Fibrotest	0,439	0,000

Nhận xét: đo độ đàn hồi của gan từ F2, F3, F4 có mối tương quan thuận với Fibrotest với r lần lượt là 0,319; 0,623 và 0,439 đều có ý nghĩa thống kê.

3.3. Fibrotest

3.3.1. *Đặc điểm Fibrotest gan tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir*

Bảng 3.16. *Đặc điểm Fibrotest tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan*

Giai đoạn theo Metavir	Số lượng	Tần suất (%)	$\bar{X} \pm SD$	Dao động (Score)
0	5	5,43	0,19 ± 0,12	0,12-0,4
1	3	3,26	0,28 ± 0,05	0,22-0,31
2	10	10,87	0,5 ± 0,02	0,49-0,56
3	18	19,57	0,64 ± 0,04	0,58-0,69
4	56	60,87	0,89 ± 0,08	0,74-1
Tổng cộng	92	100	0,74 ± 0,22	0,12-1

Nhận xét: 92 bệnh nhân nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân bị xơ hóa F3, F4 lần lượt là 19,57% và 60,87%, có kết quả trung bình lần lượt là $0,64 \pm 0,04$ và $0,89 \pm 0,08$.

3.3.2. Đặc điểm Fibrotest tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan B

Bảng 3.17. Đặc điểm Fibrotest tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan B

Giai đoạn theo Metavir	Số lượng	Tần suất (%)	$\bar{X} \pm SD$	Dao động (Score)
0	4	6,78	0,21 ± 0,13	0,12-0,40
1	3	5,08	0,28 ± 0,05	0,22-0,31
2	7	11,86	0,50 ± 0,01	0,49-0,51
3	10	16,95	0,64 ± 0,04	0,58-0,69
4	35	59,32	0,89 ± 0,08	0,74-0,99
Tổng cộng	59	100	0,72 ± 0,24	0,12-0,99

Nhận xét: 92 bệnh nhân nghiên cứu có 59 bệnh nhân viêm gan B. Tỷ lệ bệnh nhân bị xơ hóa F3, F4 lần lượt là 16,95% và 59,32%, có kết quả trung bình lần lượt là $0,64 \pm 0,04$ và $0,89 \pm 0,08$.

3.3.3. Đặc điểm Fibrotest ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan C

Bảng 3.18. Đặc điểm Fibrotest tương ứng với phân độ mô bệnh học Metavir trên bệnh nhân viêm gan C

Giai đoạn theo Metavir	Số lượng	Tần suất (%)	$\bar{X} \pm SD$	Dao động (Score)
0	1	3,03	0,12	0
1	0	0	0	0
2	3	9,09	0,52 ± 0,04	0,49-0,56
3	8	24,24	0,60 ± 0,04	0,58-0,68
4	21	63,64	0,90 ± 0,09	0,74-1
Tổng cộng	33	100	0,80 ± 0,20	0,12-1

Nhận xét: 92 bệnh nhân nghiên cứu có 33 bệnh nhân viêm gan C. Tỷ lệ bệnh nhân bị xơ hóa F3, F4 lần lượt là 24,24% và 63,64%, có kết quả trung bình lần lượt là $0,60 \pm 0,04$ và $0,90 \pm 0,09$.

3.3.4. *Mối tương quan giữa Fibrotest với cận lâm sàng*

Bảng 3.19. *Mối tương quan giữa Fibrotest với cận lâm sàng*

	Fibrotest (Score)	
	r	p
Prothrombin	-0,356	0,000
Tiểu cầu	-0,367	0,000
INR	0,239	0,022
AST	0,144	0,045
GGT	0,283	0,006
Bilirubin TP	0,246	0,019
Albumin	-0,164	0,118
ALT	0,062	0,559

Nhận xét: Fibrotest có mối tương quan với Prothrombin, tiểu cầu, INR, AST, GGT và bilirubin TP với r lần lượt là: -0,356; -0,367; 0,239; 0,144 và 0,283 với p có ý nghĩa thống kê.

3.3.5. *Mối tương quan giữa Fibrotest với mô bệnh học*

Bảng 3.20. *Mối tương quan giữa Fibrotest với mô bệnh học*

Mối tương quan	R (Pearson)	p
F2 Fibrotest – F2 mô bệnh học	0,342	0,001
F3 Fibrotest – F3 mô bệnh học	0,322	0,002
F4 Fibrotest – F4 mô bệnh học	0,411	0,000

Nhận xét: Fibrotest từ F2, F3, F4 có mối tương quan thuận với mô bệnh học với r lần lượt là 0,342; 0,322 và 0,411 đều có ý nghĩa thống kê.

3.4. Mô bệnh học

3.4.1. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 3.21. Đặc điểm mô bệnh học

Giai đoạn theo Metavir	Số lượng	Tần suất (%)
0	12	13,04
1	20	21,74
2	20	21,74
3	17	18,48
4	23	25
Tổng cộng	92	100

Nhận xét: 92 bệnh nhân nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân bị xơ hóa F3, F4 lần lượt là 18,48% và 25%.

3.4.2. Đặc điểm mô bệnh học viêm gan B

Bảng 3.22. Đặc điểm mô bệnh học viêm gan B

Giai đoạn theo Metavir	Số lượng	Tần suất (%)
0	8	13,56
1	15	25,42
2	13	22,03
3	9	15,25
4	14	23,73
Tổng cộng	59	100

Nhận xét: 92 bệnh nhân nghiên cứu có 59 bệnh nhân viêm gan B. Tỷ lệ bệnh nhân bị xơ hóa F3, F4 lần lượt là 15,25% và 23,73%.

3.4.3. Đặc điểm mô bệnh học viêm gan C

Bảng 3.23. Đặc điểm mô bệnh học viêm gan C

Giai đoạn theo Metavir	Số lượng	Tần suất (%)
0	4	12,12
1	5	15,15
2	7	21,21
3	8	24,24
4	9	27,27
Tổng cộng	33	100

Nhận xét: 92 bệnh nhân nghiên cứu có 33 bệnh nhân viêm gan C. Tỷ lệ bệnh nhân bị xơ hóa F3, F4 lần lượt là 24,24% và 27,27%.

3.4.4. Mối tương quan giữa mô bệnh học với cận lâm sàng

Bảng 3.24. Mối tương quan giữa mô bệnh học với cận lâm sàng

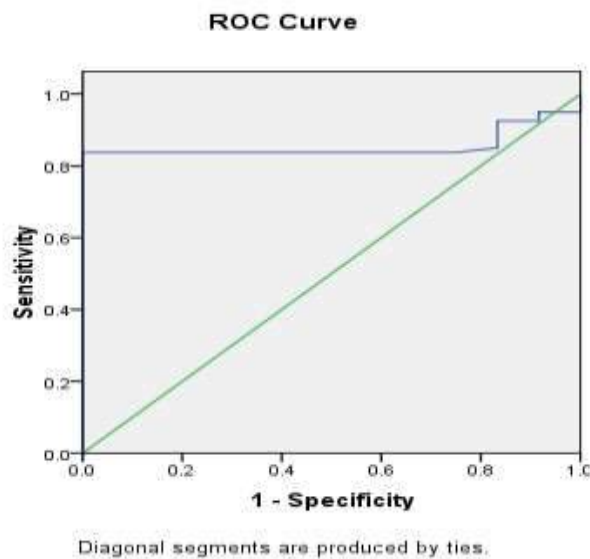
	Mô bệnh học	
	r	p
Prothrombin	-0,323	0,002
Tiểu cầu	-0,456	0,000
INR	0,249	0,017
AST	0,169	0,008
GGT	0,238	0,022
Bilirubin TP	0,3	0,004
Albumin	-0,268	0,010
ALT	0,014	0,003

Nhận xét: mô bệnh học có mối tương quan với Prothrombin, tiểu cầu, INR, GGT, bilirubin TP và albumin với r lần lượt là: -0,323; -0,456; 0,249; 0,238, 0,3 và -0,268 với p có ý nghĩa thống kê.

3.5. Mối liên quan giữa Fibroscan, Fibrotest và mô bệnh học trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan B, C bằng đường cong ROC

3.5.1. Mối liên quan giữa đo độ đàn hồi gan (Fibroscan) với mô bệnh học

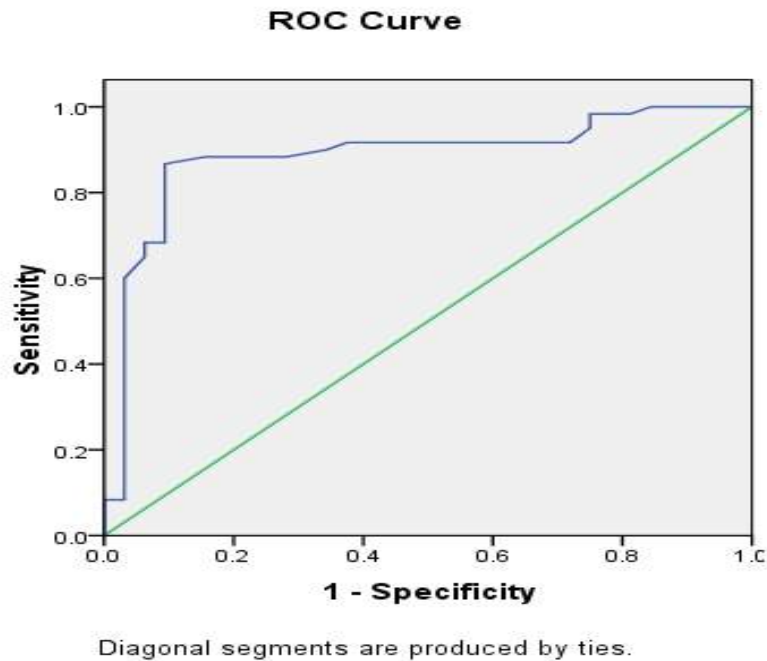
3.5.1.1. Mối liên quan giữa Fibroscan ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của tổn thương mô bệnh học



Biểu đồ 3.2. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của tổn thương mô bệnh học

Nhận xét: ngưỡng chẩn đoán không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ là 8,5 kPa với độ nhạy (Se) 83,8% và độ đặc hiệu (Sp) là 100%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,855. Ngưỡng chẩn đoán xơ hóa gan là có giá trị và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Fibroscan có giá trị chẩn đoán không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ F0, F1 qua mô bệnh học.

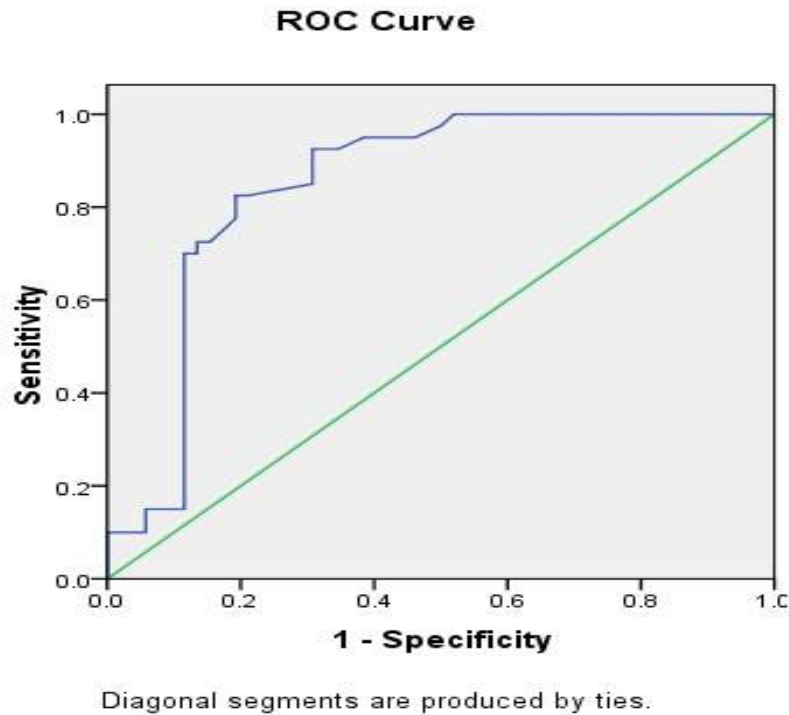
3.5.1.2. Mối liên quan giữa Fibroscan ở giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của tổn thương mô bệnh học



Biểu đồ 3.3. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan ở giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của tổn thương mô bệnh học

Nhận xét: ngưỡng chẩn đoán xơ hóa vừa là 12,5kPa với độ nhạy (Se) 86,7% và độ đặc hiệu (Sp) là 90,6%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,886. Ngưỡng chẩn đoán xơ hóa gan là có giá trị và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Fibroscan có giá trị chẩn đoán xơ hóa vừa F2 qua mô bệnh học.

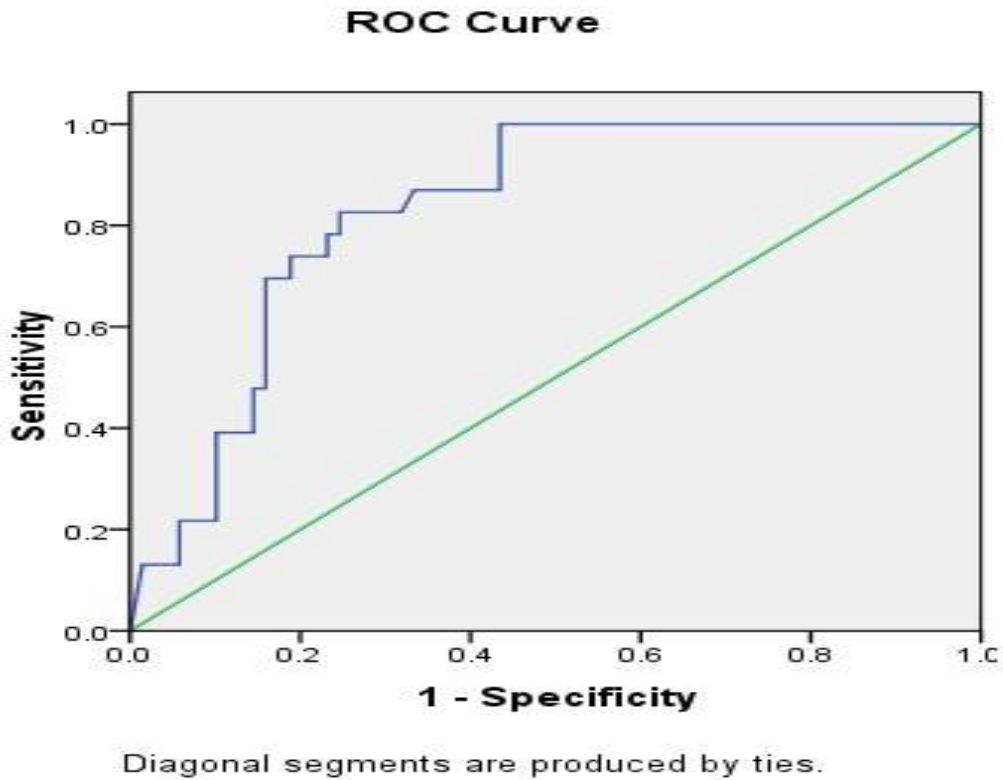
3.5.1.3. Mối liên quan giữa Fibroscan ở giai đoạn xơ hóa nặng so với mức độ F3 của tổn thương mô bệnh học



Biểu đồ 3.4. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan ở giai đoạn xơ hóa nặng với mức độ F3 của tổn thương mô bệnh học

Nhận xét: ngưỡng chẩn đoán xơ hóa gan nặng là 14,45kPa với độ nhạy (Se) 82,5% và độ đặc hiệu (Sp) là 80,8%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,849. Ngưỡng chẩn đoán xơ hóa gan là có giá trị và có ý nghĩa thống kê với $p = 0,042$. Fibroscan có giá trị chẩn đoán xơ hóa gan nặng F3 qua mô bệnh học.

3.5.1.4. Mối liên quan giữa Fibroscan ở giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của tổn thương mô bệnh học

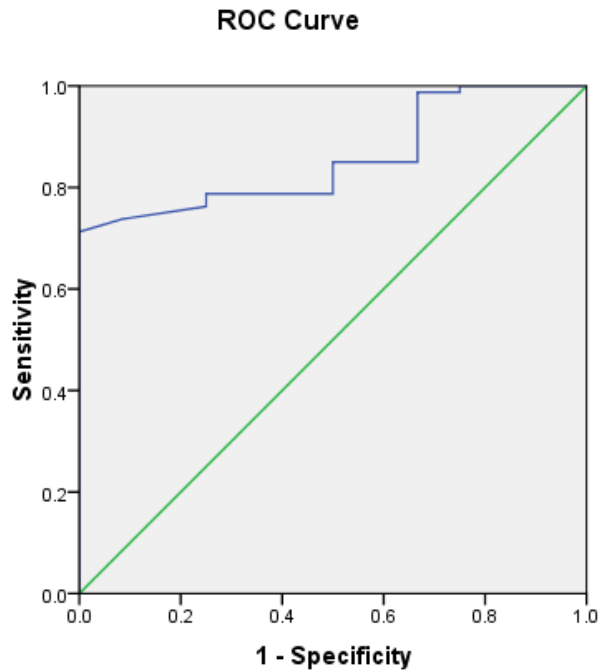


Biểu đồ 3.5. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan ở giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của tổn thương mô bệnh học

Nhận xét: ngưỡng chẩn đoán xơ gan là 16,6 kPa với độ nhạy (Se) 82,5% và độ đặc hiệu (Sp) là 75,4%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,829. Ngưỡng chẩn đoán xơ hóa gan là có giá trị và có ý nghĩa thống kê với $p = 0,042$. Fibroscan có giá trị chẩn đoán xơ gan F4 qua mô bệnh học.

3.5.2. Mối liên quan giữa Fibrotest với mô bệnh học

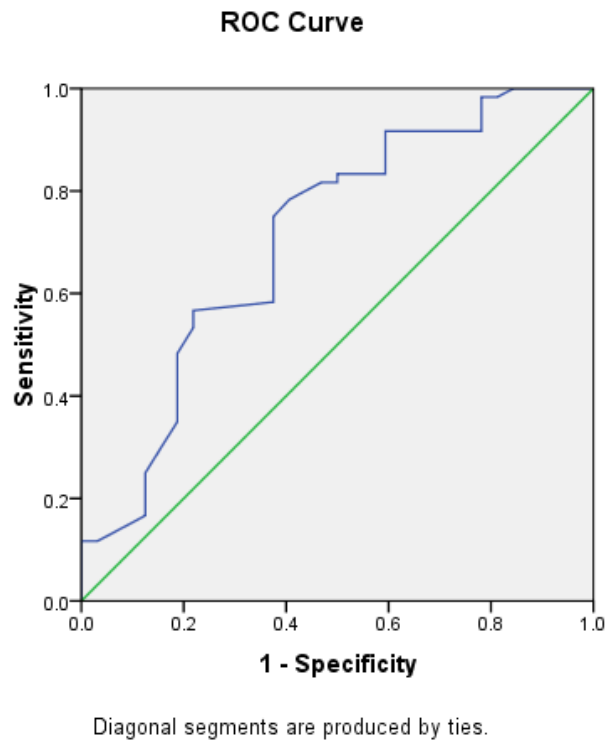
3.5.2.1. Mối liên quan giữa Fibrotest ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của tổn thương mô bệnh học



Biểu đồ 3.6. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibrotest ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của tổn thương mô bệnh học

Nhận xét: ngưỡng chẩn đoán gan không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ là 0,675 với độ nhạy (Se) 71,2% và độ đặc hiệu (Sp) là 100%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,856 với $p < 0,0001$. Fibrotest có giá trị chẩn đoán không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ F0, F1 qua mô bệnh học.

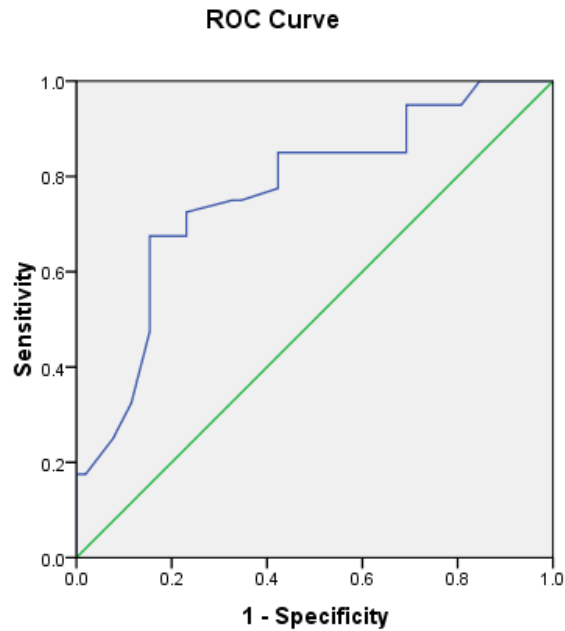
3.5.2.2. *Mối liên quan giữa Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của tổn thương mô bệnh học*



Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của tổn thương mô bệnh học

Nhận xét: ngưỡng chẩn đoán xơ hóa gan vừa là 0,685 với độ nhạy (Se) 78,3% và độ đặc hiệu (Sp) là 59,4%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,709 với $p=0,001$. Fibrotest có giá trị chẩn đoán xơ hóa gan vừa F2 qua mô bệnh học.

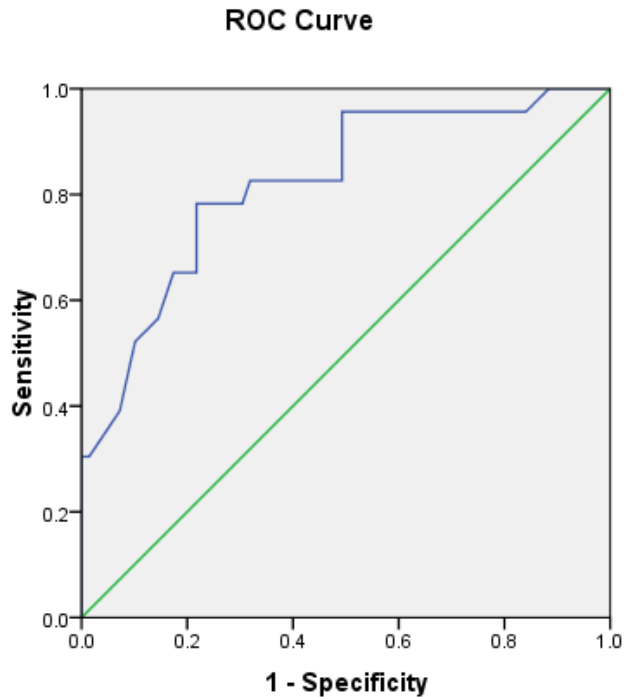
3.5.2.3. Mối liên quan giữa Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa nặng so với mức độ F3 của tổn thương mô bệnh học



Biểu đồ 3.8. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa nặng so với mức độ F3 của tổn thương mô bệnh học

Nhận xét: ngưỡng chẩn đoán xơ hóa gan nặng là 0,86 với độ nhạy (Se) 67,5% và độ đặc hiệu (Sp) là 84,6%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,768 với $p < 0,0001$. Fibrotest có giá trị chẩn đoán xơ hóa gan nặng F3 qua mô bệnh học.

3.5.2.4. *Mối liên quan giữa Fibrotest ở giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của tổn thương mô bệnh học*

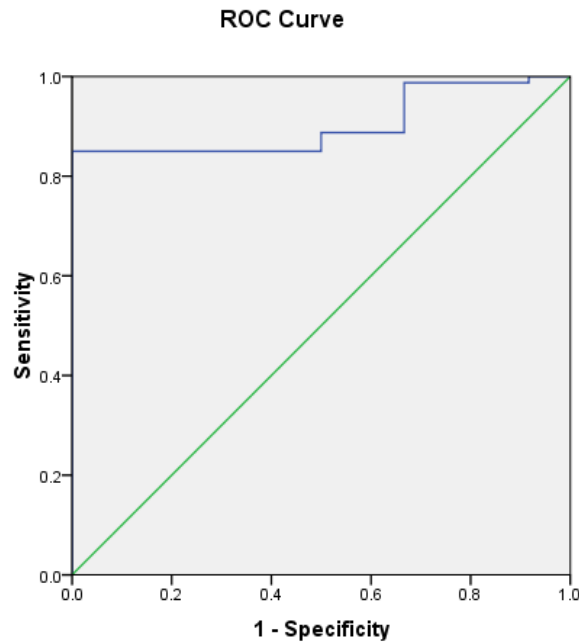


Biểu đồ 3.9. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibrotest ở giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của tổn thương mô bệnh học

Nhận xét: ngưỡng chẩn đoán xơ gan là 0,885 với độ nhạy (Se) 78,3% và độ đặc hiệu (Sp) là 78,3%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,882 với $p < 0,0001$. Fibrotest có giá trị chẩn đoán xơ gan F4 qua mô bệnh học.

3.5.3. Mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest so với mô bệnh học

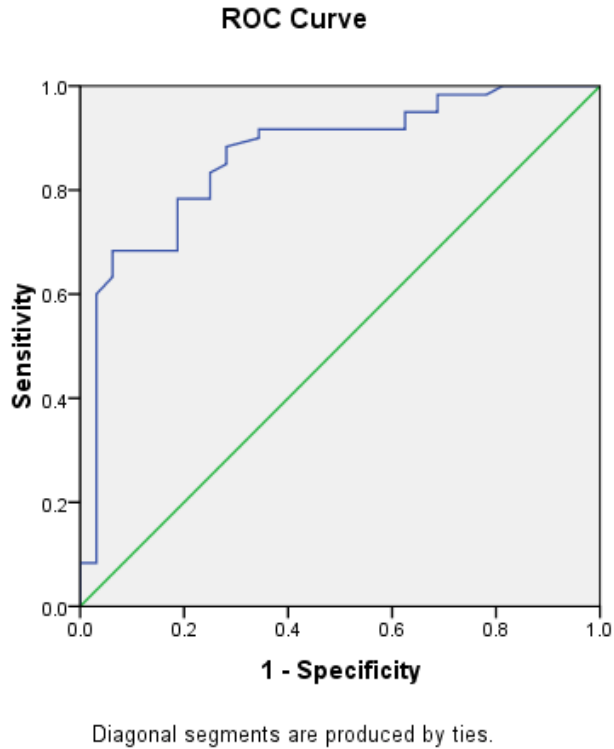
3.5.3.1. Mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của mô bệnh học



Biểu đồ 3.10. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của mô bệnh học

Nhận xét: diện tích dưới đường cong ROC là 0,903 với $p < 0,0001$. Fibroscan và Fibrotest và có giá trị chẩn đoán gan không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với F0, F1 của mô bệnh học.

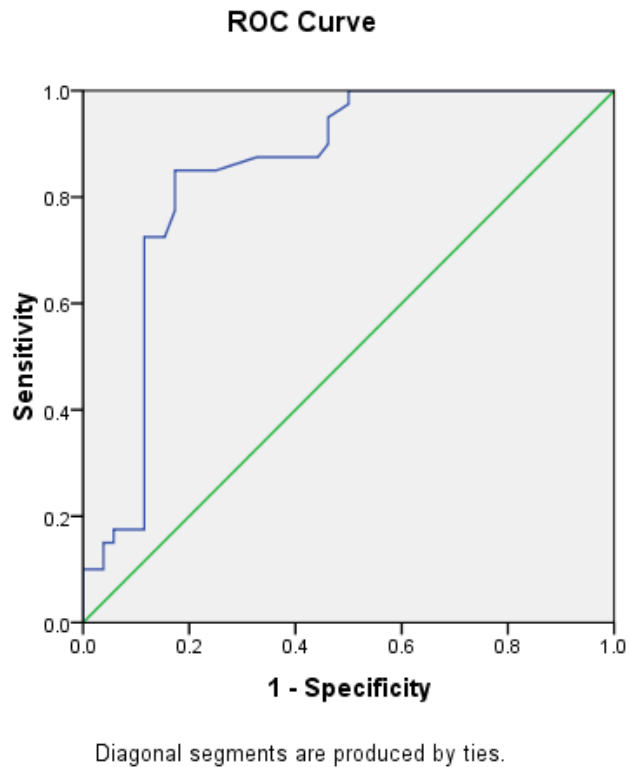
3.5.3.2. Mối liên quan giữa Fibroscan và ở Fibrotest giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của mô bệnh học



Biểu đồ 3.11. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của mô bệnh học

Nhận xét: diện tích dưới đường cong ROC là 0,866 với $p < 0,0001$. Fibroscan và Fibrotest có giá trị chẩn đoán xơ hóa gan vừa F2 so với mô bệnh học.

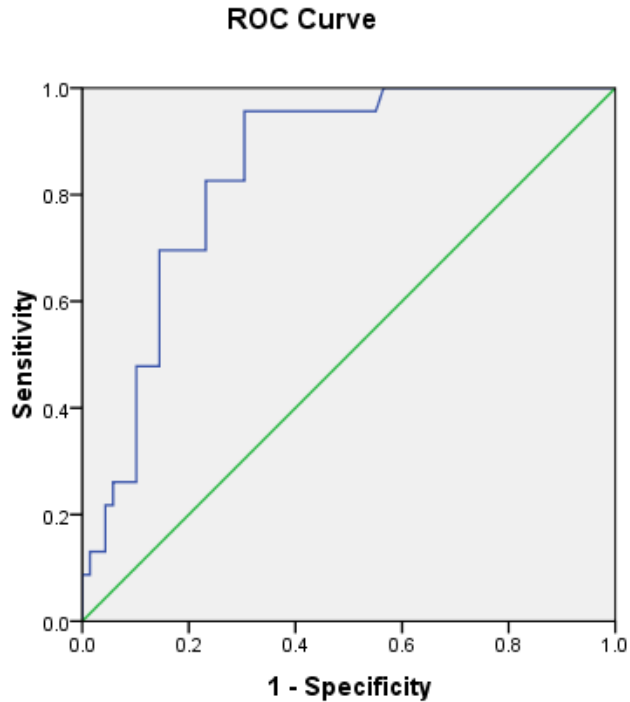
3.5.3.3. Mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa nặng so với mức độ F3 của mô bệnh học



Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa nặng so với mức độ F3 của mô bệnh học

Nhận xét: diện tích dưới đường cong ROC là 0,846 với $p < 0,0001$. Fibroscan và Fibrotest có giá trị chẩn đoán xơ hóa gan nặng F3 so với mô bệnh học.

3.5.3.4. *Mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của mô bệnh học*

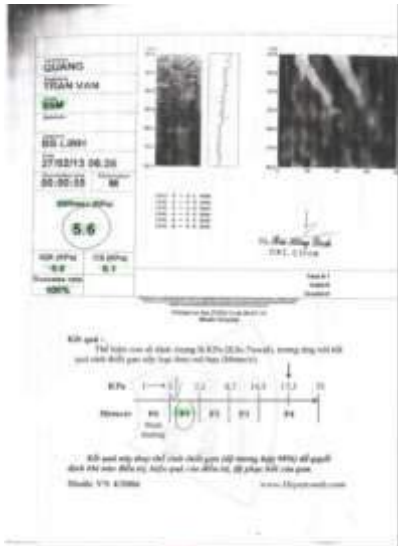
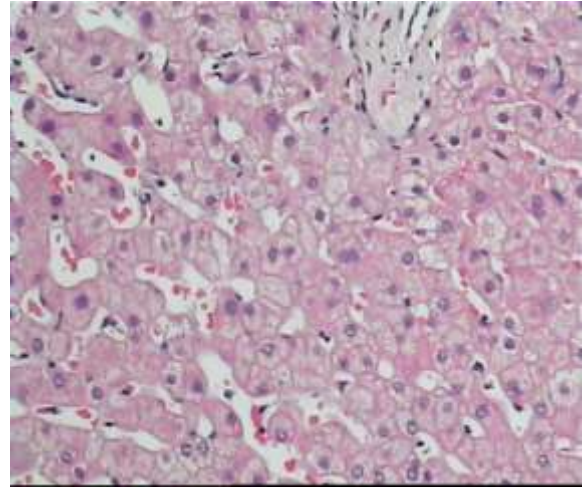
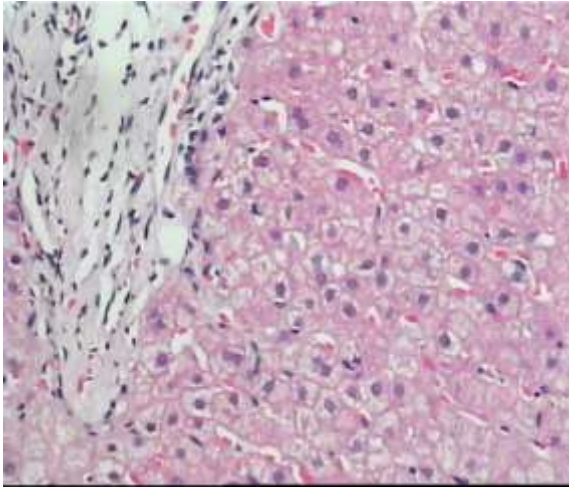


Biểu đồ 3.13. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của mô bệnh học

Nhận xét: diện tích dưới đường cong ROC là 0,845 với $p < 0,0001$. Fibroscan và Fibrotest có giá trị chẩn đoán xơ gan F4 so với mô bệnh học.

3.6. Minh họa vài bệnh án nghiên cứu

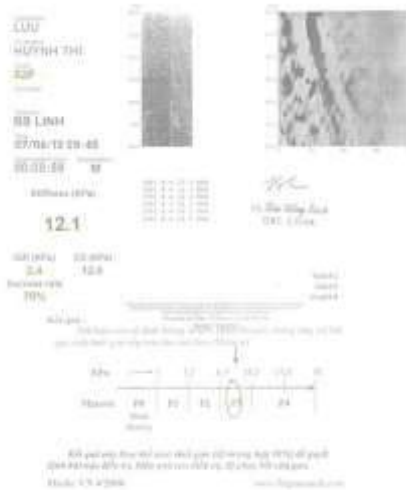
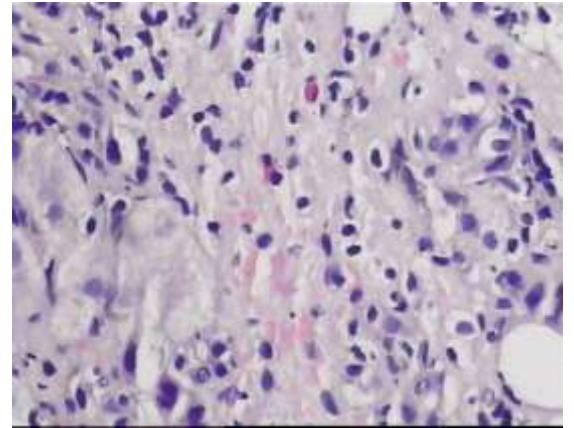
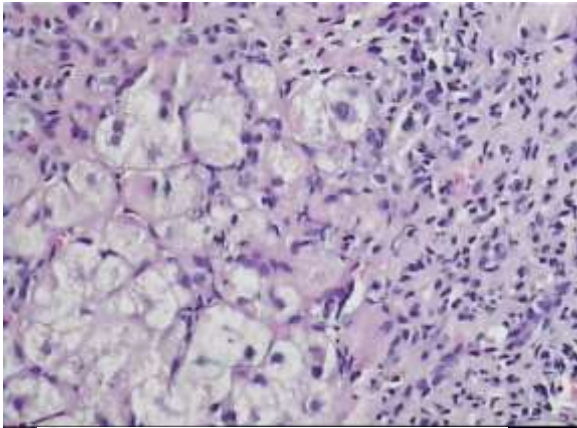
3.6.1. Bệnh án 1



Tên xét nghiệm	Kết quả	Đơn vị	Tham chiếu
Transferrin	115,02	g/L	115 - 154
Albumin	48,72	g/L	40 - 50
Gamma-GT (GGT)	107	U/L	0 - 37
AST	11,70	U/L	0 - 37
ALT	11,6	U/L	0 - 37
APFIB Score	SCORE 0,31 (METAVIR)		
APFIB Score	SCORE 0,30 (kPa)		

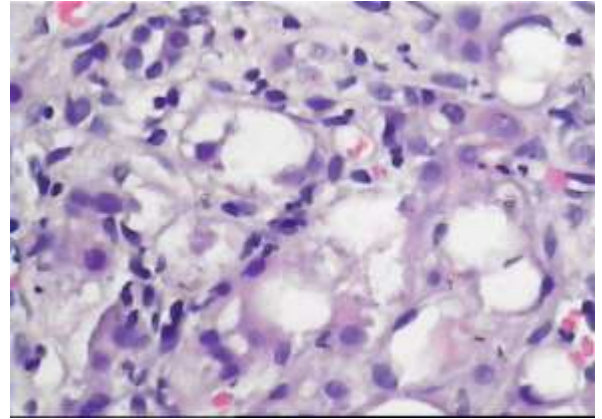
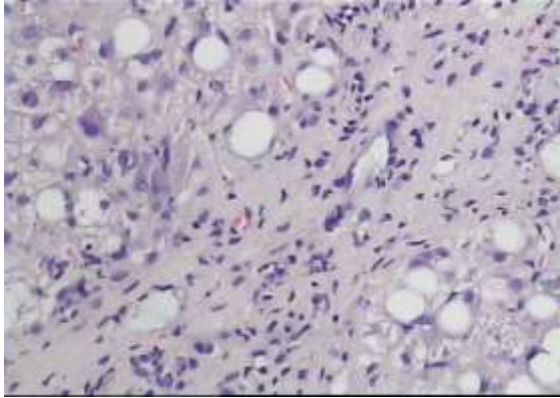
Nhận xét: Bệnh nhân Trần Văn Q 55 tuổi. Chẩn đoán viêm gan mạn tính do virus B. Đã làm giải phẫu bệnh mã số Y9204-2013 được đánh giá mô bệnh học theo phân loại Metavir: hoại tử khoảng cửa PMN = 1; hoại tử trung tiêu thùy LN = 2; điểm hoạt động A = 2; điểm xơ hóa F = 1. Đo độ đàn hồi tương ứng với mô bệnh học F1 = 5,6 kPa. Kết quả Fibrotest tương ứng với mô bệnh học F1 = 0,31.

3.6.3. Bệnh án 3



Nhận xét: bệnh nhân Huỳnh thị L 52 tuổi. Chẩn đoán viêm gan mạn tính do virus C. Đã làm giải phẫu bệnh mã số Y12896-2013 được đánh giá mô bệnh học theo phân loại Metavir: hoại tử khoảng cửa PMN = 2; hoại tử trong tiêu thụ LN = 1; điểm hoạt động A = 2; điểm xơ hóa F = 3. Đo độ đàn hồi tương ứng với mô bệnh học F3 = 12,1 kPa. Kết quả Fibrotest tương ứng với mô bệnh học F3 = 0,58.

3.6.4. Bệnh án 4



Nhận xét: bệnh nhân Nguyễn Mạnh Q 52 tuổi. Chẩn đoán viêm gan mạn tính do virus B. Đã làm giải phẫu bệnh mã số Y12220-2013 được đánh giá mô bệnh học theo phân loại Metavir: hoại tử khoảng cửa PMN = 1; hoại tử trong tiểu thùy LN = 2; điểm hoạt động A = 2; điểm xơ hóa F = 4. Đo độ đàn hồi tương ứng với mô bệnh học F4 = 46,4 kPa. Kết quả Fibrotest tương ứng với mô bệnh học F4 = 0,97.

Chương 4

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này đa số bệnh nhân vào viện điều trị đã có biểu hiện viêm gan trên lâm sàng, xét nghiệm máu, siêu âm, mô bệnh học, Fibroscan và Fibrotest với mức độ tiến triển xơ hóa khác nhau.

4.1. Đặc điểm chung

4.1.1. Đặc điểm về giới tính

Nghiên cứu này được thực hiện tại bệnh viện Đa khoa Hạnh Phúc An Giang và bệnh viện Thống Nhất, khoa Nội Tiêu hóa - Gan mật và phòng khám nội tiêu hóa – gan mật Thành phố Hồ Chí Minh. Sinh thiết gan được làm dưới hướng dẫn của siêu âm thực hiện tại bệnh viện Thống Nhất hay bệnh viện Hạnh Phúc, mẫu sinh thiết được gửi đi làm giải phẫu bệnh tại bộ môn giải phẫu bệnh trường Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Siêu âm định lượng xơ hóa gan Fibroscan và Fibrotest được thực hiện tại Trung Tâm Chẩn Đoán Y khoa Medic Thành phố Hồ Chí Minh. Thời gian thực hiện từ tháng 10 năm 2012 đến tháng 04 năm 2015.

Về sự phân bố giới tính, cho thấy tỷ lệ nam giới mắc bệnh viêm gan mạn chiếm 58,7% và nữ giới mắc bệnh viêm gan mạn chiếm 41,3% [Biểu đồ 3.1]. So với nghiên cứu của Nguyễn Đức Toàn, tỷ lệ phân bố giữa nam và nữ là 76,3% và 23,7% [26], còn theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương, tỷ lệ phân bố giữa nam và nữ là 61,3% và 38,7% [20]. Theo tác giả nước ngoài Zeng X và CS năm 2015 tỷ lệ nam và nữ là 75,6% và 24,4% [99], và theo Gomez-Dominguez E và CS, tỷ lệ nam và nữ là 57% và 43% [60].

Kết quả nghiên cứu của tôi tỷ lệ nam giới mắc bệnh cao hơn nữ giới, so với các tác giả trong và ngoài nước thì trùng khớp với nhau. Tuy nhiên có một số nghiên cứu của một số tác giả khác như: Nguyễn Đức Toàn, Zeng X và CS đã nghiên cứu trên nhiều nguyên nhân gây viêm gan mạn do virus B, virus C và rượu, chính điều này cũng lý giải được rằng tỷ lệ viêm gan mạn tính do

virus B và virus C của nam và nữ có thể như nhau, nhưng riêng về nam, lý do viêm gan mạn tính do nguyên nhân do rượu chiếm tỷ lệ cao, làm gia tăng tỷ lệ nam bị bệnh viêm gan mạn tính gia tăng. Còn tỷ lệ của các tác giả khác: Nguyễn Thị Phương [20] và Gomez Dominguez E [60] thì tỷ lệ nam và nữ gần giống như đề tài của tôi.

4.1.2. Đặc điểm về tuổi

Sự phân bố về tuổi cho thấy tuổi trung bình trong nghiên cứu của tôi là $59,31 \pm 10,94$ [Bảng 3.1]. So với các tác giả trong nước là: Nguyễn Đức Toàn, tuổi trung bình là $49,91 \pm 10,9$ [26], của tác giả Vũ Thị Nhung, tuổi trung bình là $36,9 \pm 10,5$ [19], của Nguyễn Thị Phương [20], tuổi trung bình là $43,9 \pm 12,7$. Theo các tác giả nước ngoài, Zeng X và CS [99], tuổi trung bình là $35,8 \pm 10,9$, còn theo Gomez-Dominguez E và CS, tuổi trung bình là 49 ± 10 [60]. Sự khác biệt của tôi so với các tác giả trong nước và ngoài nước thường viêm gan mạn tính hay xảy ra ở lứa tuổi trung niên, còn sức lao động chiếm tỷ lệ cao. Lứa tuổi trung niên, còn sức lao động bệnh viêm gan mạn tính làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân, người thân trong gia đình và trở thành gánh nặng, cuối cùng làm ảnh hưởng đến phát triển kinh tế của nước nhà. Trong đề tài nghiên cứu của tôi, tỷ lệ viêm gan mạn tính ở người lớn tuổi rất cao so với các tác giả là bởi tôi lấy số liệu và thực hiện đề tài ở bệnh viện Thống Nhất và bệnh viện Hạnh Phúc là nơi phục vụ đối tượng người cao tuổi.

Qua các số liệu của nhiều tác giả trên, chúng ta cũng đúc kết được là lứa tuổi thường gặp nhất là khoảng 40-60 tuổi. Viêm gan mạn tính là bệnh lý nếu được phát hiện và điều trị kịp thời có thể ngăn chặn được sự tiến triển đến xơ hóa gan và cuối cùng là xơ gan.

4.1.3. Đặc điểm tình trạng dinh dưỡng

Về tình trạng dinh dưỡng, có 92 bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn về chỉ số BMI không vượt quá 25, nếu vượt quá không được đưa vào nghiên cứu.

Nghiên cứu của tôi qua [Bảng 3.2] có kết quả tình trạng suy dinh dưỡng 10,87%, bình thường 81,52% và tình trạng béo phì 7,61% (vẫn nằm trong tiêu chí cho phép lựa chọn đối tượng nghiên cứu).

Các công trình nghiên cứu của thế giới như Ismail F.W và CS nghiên cứu năm 2012 với 400 bệnh nhân chia 4 nhóm: nhóm chứng 100 bệnh nhân, nhóm viêm gan do HCV mạn gồm 100 bệnh nhân, nhóm xơ gan còn bù 100 bệnh nhân, nhóm bệnh nhân xơ gan mất bù gồm 100 bệnh nhân. Tác giả kết luận nhóm bệnh nhân xơ gan còn bù tình trạng suy dinh dưỡng là 90%, còn nhóm bệnh nhân xơ gan mất bù tình trạng suy dinh dưỡng là 98%. Tình trạng viêm gan do HCV mạn tiến triển đến xơ gan mất bù thì tình trạng dinh dưỡng từ lúc tốt nhất sẽ tiến triển đến xấu nhất [67]. Điều này cũng lý giải được tình trạng dinh dưỡng là cần thiết cho hoạt động hàng ngày, chế độ nghỉ ngơi hợp lý, tránh ăn những thực phẩm có hại cho gan, làm ảnh hưởng tiến triển viêm gan, đẩy nhanh đến xơ gan.

Chúng ta cũng biết không chỉ có người béo phì mới bị bệnh gan nhiễm mỡ, mà ngay cả khi cơ thể ở trong tình trạng đói lâu ngày, lượng đường trong máu thấp khiến cơ thể phải tăng phân giải mỡ để cung cấp năng lượng cho cơ thể. Khi mỡ phân giải nhiều, lượng acid béo đi vào trong máu nhiều dẫn đến tích tụ mỡ trong gan. Cơ thể thiếu chất, gan yếu và chức năng đào thải chất độc hoạt động kém đi, gây ra hiện tượng rối loạn chuyển hóa mỡ ở gan, mỡ tích trữ trong gan lâu dần gây bệnh gan nhiễm mỡ. Hơn nữa, việc cung cấp chất dinh dưỡng không đều cũng gây thiếu hụt hàm lượng acid amin của protein vận chuyển mỡ, cơ thể không kịp thời di chuyển triglycerid trong tế bào gan, dẫn đến gan nhiễm mỡ. Thiếu dinh dưỡng không chỉ làm thiếu hụt lượng đường, protein mà còn thiếu các chất dinh dưỡng khác như các loại vitamin, muối vô cơ. Vitamin và các loại muối vô cơ đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa chất béo, thiếu hụt các chất này cũng gây ra tình

trạng gan nhiễm mỡ. Bệnh viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu cũng là một trong những nguyên nhân gây nên tình trạng viêm gan mạn.

Trong nghiên cứu những bệnh nhân viêm gan thì vấn đề tình trạng dinh dưỡng cũng góp phần quan trọng. Nghiên cứu này ở biểu đồ 3.2 có 92 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn thì suy dinh dưỡng có 10 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 10,87, thừa cân là 6 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 6,52% và tình trạng dinh dưỡng bình thường là 76 bệnh nhân chiếm tỷ lệ là 82,61% [Bảng 3.2]. Như vậy, người bệnh cần có chế độ ăn uống khoa học và phù hợp sao cho khẩu phần ăn hàng ngày cung cấp đầy đủ các chất dinh dưỡng cần thiết giúp duy trì các hoạt động hàng ngày, đồng thời hạn chế những thực phẩm có hại cho gan, tăng thêm gánh nặng cho gan. Bên cạnh đó, cũng nên xây dựng cho bản thân kế hoạch sinh hoạt, ngủ nghỉ điều độ kết hợp tập luyện thể thao thường xuyên giúp tăng cường hệ miễn dịch đẩy lùi bệnh tật như viêm gan do virus B và C.

4.1.4. Tiền sử

Bệnh nhân viêm gan mạn tính do nhiều nguyên nhân: viêm gan do HBV, viêm gan do HCV, viêm gan do rượu và viêm gan do nguyên nhân khác. Trong nghiên cứu của tôi, tỷ lệ viêm gan do HBV là 64,13%, viêm gan do HCV là 35,87% [Bảng 3.3]. Nghiên cứu của một số tác giả trong nước như Nguyễn Thị Phương, tỷ lệ viêm gan do HBV là 29%, HCV là 19,4%, do nguyên nhân khác là 51,6% [20]. Còn tác giả Trần Bảo Nghi, viêm gan do HBV là 28,26%, viêm gan do HCV là 30,43%, viêm gan do rượu là 6,52% [17]. Theo các tác giả nước ngoài, Gomez-Dominguez E. và CS nghiên cứu trên 103 bệnh nhân thì viêm gan mạn tính do HCV 66%; viêm gan do HBV là 18%; viêm gan do rượu là 3% [60]. Theo Foucher J. và CS (2006) nghiên cứu trên 711 bệnh nhân, viêm gan mạn tính do HCV chiếm 55,97%; viêm gan mạn tính do HBV 6,04%, viêm gan do rượu 12,51% [56]. Các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đều nói lên tình trạng nguyên nhân viêm gan chính là do virus và phần còn lại là do nguyên nhân khác, trong đó có rượu.

Trong nghiên cứu của tôi, tỷ lệ viêm gan do HBV là 64,13%, còn HCV là 35,87% [Bảng 3.3]. So với nghiên cứu của các tác giả khác như Nguyễn Thị Phương thì viêm gan do HBV cao hơn HCV [20]. Điều này có ý nghĩa khả năng tiến triển đến viêm gan B mạn sau khi nhiễm virus viêm gan B thay đổi theo lứa tuổi. Trẻ nhiễm virus viêm gan B sau đẻ thường không có biểu hiện triệu chứng nhưng 90-95% sẽ trở thành người mang virus mạn tính. Trẻ lớn và những người lớn khi nhiễm virus viêm gan B lại thường có biểu hiện lâm sàng rõ rệt của viêm gan cấp nhưng nguy cơ thành mạn chỉ khoảng 10%. Tuy vậy, viêm gan B mạn có thể xuất hiện ở bệnh nhân chưa có viêm gan B cấp. Mức độ của viêm gan B mạn rất khác nhau từ nhẹ đến nặng. Đánh giá mức độ của viêm gan B mạn người ta cũng căn cứ vào mô bệnh học, nhưng quan trọng hơn là dựa vào mức độ nhân lên của virus viêm gan B. Trong giai đoạn nhân lên mạnh của HBV: HBeAg (+), HBV-DNA(+), HbcAg (+) trong tế bào gan, thì mức độ nặng hơn. Ngược lại trong giai đoạn không nhân lên của HBV: HBeAg (+), antiHBe (+), HbcAg (+) trong tế bào gan thì viêm gan B mạn nhẹ hoặc chỉ là mang HBV không triệu chứng. Tiến triển nhiễm HBV mạn, đặc biệt là mắc từ khi sinh sẽ tăng nguy cơ dẫn đến ung thư tế bào gan. Viêm gan B mạn hoạt động thì nhiều khả năng tiến triển đến xơ gan và ung thư tế bào gan.

Nghiên cứu của tôi có 33/92 bệnh nhân viêm gan mạn tính do HCV chiếm tỷ lệ 35,87%. Số liệu này chưa nói được nhiều về tỷ lệ viêm gan mạn tính do HCV. Tuy nhiên, tỷ lệ của tôi cao hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương chiếm tỷ lệ 19,4% [20] . Khi mắc bệnh, virus viêm gan C đi từ máu đến gan và sinh sôi ở đó. Cùng lúc đó, cơ thể bạn bắt đầu chống lại nhiễm trùng. Viêm gan C được xem là “một bệnh thầm lặng”, chỉ khoảng 1/3 người mắc bệnh có biểu hiện triệu chứng và những triệu chứng này thường nhẹ nên bạn có thể không hề biết là mình đã mắc bệnh. Khoảng thời gian ngắn (thường là 6 tháng) sau khi nhiễm bệnh thường được gọi là giai đoạn

cấp của bệnh. Bệnh nhân bị viêm gan C cấp hiếm khi có biểu hiện triệu chứng. Đó là lý do tại sao viêm gan C thường được gọi là “yên lặng”. Điều này không có nghĩa là tổn thương gan không xảy ra. Trong thời gian này, một số bệnh nhân (khoảng 15-30%) có khả năng tự vượt qua (“diệt sạch”) virus mà không cần điều trị. Dấu hiệu duy nhất cho thấy họ đã mắc bệnh là sự hiện diện của kháng thể chống siêu vi C trong máu. Tìm thấy kháng thể này không có nghĩa là bạn đang mắc bệnh mà chỉ là dấu hiệu cho thấy bạn đã mắc bệnh ở một thời điểm nào đó. Một xét nghiệm PCR trong máu mới biết được bạn đang mang virus trong người hay không. Điều đáng tiếc là hầu hết bệnh nhân đều không tự diệt sạch được virus trong giai đoạn cấp (có thể xem xét khả năng điều trị nếu tìm thấy virus trong giai đoạn cấp) sau đó bệnh tiến triển chuyển sang giai đoạn mạn tính.

4.1.5. Đặc điểm lâm sàng

Các bệnh nhân ở nghiên cứu này cho thấy những biểu hiện triệu chứng khiến họ nhập viện như mệt mỏi và chán ăn đều ở mức cao 97,83%, rối loạn tiêu hóa là 81,52% và sau cùng là nặng vùng gan 27,17% [Bảng 3.4]. Kết quả này cho thấy ba triệu chứng cơ năng thường gặp ở đối tượng được chọn lựa đưa vào mẫu nghiên cứu là rối loạn tiêu hóa và mệt mỏi phù hợp với y văn bệnh học viêm gan [22], [28]. Nghiên cứu của tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Đức Toàn: mệt mỏi 84,2%, chán ăn 76,3%, nặng vùng gan 34,2% [26]. Còn Nguyễn Thị Phương: mệt mỏi 83,9%, chán ăn 80,6%, đau vùng gan 51,6% [20], Trần Bảo Nghi: mệt mỏi, chán ăn: 81,52%, đau hạ sườn phải 29,34%, đầy bụng, khó tiêu: 73,91% [17]. Đây là triệu chứng thường gặp, nhưng không đặc hiệu cho viêm gan mạn tính. Khi có bệnh gan mạn tính trong người, enzyme men gan tăng thì bệnh nhân có cảm giác mệt mỏi, chán ăn, ăn không ngon miệng. Tuy nhiên, không phải tất cả bệnh nhân viêm gan mạn tính đều có triệu chứng này, mà có khi bệnh nhân có triệu chứng hoàng đản, trong nghiên cứu của tôi là 43,48% [Bảng 3.5], khi viêm gan

mạn tiến triển, chức năng gan giảm, khả năng chuyển hóa các chất tại gan giảm, tế bào gan bị phá hủy sẽ gia tăng bilirubin máu và thể hiện hội chứng hoàng đản, như nghiên cứu của Nguyễn Đức Toàn, có triệu chứng hoàng đản chiếm 39,5% [26], còn Nguyễn Thị Phương là 45,2% [20], tỷ lệ như nghiên cứu của tôi.

Triệu chứng lách to, lách là nơi sản xuất tế bào máu trong thời kỳ bào thai, là cơ sở tàng trữ những tế bào máu, chỉ cho ra ngoại biên khi cần thiết. Nó tiêu hủy tế bào máu đã già cỗi, đặc biệt là hồng cầu; sản xuất thực bào và miễn dịch, tạo ra kháng thể để chống đỡ nhiễm khuẩn. Lách to là tính chất chủ yếu trong xơ gan có biến chứng tăng áp cửa. Lách to rất khó xác định trên lâm sàng vì lách to có thể không phát triển xuống dưới mà ra phía sau. Vì vậy, chẩn đoán lách to chủ yếu dựa vào siêu âm bụng hay chụp cắt lớp ổ bụng. Khi khảo sát lách to về thăm khám lâm sàng trong nghiên cứu của tôi là 13,04% [Bảng 3.5]. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Văn Khiên và CS là 36,5% [14]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Trần Bảo Nghi thì tỷ lệ lách to trong bệnh lý nhu mô gan mạn chỉ 15,21% [17], tương đương với nghiên cứu của tôi. Như vậy, nguyên nhân gây lách to trong nghiên cứu này là do tình trạng tăng áp lực trong hệ thống cửa, gây ứ máu ở lách, lâu ngày bị xơ, cứng lách và lách to không hồi phục.

Trong nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên và CS (2011) , các triệu chứng sao mạch và lòng bàn tay son xuất hiện lần lượt là 33,3% và 20,8% [24]. Và các triệu chứng này cũng có sự khác biệt giữa hai nhóm có hoặc không có xơ gan. Tuy nhiên, nghiên cứu của tôi, tỷ lệ sao mạch và lòng bàn tay son lần lượt là 8,7% và 17,39%. Điều này có sự khác biệt với nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên và CS (2011).

4.1.6. Đặc điểm cận lâm sàng

4.1.6.1. Đặc điểm xét nghiệm huyết học – đông máu

Kết quả cho thấy giá trị trung bình của tiểu cầu là $149 \pm 82,7$ và prothrombin giá trị trung bình là $90,3 \pm 11,2$ [Bảng 3.6]. Kết quả nghiên cứu của tôi, giá trị không giảm quá mức bởi vì ngay từ đầu tiêu chuẩn chọn bệnh đưa vào sinh thiết gan có quy định tiểu cầu không dưới 60 K/UL và prothrombin không dưới 60%. Nếu dưới mức quy định này không chỉ định sinh thiết gan.

Viêm gan mạn tính lâu ngày tiến triển càng ngày càng nặng, từ viêm gan xơ hóa đến xơ gan. Tình trạng xơ hóa gan càng tăng dần thì tỷ lệ của tiểu cầu và prothrombin càng giảm. Trong đề tài nghiên cứu của tôi, tỷ lệ giảm tiểu cầu và prothrombin giảm dưới mức bình thường so với tác giả Nguyễn Đức Toàn số lượng tiểu cầu trung bình $201,20 \pm 75,51$ và prothrombin là $90,36 \pm 18,62$; của Nguyễn Thị Phương số lượng tiểu cầu trung bình là $231,87 \pm 105,60$; prothrombin là $83,75 \pm 20,71$. Theo tác giả Gomez-Dominguez E và CS số lượng tiểu cầu trung bình và prothrombin lần lượt là 206 ± 56 và 94 ± 11 . Số lượng tiểu cầu trong đề tài nghiên cứu của tôi thấp hơn so với các tác giả trong và ngoài nước, điều này cũng nói lên được tình trạng viêm gan mạn tính ngày càng nặng diễn tiến đến xơ hóa.

Trong xơ gan giảm tiểu cầu phụ thuộc vào nhiều yếu tố trong đó quan trọng nhất là do hiện tượng tăng phá hủy và tập trung tiểu cầu trong lách do cường lách. Xơ gan làm giảm sản xuất thrombopoietin là yếu tố kích thích sản xuất tiểu cầu ở tủy xương, người ta nhận thấy số lượng tiểu cầu tăng lên sau khi ghép gan. Một số lượng nhỏ tiểu cầu giảm do kháng thể miễn dịch (IgM và IgG) gắn trên bề mặt tiểu cầu. Ngoài ra giảm tiểu cầu còn do rượu, thiếu axit folic, viêm gan do virus. Nguyên nhân giảm tiểu cầu ở bệnh nhân xơ gan có rất nhiều trong đó các tác giả thường đề cập đến nguyên nhân do có một lượng lớn tiểu cầu tập trung ở lách và hệ thống tĩnh mạch cửa, do tủy giảm sản xuất thrombopoietin. Chính vì vậy, tiểu cầu giảm là một trong những yếu tố dự đoán giãn tĩnh mạch thực quản. Theo nghiên cứu của Mã Phước Nguyên

và CS (2011), cho thấy ngưỡng giá trị tiên đoán số lượng tiểu cầu trên đường kính lách là 1025 gây ra tình trạng giãn tĩnh mạch thực quản, có độ nhạy 95%; độ đặc hiệu 63% [18]. Nghiên cứu của Vũ Thị Thu Trang và CS (2011), cho thấy ở bệnh nhân viêm gan mạn do rượu kết quả xét nghiệm huyết học cho thấy: số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrit giảm ở hầu hết các trường hợp, tỷ lệ và mức độ thiếu máu tăng dần theo mức độ nặng của xơ gan và mức độ giảm tiểu cầu cũng tăng theo [30]. Nghiên cứu của Trần Ngọc Ánh (2012) trên 59 bệnh nhân viêm gan mạn có sinh thiết, kết luận tiểu cầu, APRI và FIB4 là những chỉ số máu dựa trên xét nghiệm thường quy có độ tin cậy với diện tích dưới đường cong ROC $>0,7$ trong đó đánh giá xơ hóa có ý nghĩa và xơ gan [4].

Gan có chức năng tổng hợp nhiều protein quan trọng trong quá trình đông máu, cầm máu và tiêu sợi huyết (những yếu tố đông máu: α_1 anti-plasmin, anti-thrombin, heparin cofactor II, kininogen trọng lượng phân tử cao, prekallikerin, protein), thời gian prothrombin /IRN kéo dài có thể do chức năng tổng hợp các yếu tố đông máu bị suy giảm hoặc do thiếu vitamin K do suy chức năng gan. Do vậy, xét nghiệm chức năng đông cầm máu ở bệnh nhân viêm gan mạn tính đóng vai trò rất quan trọng.

4.1.6.2. Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa

Các enzym liên qua đến gan như AST, ALT là các chỉ số đo lường tình trạng cân bằng nội mô của gan. Hai enzym AST và ALT trong huyết thanh phản ánh nồng độ enzym nội bào gan bị rò rỉ vào hệ thống tuần hoàn, đây là dấu hiệu của tổn thương tế bào gan. Theo nghiên cứu Hassan M và CS năm 2003 [63] về sự thay đổi của các enzym này trên bệnh nhân viêm gan virus, viêm gan do rượu và xơ gan ghi nhận giá trị trung bình của AST tăng cao 12 lần trong viêm gan do virus; 12,6 lần trong bệnh gan do rượu và 4,7 lần trong xơ gan; còn giá trị trung bình của ALT cao gấp 23 lần trong viêm gan virus; 7,11 lần trong bệnh gan do rượu và 4,5 lần trong xơ gan. Mức độ tăng AST,

ALT tùy thuộc và nguyên nhân và tiến triển của bệnh. Trong nguyên nhân do rượu, AST thường tăng cao hơn ALT và tỉ lệ $AST/ALT > 1$, còn trong bệnh gan do virus chỉ số này thường ≤ 1 [8]. Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận chỉ số AST có trị số trung bình $83,86 \pm 74,87$ và ALT có trị số trung bình là $56,12 \pm 81,92$ [Bảng 3.7]. Theo tác giả trong nước Nguyễn Thị Phương, trị số trung bình AST là $77,35 \pm 25,92$; ALT là $82,35 \pm 29,8$. Còn nghiên cứu của tác giả Trần Bảo Nghi AST là $72,17 \pm 53,96$ và ALT là $55,24 \pm 38,52$.

Theo tác giả nước ngoài Gomez-Dominguez E và CS [60], trị số AST là 58 ± 47 ; ALT là 86 ± 80 . Theo Foucher J và CS, AST là $59,5 \pm 86,1$; ALT là $79,2 \pm 108,3$ thì tất cả đều có giá trị tương tự là sự gia tăng các chỉ số cao hơn giá trị trung bình nhiều lần và có độ lệch chuẩn cao là bệnh nhân có hai đợt tiến triển của bệnh viêm gan mạn tính.

- Bilirubin huyết thanh cũng là một yếu tố quan trọng trong tiên lượng bệnh nhân xơ gan mất bù. Người ta nhận thấy rằng, trong xơ gan tiến triển, men glucoronyl liên hợp và khả năng thải trừ bilirubin liên hợp của gan bị suy giảm rõ và vàng da xuất hiện. Chính vì vậy, bilirubin huyết thanh có độ nhạy thấp trong phát hiện tổn thương gan, và vẫn nằm trong giới hạn bình thường ở bệnh nhân xơ gan còn bù nhưng lại là một yếu tố tiên lượng tốt trên bệnh nhân xơ gan mất bù. Trong nghiên cứu này ghi nhận bilirubin toàn phần $48,60 \pm 107,51$ [Bảng 3.7]. Nghiên cứu của Mã Phước Nguyên và CS (2011) cũng cho thấy bilirubin là một trong những yếu tố dự đoán tử vong có ý nghĩa ở bệnh nhân xơ gan.

- Protein có vai trò quan trọng trong việc xây dựng nên tất cả các tế bào và mô. Protein rất quan trọng cho sự tăng trưởng cơ thể, phát triển, và bảo vệ sức khỏe. Chúng là một thành phần cấu trúc của hầu hết các bộ phận của cơ thể, nó cũng là các enzyme và hormone có chức năng điều hoà hoạt động của cơ thể. Xét nghiệm này đo lượng tổng số các loại Protein ở huyết tương trong máu. Có hai loại protein chính là albumin, globulin được tìm thấy trong máu.

Albumin là loại protein chứa nhiều acid amin, có phân tử lượng nhỏ, vai trò chính của nó là giữ cho chất lỏng (nước) không rò rỉ ra khỏi mạch máu thông qua áp suất thẩm thấu. Globulin là loại protein bao gồm các enzym, kháng thể, và hơn 500 các protein khác. Tỷ lệ Albumin/ Globulin (tỷ lệ A / G) được tính toán từ các giá trị thu được bằng cách đo lường trực tiếp của protein toàn phần và albumin. Tỉ số đại diện cho số lượng tương đối của các albumin và globulin. Những người bị bệnh gan như xơ gan thường có albumin giảm. Nguyên nhân là do gan là nơi tổng hợp chính protein nên khi gan bị tổn thương, chức năng gan suy giảm nên dinh dưỡng protein không đủ hoặc sự hấp thụ không tốt dẫn đến sự tổng hợp albumin kém.

Kết quả xét nghiệm trong nghiên cứu này: albumin có giá trị trung bình $33,3 \pm 7,21$ [Bảng 3.7]. Theo tác giả Nguyễn Đức Toàn, albumin huyết thanh là $37,09 \pm 5,74$. Theo nghiên cứu của Foucher J và CS, albumin có giá trị trung bình là $38,5 \pm 5,6$ thì khi viêm gan mạn tính giai đoạn xơ hóa hay xơ gan thì nồng độ albumin máu sẽ giảm [56]. Điều này phù hợp, cho thấy việc giảm albumin máu trên bệnh nhân xơ gan có liên quan đến việc xuất hiện các biến chứng của xơ gan giai đoạn cuối như cổ trướng, nhiễm trùng dịch báng, hội chứng gan thận, hạ natri máu. Xơ gan càng nặng thì mức độ giảm albumin máu càng tăng hay nói cách khác rằng nồng độ albumin sẽ phản ánh trực tiếp chức năng gan.

4.1.6.3. Đặc điểm của xét nghiệm miễn dịch

Bệnh viêm gan do virus B và virus C thường được coi là một căn bệnh thầm lặng bởi vì nhiều bệnh nhân có mang virus nhưng không có triệu chứng và không cảm thấy bệnh, đa số bệnh nhân bị nhiễm virus mạn tính thường chỉ có triệu chứng ở giai đoạn nặng. Đôi khi triệu chứng cũng rất mơ hồ làm cho người bệnh thường lầm tưởng với các rối loạn tiêu hoá do đó phần lớn bệnh nhân đến gặp thầy thuốc với lý do về tiêu hoá. Trường hợp người bệnh bị viêm gan virus B cũng có thể bị lây nhiễm viêm gan virus C và ngược lại. Hiệp hội nghiên cứu gan của châu Âu cảnh báo: hiện tại có khoảng 350 – 400

triệu người nhiễm virus viêm gan B, và khoảng hơn 200 triệu người nhiễm virus viêm gan C [53], [54].

Điều đáng lo ngại là phần lớn những người đang bị nhiễm virus B và virus C mạn tính nhưng vẫn chưa biết mình bị bệnh, tại Việt Nam được coi là một vùng dịch tễ lưu hành cao bệnh viêm gan virus B và C. Viêm gan virus B và C nếu không được phát hiện và điều trị sớm sẽ gây ra mạn tính có thể dẫn đến xơ gan và ung thư gan đe dọa đến tính mạng, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và có nguy cơ tử vong cao vì vậy việc phát hiện sớm và điều trị kịp thời đúng cách là việc làm rất cần thiết để ngăn ngừa các biến chứng xảy ra.

Xét nghiệm dùng để tầm soát tình trạng nhiễm virus là anti HCV là vấn đề cấp thiết, bởi vì phần lớn nhiễm virus viêm gan C là bị bệnh mạn tính. Người bị nhiễm HCV đóng vai trò như một hồ chứa truyền bệnh cho người khác và có nguy cơ mắc bệnh gan mạn tính, xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma: HCC). Người ta ước tính rằng HCV chiếm 27% xơ gan và 25% HCC trên toàn thế giới. Nhiễm HCV có thể đã được lưu hành ở nhiều quần thể trong nhiều thế kỷ. Tuy nhiên, đợt tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do HCV hiện nay đang là một kết quả của sự gia tăng chưa từng thấy về sự lây lan của HCV trong thế kỷ 20. Đây là một loại kháng thể do cơ thể tạo ra để phản ứng lại với một vài thành phần cấu tạo của virus. Khi anti HCV dương tính thì không có nghĩa là cơ thể đã tạo được yếu tố bảo vệ chống lại bệnh này mà chỉ chứng tỏ rằng bệnh nhân đã hoặc đang bị nhiễm virus C. Nói một cách khác, bệnh nhân không được "miễn dịch" với bệnh khi có anti HCV dương tính. Cần lưu ý rằng trong một số trường hợp, lúc đầu anti HCV âm tính nhưng sau 1-2 tháng thử lại thì thấy dương tính. Đó là do anti HCV thường xuất hiện muộn sau khi bị nhiễm virus C. Tìm kháng nguyên bề mặt của virus B tức là HBsAg. Chất này nằm trên lớp vỏ bọc ngoài của virus. HBsAg thường xuất hiện khoảng 2 – 6 tuần sau khi cơ thể bị nhiễm virus B

và biến mất sau 6 tháng. Nếu sau 6 tháng mà HBsAg vẫn còn dương tính thì đó là dấu hiệu cho thấy tình trạng nhiễm virus B đã chuyển sang mạn tính.

Kết quả xét nghiệm máu tìm nguyên nhân của viêm gan mạn, tỷ lệ bệnh nhân xét nghiệm HBsAg dương tính là 64,13% và anti-HCV dương tính 35,87% [Bảng 3.8]. So với nghiên cứu của Trần Bảo Nghi (2016) với nhiễm viêm gan virus B là 28,6%; viêm gan virus C là 30,43%, nghiện rượu với 6,52% [17]. Theo tác giả Domez-Dominguez E và CS (2006) nghiên cứu trên 103 bệnh nhân thì viêm gan mạn tính do HCV 66%; viêm gan do HBV là 18%; viêm gan do rượu là 3% [60]. Theo Foucher J và CS (2006) nghiên cứu trên 711 bệnh nhân, viêm gan mạn tính do HCV chiếm 55,97%; viêm gan mạn tính do HBV 6,04%, viêm gan do rượu 12,51%. Như vậy, kết quả của nghiên cứu của tôi không phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Tỷ lệ viêm gan virus B trong nghiên cứu của tôi cao hơn viêm gan virus C, so với các tác giả khác, điều này có thể giải thích do đặc tính của từng vùng miền, từng địa phương có những đặc tính văn hóa và lối sống khác nhau, chế độ ăn uống khác nhau nên nguyên nhân có thể là viêm gan mạn tính do HCV đứng hàng đầu hay nguyên nhân có thể là viêm gan mạn tính do HBV đứng hàng đầu.

4.1.6.4. Đặc điểm kết quả siêu âm

Siêu âm bụng là một phương pháp khảo sát hình ảnh học, bằng cách sử dụng phương pháp siêu âm đánh giá nhu mô gan, tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Siêu âm là một khảo sát y học không xâm lấn (không gây chảy máu) và không đau. Trường hợp bệnh lý về chủ mô gan, siêu âm gan hoặc soi ổ bụng thấy nhu mô gan không đồng nhất, mặt gan mất tính nhẵn bóng, mấp mô, u cục, màu sắc thay đổi từ đỏ nhạt đến vàng nhạt, đánh giá tình trạng lách to. Trường hợp xơ gan, gan có kích thước nhỏ, bờ không đều, cấu trúc tăng âm. Tĩnh mạch gan và tĩnh mạch cửa ngoằn ngoèo do các nốt xơ kéo,

đầy. Tĩnh mạch cửa ở các thùy kích thước bình thường hoặc nhỏ, tăng âm mạnh, có thể có huyết khối.

Trong 92 bệnh nhân tham gia nghiên cứu này, kết quả siêu âm tỷ lệ có nhu mô gan thô là 80,43%; nhu mô gan thô và bờ đều là 23,91%; nhu mô gan thô, bờ đều và lách to là 3,26%; nhu mô gan thô, bờ đều và lách không to là 20,65%; nhu mô gan thô và bờ không đều là 56,52%; nhu mô gan thô, bờ không đều và lách to là 28,26%; nhu mô gan thô, bờ không đều và lách không to là 28,26%; Nhu mô gan không thô là 19,57% [Bảng 3.9].

Theo nghiên cứu của tác giả Trần Bảo Nghi, cấu trúc nhu mô gan thô 38,04%; gan thô và bờ gan không đều 26,09%; gan thô, bờ gan không đều và lách to là 15,22% [17].

Theo tác giả Shaista Avà CS [91], đánh giá của siêu âm 2D trong chẩn đoán bệnh gan mạn tính, 97 bệnh nhân (84%) có kích thước gan bình thường, 11 (9%) biểu hiện gan lớn và 8 (7%) có kích thước gan nhỏ. Bề mặt gan trơn láng trong 71 (61%), trong khi 32 (28%) có bề mặt gan thô nhiều, 13 (11%) gan thô. Bờ gan rõ trong 38 (33%), bờ tù nhẹ là 66 (57%) và 12 (10%) bờ tù.

Theo nghiên cứu của Nishiura T và CS (2005) [83] về việc sử dụng siêu âm đánh giá mức độ xơ hóa ở bệnh gan mạn tính thông qua khảo sát góc gan, bờ gan và nhu mô gan so với mô bệnh học. Tác giả nhận thấy rằng có sự tương quan giữa các dấu hiệu siêu âm với mức độ xơ hóa. Trong đó dấu hiệu bờ gan được sử dụng phổ biến nhất trong chẩn đoán xơ gan với độ nhạy 91,1%, độ đặc hiệu 93,5%. Như vậy, kết quả của chúng tôi phù hợp với các tác giả khác về sự biến đổi của bờ gan và nhu mô gan trong bệnh lý chủ mô gan nặng.

4.2. Đo độ đàn hồi của gan (Fibroscan)

4.2.1. Đặc điểm đo độ đàn hồi gan

Fibroscan ngay từ khi mới ra đời đã đón nhận và tán thưởng ở rất nhiều quốc gia trên Thế giới. Đặc biệt ở khối cộng đồng châu Âu như Pháp, xét

nghiệm này đã chính thức đưa vào hệ thống xét nghiệm y tế. Ở Mỹ cũng đã sử dụng rộng rãi và đã được cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm (FDA) công nhận kỹ thuật này. Châu Á có 6 nước trang bị máy này gồm có: Trung Quốc, Hàn Quốc, Nhật Bản, Đài Loan, Singapore và Việt Nam. Thực tế đây là một xét nghiệm ngày càng được nhiều người lựa chọn để đánh giá sự xơ hóa của gan ở những đối tượng có nguy cơ cao như viêm gan do virus và những người nghiện rượu và thực sự là một cuộc cách mạng trong chẩn đoán xơ gan [21], [34], [79].

Fibroscan dao động từ 2,5 kPa đến 75 kPa. Từ 90-95% của những người khỏe mạnh không có bệnh gan sẽ có một thước đo xơ gan < 7,0 kPa (trung bình là 5,3 kPa). Giá trị của nghiên cứu, bao gồm đánh giá hệ thống toàn diện các nghiên cứu đã sử dụng sinh thiết gan là "tiêu chuẩn vàng" để đánh giá xơ gan, đã chỉ ra sự tối ưu về điểm cắt để phát hiện xơ gan là khoảng 14 kPa. Một bệnh nhân mạn tính viêm gan virus C và độ cứng của gan > 14 kPa có khoảng 90% xác suất có xơ gan, trong khi bệnh nhân gan có độ cứng > 7 kPa có xác suất 85% xơ hóa. Tuy nhiên, Fibroscan không thể hoàn toàn loại trừ khả năng bệnh gan ngay cả khi độ cứng của gan là < 7 kPa. Việc giải thích kết quả có thể thay đổi mức độ nào đó tùy thuộc vào nguyên nhân bệnh gan [34], [79].

Đo độ đàn hồi gan (Fibroscan) là phương pháp mới, không xâm lấn, nhanh chóng, dễ thực hiện và có thể lặp lại cho phép đánh giá mức độ xơ hóa gan. Trong khi kỹ thuật định lượng xơ gan với siêu âm (máy Fibroscan) có thể đo độ đàn hồi gan của mô gan vì khi xơ gan thì gan không đàn hồi tốt. Tiêu chuẩn phân mức độ xơ hóa gan là F0 từ 1- 5 kPa, F1 từ 7,1 - < 8,7 kPa, F2 từ 8,7 - < 14,5 kPa, F3 từ 14,5 - < 17,5 kPa; F4 từ 17,5 kPa trở lên.

Trong nghiên cứu của tôi thực hiện trên 92 bệnh nhân đo độ đàn hồi của gan có kết quả: F0: 4,35%, kPa trung bình là $4,55 \pm 0,5$; F1: 16,3%, kPa trung bình là $6,39 \pm 5,36$; F2: 6,52%, kPa trung bình là $8,2 \pm 0,11$; F3:

26,09%, kPa trung bình là $11,99 \pm 1,91$; F4: 46,74%, kPa trung bình là $36,51 \pm 17,33$ [Bảng 3.12].

So với nghiên cứu của tác giả trong nước: Ngô Thị Thanh Quýt, F0, F1: 31,91%, kPa trung bình là $7,05 \pm 2,87$; F2: 21,28%, kPa trung bình là $9,16 \pm 3,05$; F3: 25,53%, kPa trung bình là $14,67 \pm 6,07$; F4: 21,28%, kPa trung bình là $33,92 \pm 20,42$ [21]. Với nghiên cứu của Trần Bảo Nghi, F0: 7,61%, kPa trung bình là $7,34 \pm 2,16$; F1: 20,65%, kPa trung bình là $7,08 \pm 2,99$; F2: 26,09%, kPa trung bình là $14,59 \pm 15,31$; F3: 23,91%, kPa trung bình là $23,64 \pm 16,20$; F4: 21,74%, kPa trung bình là $37,56 \pm 20,12$ [17].

So với nghiên cứu của tác giả nước ngoài: Gomez Dominguez E, F1: 18%, kPa trung bình là 6 ± 4 ; F2: 44%, kPa trung bình là 8 ± 12 ; F3: 21%, kPa trung bình là 10 ± 9 ; F4: 17%, kPa trung bình là 25 ± 24 [60].

Qua các số liệu của các tác giả trong nước và nước ngoài so với của tôi từ F0 đến F3 gần giống nhau về chỉ số kPa. Riêng F4 trong nghiên cứu của tôi so với tác giả Gomez Dominguez E và CS [60], của tôi cao hơn. Điều này lý giải rằng đối tượng nghiên cứu của tôi lớn tuổi, bệnh viêm gan mạn lâu dài và phát hiện trễ nên tình trạng xơ hóa gan nặng.

Trong nghiên cứu của tác giả Xianghua Cheng đã nghiên cứu trên 308 bệnh nhân viêm gan mạn có kết quả: F0: 29,3%, độ đàn hồi trung bình 6,5 kPa; F1: 35,88%, độ đàn hồi trung bình 7,1 kPa; F2: 19,4%, độ đàn hồi trung bình 8,9 kPa; F3: 7,25%, độ đàn hồi trung bình 12kPa, F4: 8,02%, độ đàn hồi là 16,9 kPa [99]. So với công trình nghiên cứu của tôi có sự khác biệt từ F0 đến F3, độ đàn hồi trên bệnh nhân viêm gan B của tôi thấp hơn tác giả đã nghiên cứu lần lượt là F0: $4,55 \pm 0,5$; F1: $6,35 \pm 0,59$; F2: $8,18 \pm 0,11$; F3: $11,67 \pm 2,1$ [Bảng 3.11]. Riêng F4 của tôi: $35,34 \pm 15,56$ [Bảng 3.11] điều này nói lên tình trạng viêm gan B của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của tôi ở giai đoạn xơ hóa gan nặng do thuộc nhóm lớn tuổi, tình trạng viêm gan

không phát hiện và khi phát hiện thì đã muộn dễ dẫn đến xơ hóa gan nặng gần như xơ gan.

Trong nghiên cứu của Laurent Castera có nghiên cứu riêng về Fibroscan trên bệnh nhân viêm gan C có kết quả như sau: F2: 28%, độ đàn hồi trung bình: 7,1 kPa; F3: 20%, độ đàn hồi trung bình 12,5 kPa [42]. So với nghiên cứu của tôi F2: 8,47%, độ đàn hồi trung bình 8,18 kPa; F3: 22,03%, độ đàn hồi trung bình: 35,34 kPa [Bảng 3.12]. Qua kết quả tình trạng viêm gan của bệnh nhân nghiên cứu của tôi có độ đàn hồi kPa từ F3 và F4 có sự khác biệt với tác giả nước ngoài nêu trên, nói lên tình trạng bệnh viêm gan C trong nghiên cứu của tôi tỉ lệ xơ hóa gan nặng hơn ở người già, lớn tuổi, bệnh lâu ngày và kéo dài không điều trị.

4.2.2. Môi trường quan giữa độ đàn hồi gan với cận lâm sàng, Fibrotest và mô bệnh học

Trong nghiên cứu của tôi, độ đàn hồi kPa có mối tương quan nghịch với prothrombin, tiểu cầu và albumin lần lượt là -0,413; -0,302; -0,240 có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là: 0,000; 0,002; 0,021 [Bảng 3.13].

Theo nghiên cứu của tác giả Vardar [95] có 557 bệnh nhân, gồm cả bệnh nhân viêm gan B và viêm gan C mạn tính, kết luận rằng: tuổi, GGT, tiểu cầu có tương quan có ý nghĩa thống kê với mức độ xơ hóa gan, nhưng nó không phải là xét nghiệm có thể thay thế sinh thiết gan, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tôi .

Theo nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Ánh [5], có kết luận mối tương quan chặt chẽ giữa độ xơ hóa và tiểu cầu $r = - 0,408$ có ý nghĩa thống kê, kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của tôi .

Nói chung, không có một xét nghiệm huyết học hay sinh hóa nào riêng lẻ hay phối hợp giúp phát hiện chẩn đoán sớm giai đoạn xơ hóa gan. Kết quả phải chờ những nghiên cứu tiếp theo nữa.

Mối tương quan giữa Fibroscan với mô bệnh học của gan. Kết quả nghiên cứu của tôi có độ đàn hồi gan ở giai đoạn F2 có mối tương quan với mô bệnh học: $r = 0,417$ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Độ đàn hồi gan ở giai đoạn F3 có mối tương quan với mô bệnh học $r = 0,536$ có nghĩa thống kê với $p < 0,0001$; giai đoạn F4 có mối tương quan với mô bệnh học $r = 0,465$ có ý nghĩa thống kê $p < 0,0001$ [Bảng 3.14].

Theo nghiên cứu của Gomez-Dominguez E và CS, tác giả kết luận tìm thấy mối tương quan giữa độ cứng của gan thông qua đo độ đàn hồi của gan với giai đoạn xơ hóa gan trên sinh thiết với $P < 0,001$ [60]. Theo Foucher J và CS, kết luận Fibroscan một phương pháp không xâm lấn đầy hứa hẹn để phát hiện xơ gan ở bệnh nhân viêm gan mạn tính với $P < 0,001$ [56]

Mối tương quan giữa Fibroscan với Fibrotest. Kết quả nghiên cứu của tôi có độ đàn hồi gan ở giai đoạn F2 có mối tương quan với Fibrotest F2: $r = 0,319$ có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$. Độ đàn hồi gan ở giai đoạn F3 có mối tương quan với Fibrotest F3 $r = 0,623$ có nghĩa thống kê với $p < 0,0001$; giai đoạn F4 có mối tương quan với Fibrotest F4 $r = 0,439$ có ý nghĩa thống kê $p < 0,0001$ [Bảng 3.15].

Theo nghiên cứu của tác giả Kim B. K và CS trên 194 bệnh nhân kết luận Fibroscan và Fibrotest dự đoán xơ hóa tốt ở bệnh nhân viêm gan mạn tính do HBV vùng Châu Á, và giúp ít làm sinh thiết gan [70]. Theo Castera L và CS (2005) nghiên cứu trên 183 bệnh nhân kết luận Fibroscan và Fibrotest có chất lượng chẩn đoán tốt nhất cho bệnh nhân xơ hóa gan [42].

4.3. Fibrotest

4.3.1. Đặc điểm Fibrotest

Hiện nay ở Việt Nam để chẩn đoán, theo dõi và đánh giá tiến triển của xơ gan chủ yếu dựa vào sinh thiết gan và siêu âm. Tuy nhiên những xét nghiệm này vẫn còn tồn tại nhiều khuyết điểm, một xu hướng mới trong y học

hiện đại ngày nay là tập trung các xét nghiệm sinh hóa có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, phối hợp với các xét nghiệm sinh hóa này với các thuật toán để đưa ra chỉ số sinh hóa và sử dụng các chỉ số này như marker sinh học hỗ trợ cho việc chẩn đoán, điều trị và theo dõi bệnh xơ gan. Fibrotest được chứng minh là một trong những chỉ số có giá trị cao trong việc chẩn đoán và theo dõi tiến triển xơ gan theo nghiên cứu của Halfon P. và CS năm 2008 [62]. Chỉ số này được dựa trên 5 chỉ số sinh hóa: Alpha2-macroglobulin (g/l), Haptoglobin (g/l), Apolipoprotein A1 (g/l), GGT (gamma glutamyl transpeptidase) (IU/l), bilirubin toàn phần (micromol/l).

Alpha 2-macroglobulin (g/l), Apolipoprotein A1 (g/l) là thành phần quan trọng để cấu thành trong Fibrotest. Apo A1 có khối lượng phân tử là 29016 Dalton là protein chính của HDL (high density lipoprotein tỷ trọng cao). Apo A1 được tổng hợp ở gan và ruột non, ngoài vai trò cấu trúc nó còn là yếu tố hoạt hóa của enzyme LCAT (lecithin cholesterol transferase). Alpha 2 macroglobulin (A2M) là một protein có trọng lượng phân tử lớn nhất trong huyết tương, được sản xuất chính tại gan và một lượng nhỏ do các đại thực bào, nguyên bào sợi và các tế bào vỏ thượng thận bài tiết vào máu. A2M là thành phần chính của nhóm alpha 2 huyết tương. Alpha 2 làm bất hoạt và ức chế các protease khác nhau, đồng thời nó cũng có khả năng vận chuyển các hormone và các enzyme, tác động và ức chế hệ thống bạch huyết, ức chế các thành phần của hệ thống đông và cầm máu

Nghiên cứu của Lê Thanh Hà và CS nghiên cứu nồng độ Alpha2-macroglobulin và Apolipoprotein A1 trên những bệnh nhân xơ gan có nhiễm HBV đã kết luận bệnh nhân xơ gan giảm nồng độ Apolipoprotein A1 nhưng lại tăng Alpha2-macroglobulin huyết tương. Do đó các xét nghiệm này được sử dụng trong tính toán chỉ số Fibrotest để chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng xơ gan [9].

Fibrotest là một trong các xét nghiệm sinh hóa có giá trị đo đặc mức độ xơ hóa của gan. Fibrotest được xác định ban đầu ở những bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính sau đó đến các nguyên nhân gây xơ gan phổ biến khác như: viêm gan virus B, viêm gan do rượu và viêm gan không do rượu. Từ năm 2012, Fibrotest đã được sử dụng ở một số nước như là một xét nghiệm thay thế cho sinh thiết gan. Trong một nghiên cứu gần đây, Fibrotest đã được chỉ ra rằng là xét nghiệm sinh hóa huyết thanh có thể có giá trị lớn nhất trong dự đoán mức độ xơ hóa của gan hay xơ gan. Kết quả Fibrotest dao động trong khoảng từ 0 đến 1, tỷ lệ với mức độ xơ hóa của gan được quy chiếu theo hệ thống Metavir (từ F0 đến F4). Nhằm đơn giản hóa việc diễn giải kết quả khi nhìn, kết quả luôn kèm theo một hình vẽ màu có ba mức độ tùy theo độ nặng: màu xanh lá cây (không có hoặc không đáng kể); màu cam (mức độ trung bình); màu đỏ (đáng kể).

Trong nghiên cứu của tôi thực hiện trên 92 bệnh nhân, Fibrotest có kết quả: F0: 5,43%, điểm trung bình là $0,19 \pm 0,12$; F1: 3,26%, điểm trung bình là $0,28 \pm 0,05$; F2: 10,87%, điểm trung bình là $0,5 \pm 0,02$; F3: 19,57%, điểm trung bình là $0,64 \pm 0,04$; F4: 60,87%, điểm trung bình là $0,89 \pm 0,08$ [Bảng 3.16].

So với công trình nghiên cứu của tác giả trong nước: Nguyễn Thị Phương nghiên cứu trên 31 bệnh nhân có viêm gan B, C và nguyên nhân khác, có kết quả F0, F1 điểm trung bình là $0,36 \pm 0,18$; F2: $0,49 \pm 0,01$; F3: $0,61 \pm 0,04$ và F4: $0,73 \pm 0,02$ [20].

So với công trình nghiên cứu của tác giả nước ngoài như: Beom Kyung Kim và CS [71] đã nghiên cứu trên 194 bệnh nhân viêm gan B, F1: 15,5%, điểm trung bình là $0,16 \pm 0,17$; F2: 25,7%, điểm trung bình là $0,34 \pm 0,18$; F3: 20,1%, điểm trung bình là $0,6 \pm 0,23$; F4: 38,7%, điểm trung bình là $0,76 \pm 0,19$.

Qua các số liệu của các tác giả trong và ngoài nước, cho thấy từ F1 đến F4 của công trình nghiên cứu của tôi và các tác giả trên giống nhau.

Trong nghiên cứu của tôi thực hiện trên 92 bệnh nhân thực hiện Fibrotest có 59 bệnh nhân bị viêm gan B, kết quả như sau: F0: 6,78%, điểm trung bình là $0,21 \pm 0,13$; F1: 5,08%, điểm trung bình là $0,28 \pm 0,05$; F2: 11,86%, điểm trung bình là $0,5 \pm 0,01$; F3: 16,95%, điểm trung bình là $0,64 \pm 0,04$; F4: 59,32%, điểm trung bình là $0,89 \pm 0,08$ [Bảng 3.17]. So với công trình nghiên cứu của Beom Kyung Kim và CS, chỉ số Fibrotest của công trình nghiên cứu của tôi ở các giai đoạn từ F1 đến F3 đều cao hơn. Điều này lý giải tình trạng viêm gan mạn của đối tượng nghiên cứu của tôi diễn tiến kéo dài.

Trong nghiên cứu của tôi thực hiện trên 92 bệnh nhân thực hiện Fibrotest có 33 bệnh nhân bị viêm gan C, kết quả như sau: F0: 3,03%, điểm trung bình là 0,12; F2: 9,09%, điểm trung bình là $0,52 \pm 0,04$; F3: 24,24%, điểm trung bình là $0,60 \pm 0,04$; F4: 63,64%, điểm trung bình là $0,90 \pm 0,09$ [Bảng 3.18]

4.3.2. *Mối tương quan giữa Fibrotest với cận lâm sàng và mô bệnh học*

Trong nghiên cứu của tôi, Fibrotest có mối tương quan nghịch với prothrombin và tiểu cầu lần lượt là -0,356; -0,367 có ý nghĩa thống kê. Fibrotest có mối tương quan thuận với INR, AST, GGT và bilirubin TP lần lượt là 0,239; 0,144 và 0,246 có ý nghĩa thống kê [Bảng 3.19].

Theo một nghiên cứu của Coskun B. D và CS [46] đã nghiên cứu 228 bệnh nhân viêm gan B đã kết luận rằng AST, ALT, GGT, albumin... đều có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với mức độ xơ hóa. Tuy nhiên trong nghiên cứu của tôi, ALT và albumin không có mối tương quan với Fibrotest, có thể do số lượng đối tượng nghiên cứu của tôi ít hơn tác giả.

Mối tương quan giữa Fibrotest với mô bệnh học của gan. Kết quả nghiên cứu của tôi có Fibrotest ở giai đoạn F2 có mối tương quan với mô bệnh học: $r = 0,342$ có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Độ đàn hồi gan ở giai đoạn F3 có mối tương quan với mô bệnh học $r = 0,322$ có nghĩa thống kê với

$p = 0,002$; giai đoạn F4 có mối tương quan với mô bệnh học $r = 0,411$ có ý nghĩa thống kê $p < 0,0001$.

Theo Yen Ngo [80], nghiên cứu 537 bệnh nhân viêm gan mạn tính do HCV đã kết luận Fibrotest là phương pháp tốt nhất để chẩn đoán xơ hóa gan và viêm gan mạn tốt nhất với $P < 0,001$. Theo Halfon P và CS, Fibrotest là một thay thế hiệu quả cho sinh thiết ở bệnh nhân viêm gan mạn tính do HBV, HCV, rượu và viêm gan do bệnh lý thoái hóa mỡ với $p < 0,001$.

4.4. Mô bệnh học

4.4.1. Đặc điểm mô bệnh học

Có nhiều phương pháp khác nhau để lấy mô gan như: sinh thiết qua da, qua tĩnh mạch cảnh, nội soi ổ bụng, sinh thiết hút bằng kim nhỏ. Các kỹ thuật này có thể thực hiện dưới sự hướng dẫn của siêu âm hay chụp cắt lớp. Hai kỹ thuật sinh thiết gan cơ bản là sinh thiết kiểu hút và sinh thiết kiểu cắt. Sử dụng siêu âm 2 chiều để xác định vị trí sinh thiết - đo khoảng cách cần thiết đưa kim vào và định hướng đi cho kim. Hiện nay, tại các bệnh viện ở Việt Nam, chủ yếu áp dụng kỹ thuật sinh thiết gan qua da kiểu hút bằng kim to dưới hướng dẫn của siêu âm hai chiều. Kim Menghini đường kính 17 Gauge đang được sử dụng rộng rãi. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy về chống chỉ định tuyệt đối sinh thiết gan, 100% đối tượng không có tiền căn chảy máu bất thường, prothrombin time $> 3-4$ lần chứng, TS > 10 phút, không thể truyền máu, nghi ngờ u mạch máu, TC $< 60000/\text{mm}^3$. Chống chỉ định tương đối sinh thiết gan, 27,17% bệnh nhân có chống chỉ định tương đối của sinh thiết gan là bàng bụng, 7,61% bệnh nhân có chống chỉ định tương đối là thừa cân, còn lại 100% không có tiền căn nhiễm trùng khoang màng phổi phải, nhiễm trùng vùng dưới hoành phải, biến chứng sinh thiết gan.

Ishak (số Knodell sửa đổi) và Metavir điểm số là hệ thống điểm chấp nhận rộng rãi nhất để đánh giá xơ hóa và viêm hoại tử trong việc đối phó với

bệnh lý về chủ mô gan. Trong Metavir, chỉ giao diện viêm gan và hoại tử tiêu thụ xác định các loại của các hoạt động viêm hoại tử, trong khi ở Ishak, sự thâm nhiễm tĩnh mạch cửa và hợp lưu hoại tử được bao gồm với hai thông số. Hợp lưu hoại tử là rất hiếm trong viêm gan virus C mạn tính, mà ở hầu hết các bệnh nhân giới hạn số điểm thực tế là 12 thay vì 18 (điểm số của Ishak), mà chủ yếu nhấn mạnh thực tế viêm hoại tử. Ngoài ra, thâm nhiễm viêm tĩnh mạch cửa có thể phản ánh phản ứng miễn dịch hơn là viêm hoại tử. Điều này có thể giải thích sự khác biệt giữa sự tăng cao của men gan và viêm hoại tử được xác định bởi điểm số của Ishak (sửa đổi HAI) trong đánh giá của mẫu sinh thiết gan. Mặt khác, chưa có nghiên cứu rõ ràng thử nghiệm khác biệt đó trong việc áp dụng Metavir.

Theo mô bệnh học của bệnh lý xơ gan, gồm 5 giai đoạn xơ hóa và 4 mức độ hoạt động theo Metavir là F0: không có xơ hóa khoảng cửa; F1: xơ hóa khoảng cửa và quanh khoảng cửa nhưng không có vách xơ; F2: xơ hóa quanh khoảng cửa với vài vách xơ; F3: vách xơ và xơ hóa bắc cầu nhiều, nhưng chưa đảo lộn cấu trúc tiêu thụ, chưa xơ gan; F4: vách xơ, xơ hóa bắc cầu nhiều, đảo lộn cấu trúc tiêu thụ: xơ gan: A0: không có viêm hoạt động (không viêm khoảng cửa); A1: viêm hoạt động mức độ nhẹ (TB viêm < 1/3 khoảng cửa); A2: viêm hoạt động mức độ trung bình (TB viêm 1/3 – 2/3 khoảng cửa); A3: viêm hoạt động mức độ nặng (TB viêm > 2/3 khoảng cửa)

Về tăng liên kết xơ chúng tôi quan sát trong 92 trường hợp: điểm xơ hóa chiếm tỷ lệ thấp nhất F0: 13,04%; F1: 21,74%; F2: 21,74%; F3: 18,48%; F4: 25%. Như vậy, điểm liên kết trong nghiên cứu của tôi đi từ tỷ lệ thấp đến tỷ lệ cao, điều này cũng phân hóa rõ về tình trạng nặng nhẹ của xơ gan hay nói chính xác hơn đi từ tiến triển xơ hóa nhẹ đến nặng và cũng phù hợp với y văn trên thế giới. Kết quả sự tăng sinh liên kết xơ hóa là phản ứng của mô nhằm hàn gắn lại sự tổn thương ở vùng thoái hóa, hoại tử tế bào gan. Tuy

nhiên, quá trình tăng sinh sẽ làm giảm đi sự nuôi dưỡng tế bào gan và như vậy sẽ dẫn tới tiếp tục thoái hóa và hoại tử tế bào gan nhiều hơn. Cuối cùng, xơ hóa gan tăng sinh và lan rộng hậu quả là dẫn đến xơ gan thật sự. Thật vậy, sinh thiết gan hiện tại vẫn được sử dụng là một tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xơ gan cũng như đánh giá sự xơ hóa. Theo Foucher J và CS (2006) [56] chẩn đoán xơ gan bằng sinh thiết dựa trên một mẫu nhỏ tổ chức tế bào gan mà nó chỉ đại diện 1/50.000 tổng khối gan hơn nữa công trình nghiên cứu của Regev và CS và nhóm nghiên cứu của Pháp đã công bố rằng sự khác nhau ở gan về mức độ xơ hóa giữa bên trong và bên ngoài là 10% -20%, điều này có thể dẫn đến bệnh nhân xơ gan nhưng kết quả ở mức dưới giai đoạn xơ hóa. Colloredo G và CS [45] nghiên cứu trên 161 bệnh nhân được thực hiện sinh thiết hai lần trong cùng một thời điểm, tác giả thấy rằng chiều dài của mẫu sinh thiết càng ngắn thì tỷ lệ xơ hóa nhẹ càng tăng, cụ thể như sau: 49,7% mẫu sinh thiết ≥ 3 cm, 60,2% mẫu sinh thiết = 1,5 cm, 86,6% ở mẫu sinh thiết có chiều dài là 1 cm. Do đó, Colloredo G và CS [45] kết luận kết quả của mẫu sinh thiết ảnh hưởng đến kết quả giải phẫu bệnh. Vì vậy, trong lúc sinh thiết gan vẫn còn là tiêu chuẩn vàng thì các bác sĩ lâm sàng và các nhà cận lâm sàng cũng nên xem xét kết quả sinh thiết gan vẫn có những sai sót nhất định và nên thống nhất tìm kiếm một phương pháp khác kết hợp để đánh giá lâm sàng linh hoạt hơn.

4.4.2. Mối tương quan giữa mô bệnh học với cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của tôi, mô bệnh học có mối tương quan nghịch với prothrombin, tiểu cầu và albumin lần lượt là -0,323; -0,456 và -0,268 có ý nghĩa thống kê. Mô bệnh học có mối tương quan thuận với INR, AST, GGT, bilirubin TP và ALT lần lượt là: 0,249; 0,169; 0,238 và 0,014 có ý nghĩa thống kê [Bảng 3.24].

Theo nghiên cứu của Vũ thị Nhung [19], nghiên cứu mô bệnh học và sự bộc lộ một số dấu ấn ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính có kết luận mức độ tổn thương ở bệnh nhân có men AST, ALT tăng lớn hơn 5 lần hơn nhóm có men tăng 2-5 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,005$. Với một nghiên cứu khác của Vũ thị Thu Trang và CS [30] về đặc điểm lâm sàng và huyết học ở bệnh nhân xơ gan có lạm dụng rượu tại bệnh viện Việt – Tiệp, Hải Phòng có kết luận là tỷ lệ và mức độ giảm tiểu cầu tăng theo mức độ xơ hóa gan.

Theo một nghiên cứu của Coskun B. D và CS [46] đã nghiên cứu 228 bệnh nhân viêm gan B đã kết luận rằng AST, ALT, GGT, albumin... đều có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với mô bệnh học. Trong nghiên cứu của tôi, các chỉ số prothrombin, tiểu cầu, INR, AST, GGT, bilirubin TP, albumin, và ALT đều có mối tương quan với mô bệnh học, phù hợp với nghiên cứu của tác giả.

4.5. Đánh giá mối liên quan giữa Fibroscan, Fibrotest và mô bệnh học bằng đường cong ROC

4.5.1. Mối liên quan của Fibroscan (kPa) ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC

Xơ gan và các biến chứng tương quan vẫn là mối quan tâm sức khỏe toàn cầu nổi bật mặc dù có những tiến bộ trong việc hiểu và điều trị rối loạn này. Chẩn đoán sớm và các chiến lược can thiệp có thể làm giảm tác động của xơ gan, vì xơ gan là một tiến trình chia làm nhiều giai đoạn và hậu quả cuối cùng của tổn thương tế bào gan mạn tính dẫn đến xơ hóa và cục tân tạo lan tỏa các thùy gan. Chẩn đoán xơ gan ở giai đoạn còn bù đôi khi khó khăn vì biểu hiện triệu chứng chưa rõ, cần soi ổ bụng hoặc sinh thiết gan. Sinh thiết gan từ lâu đã là “tiêu chuẩn vàng” để đánh giá mức độ tổn thương gan, hơn

nữa, sinh thiết gan cũng cho phép đánh giá đáp ứng điều trị và diễn tiến của bệnh gan, đây chính là yếu tố quan trọng cho quyết định điều trị. Tuy nhiên cũng còn có nhiều hạn chế của nghiệm pháp này. Người ta xếp hạng xơ gan theo mô học (xếp hạng Metavir) chia làm 4 mức độ: F1 mô xơ ở khoảng cửa (không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ), F2 là mô xơ thành dãy (xơ hóa nhẹ), F3 là mô xơ nhiễm dày vách ngăn mô gan (xơ hóa nặng), F4 xơ gan là mô xơ tàn phá mô gan, không thể phục hồi được (xơ gan trên lâm sàng). Vấn đề đặt ra là làm cách nào có thể chẩn đoán và phát hiện xơ hóa gan ở giai đoạn sớm (F2 đến F3) trước khi vào giai đoạn xơ gan (F4) vì ở giai đoạn sớm có thể điều trị phục hồi được. Nhưng hiện nay, với kỹ thuật sinh thiết gan là một kỹ thuật xâm lấn và có biến chứng như xuất huyết nội và phải mổ cấp cứu để cầm máu, điều này có thể dẫn đến tử vong nếu can thiệp trễ, đã có tác giả coi sinh thiết gan không còn là “tiêu chuẩn vàng” nữa, mà là “tiêu chuẩn cũ” mà thôi [89]. Vì vậy, cả bệnh nhân và bác sĩ đều ngại làm sinh thiết gan, nên không thể chẩn đoán xơ gan ở giai đoạn sớm được dẫn đến nhiều bệnh nhân viêm gan mạn đã bị chậm trễ trong điều trị. Hơn nữa, do có sự giới hạn về kích thước của mẫu gan và sự đánh giá nó phụ thuộc vào các nhà giải phẫu bệnh nên độ chính xác và tính khách quan trong phân độ mô học vẫn còn đang bàn cãi. Trong khi kỹ thuật định lượng xơ gan với siêu âm (máy Fibroscan) có thể đo độ đàn hồi ung thư của mô gan vì khi gan xơ thì gan không đàn hồi tốt. Tiêu chuẩn phân mức độ xơ hóa gan là F0 từ 1- 5 kPa, F1 từ 7,1- < 8,7kPa, F2 từ 8,7 - < 14,5 kPa, F3 từ 14,5 - <17,5 kPa, F4 từ 17,5 kPa trở lên. Dựa trên những thông số trên, nghiên cứu tiến hành so sánh và đánh giá kết quả bằng đường cong ROC để xác định mối tương quan giá trị dự đoán xơ hóa gan thông qua Fibroscan.

Để đánh giá ngưỡng chẩn đoán xơ gan của Fibroscan tôi dùng phép phân tích ROC. Đây là phép phân tích xuất phát từ lý thuyết phát tín hiệu ROC (Receiver Operating Curve) còn gọi là đường cong đặc trưng hoạt động

của bộ thu nhận để xác định có tín hiệu hay chỉ do nhiễu. Đường cong ROC dùng để đánh giá các kết quả của một dự đoán hay một xét nghiệm và lần đầu tiên nó được ứng dụng vào việc nghiên cứu các hệ thống nhận diện của nhiễu trong chiến tranh Thế giới thứ II. Vào thập niên 1960 phép phân tích này được sử dụng vào trong các ngành khoa học trong đó có ngành y học. Hiện nay phép phân tích ROC được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới do nó phản ánh mức độ chính xác nhất của xét nghiệm (tỷ lệ bỏ sót dương tính thật rất thấp). Vì vậy, để nói về giá trị hữu ích của xét nghiệm và mức độ chính xác của nó người ta dựa vào đường cong ROC chứ không chỉ dựa vào độ nhạy và độ đặc hiệu. Đồ thị của ROC là đồ thị mà một trục là độ nhạy và trục còn lại là độ đặc hiệu cho một hệ thống phân loại nhị phân khi mà ngưỡng phân loại của nó bị thay đổi. Giá trị của nó sẽ quyết định số lượng dương tính thật, âm tính thật, dương tính giả, âm tính giả. Đường cong ROC cũng có thể biểu diễn bằng một dạng tương đương bằng cách vẽ phần dương tính thật theo phần dương tính giả, ứng với mọi giá trị ngưỡng sẽ cho ta một điểm (dương tính thật = true positive, dương tính giả = false positive). Như vậy, với nhiều lựa chọn ngưỡng khác nhau sẽ cho ta một tập hợp các điểm trên đồ thị dương thật hay dương giả, tập hợp các điểm này sẽ tạo thành đường cong ROC. Cách đánh giá đường cong ROC như sau:

- Đường cong càng đi dọc theo biên trái và rồi đi dọc theo biên phía trên của không gian ROC thì chứng tỏ kết quả của xét nghiệm càng chính xác.

- Đường cong càng tiến tới thành đường chéo 45° trong không gian ROC thì độ chính xác của xét nghiệm càng kém.

- Diện tích phía dưới đường cong giới hạn trong không gian ROC là thước đo độ chính xác của xét nghiệm, hay chính là thước đo cho khả năng phân biệt tốt hay xấu (1 là tối ưu và 0,5 là kém). Đồ thị sẽ thể hiện rất rõ kết quả và cho ta phân tích được mối tương quan giữa độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán Fibroscan.

Trong nghiên cứu này, việc sử dụng đường cong ROC, tôi xác định việc chẩn đoán xơ hóa nhẹ hay không xơ hóa ở giai đoạn F0, F1 có ngưỡng là 8,5kPa. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,855 có độ nhạy là 83,8% và độ đặc hiệu 100% với $p=0,000$ [Biểu đồ 3.2]. So với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đức Toàn và Trần Bảo Nghi đều tương đương với kết quả nghiên cứu của tôi [17], [26]. Còn các tác giả nước ngoài như Castera L. và CS, Foucher J và CS, Gomez-Dominguez E và Ziol M đều công nhận F0, F1 là gần như bình thường, không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ nên không xét nghiên cứu này [42], [56], [60], [101]. Riêng về điểm cut-off nghiên cứu của tôi cao hơn tác giả là do đối tượng nghiên cứu của tôi là người lớn tuổi có bệnh viêm gan mạn tính lâu ngày, có xơ hóa nhẹ nên điểm kPa cao hơn nhưng vẫn trong giới hạn bình thường, không xơ hay xơ hóa nhẹ.

4.5.2. Mối liên quan của Fibroscan (kPa) so với mức độ xơ hóa gan vừa F2 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC

Trong nghiên cứu này, đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa vừa ở giai đoạn F2 ta có kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC là 0,886. Điểm cut-off của ngưỡng chẩn đoán giai đoạn xơ hóa vừa là 12,5 kPa với độ nhạy (Se) 86,7%, độ đặc hiệu (Sp) là 90,6% [Biểu đồ 3.3]. Với kết quả này thì ngưỡng chẩn đoán xơ hóa vừa F2 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Bảng 4.1. So Sánh nghiên cứu F2 Fibroscan của các tác giả trong và ngoài nước

	Nguyễn Đức Toàn [26]	Trần Bảo Nghi [17]	Kim B.K và CS [70]	Foucher J Và CS [56]	Gomez-Dominguez E và CS [60]	Castera L và CS [42]	Của tôi
<i>n</i>	38	92	194	711	103	183	92
Nguyên nhân	Nhiều	Nhiều	Nhiều	Nhiều	Nhiều	HCV	B và C
Giá trị ngưỡng	12,9	7,3	8,8	7,2	4	7,1	12,5
AUROC	0,735	0,95	0,873	0,8	0,74	0,83	0,886

Độ nhạy	50	92,06	78	64	94	67	86,7
Độ đặc hiệu	92,31	90,98	78	85	33	89	90,6

Kết luận của tôi diện tích dưới đường cong ROC trong nghiên cứu của tôi so với các tác giả trong và ngoài nước gần bằng như nhau và đều có ý nghĩa thống kê, chứng tỏ rằng ở giai đoạn viêm gan xơ hóa vừa F2 có giá trị tương đương với sinh thiết. Điểm cut-off nghiên cứu của tôi so với các tác giả trong và ngoài nước có sự khác biệt, của tôi cao hơn bởi vì do đối tượng nghiên cứu của tôi tập trung ở người lớn tuổi, không phát hiện bệnh sớm, và khi đã phát hiện bệnh cũng không điều trị bệnh tích cực, và lý do mẫu của tôi thấp hơn các tác giả nước ngoài.

4.5.3. Mối liên quan của Fibroscan (kPa) so với mức độ xơ hóa nặng F3 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC

Trong nghiên cứu này, đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa nặng ở giai đoạn F3 ta có kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC là 0,849. Điểm cut-off của ngưỡng chẩn đoán giai đoạn xơ hóa gan nhẹ là 14,45 kPa với độ nhạy (Se) 82,5%, độ đặc hiệu (Sp) là 80,8% [Biểu đồ 3.4]. Với kết quả này thì ngưỡng chẩn đoán xơ hóa nặng F3 có ý nghĩa thống kê với $p = 0,042$.

Bảng 4.2. So Sánh nghiên cứu F3 Fibroscan của các tác giả trong và ngoài nước

	Nguyễn Đức Toàn [26]	Trần Bảo Nghi [17]	Kim B.K và CS [70]	Foucher J Và CS [56]	Gomez-Dominguez E và CS [60]	Castera L và CS [42]	Của tôi
<i>n</i>	38	92	194	711	103	183	92
Nguyên nhân	Nhiều	Nhiều	Nhiều	Nhiều	Nhiều	HCV	B và C
Giá trị ngưỡng	16,1	8,7	10,2	12,5	11	9,5	14,45

AUROC	0,711	0,93	0,897	0,9	0,72	0,9	0,849
Độ nhạy	77,78	100	86,3	65	58	73	82,85
Độ đặc hiệu	80	83,78	90,4	95	89	95	80,8

Kết luận của tôi diện tích dưới đường cong ROC trong nghiên cứu của tôi so với các tác giả trong và ngoài nước gần bằng nhau và đều có ý nghĩa thống kê, chứng tỏ rằng ở giai đoạn viêm gan xơ hóa nặng F3 có giá trị tương đương với sinh thiết. Điểm cut-off nghiên cứu của tôi so với các tác giả trong và ngoài nước có sự khác biệt, của tôi cao hơn bởi vì do đối tượng nghiên cứu của tôi tập trung ở người lớn tuổi, không phát hiện bệnh sớm, và khi đã phát hiện bệnh cũng không điều trị bệnh tích cực, và lý do mẫu của tôi thấp hơn các tác giả nước ngoài.

4.5.4. Môi liên quan của Fibroscan (kPa) so với mức độ xơ gan F4 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC

Trong nghiên cứu này, đường cong ROC trong chẩn đoán xơ gan ở giai đoạn F4 ta có kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC là 0,829. Điểm cut-off của ngưỡng chẩn đoán giai đoạn xơ gan là 16,6 kPa với độ nhạy (Se) 82, 5%, độ đặc hiệu (Sp) là 75,4% [Biểu đồ 3.5]. Với kết quả này thì ngưỡng chẩn đoán xơ gan F4 có ý nghĩa thống kê với $p = 0,042$.

Bảng 4.3. So Sánh nghiên cứu F4 Fibroscan của các tác giả trong và ngoài nước

	Nguyễn Đức Toàn [26]	Trần Bảo Nghi [17]	Kim B.K và CS [70]	Foucher J và CS [56]	Gomez-Dominguez E và CS [60]	Castera L và CS [42]	Của tôi
<i>n</i>	38	92	194	711	103	183	92
Nguyên nhân	Nhiều	Nhiều	Nhiều	Nhiều	Nhiều	HCV	B và C
Giá trị ngưỡng	21,9	12,9	14,1	17,6	16	12,5	16,6
AUROC	0,593	0,94	0,91	0,96	0,94	0,95	0,829

Độ nhạy	50	95	84	77	89	87	82,5
Độ đặc hiệu	88,89	85,4	84,9	97	96	91	75,4

Kết luận của tôi diện tích dưới đường cong ROC trong nghiên cứu của tôi so với các tác giả trong và ngoài nước gần bằng như nhau và đều có ý nghĩa thống kê, chứng tỏ rằng ở giai đoạn xơ gan F4 có giá trị tương đương với sinh thiết. Điểm cut-off nghiên cứu của tôi so với các tác trong và ngoài nước gần như bằng nhau, đây là điểm chính xác nhất của đề tài để đánh giá xơ gan. Còn riêng của tác giả Nguyễn Đức Toàn, điểm cut-off cao hơn của tôi do tác giả nghiên cứu mẫu rất thấp và số lượng bệnh nhân xơ gan cũng rất thấp và bệnh xơ gan rất nặng [26].

4.5.5. Mối liên quan của Fibrotest ở giai đoạn không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC

Fibrotest là xét nghiệm máu nên có thể định lượng chính xác các thông số trong huyết thanh đại diện cho các xét nghiệm toàn bộ chức năng của gan bị tổn thương: alpha 2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, GGT và bilirubin toàn phần là những xét nghiệm có giá trị dự báo âm tính và dương tính cao, rất có giá trị trên lâm sàng để chẩn đoán xơ hóa gan ở giai đoạn sớm và có thể thay thế việc sinh thiết gan [62], [65], khắc phục sai số chủ quan của người đọc kết quả mô bệnh học, hay kinh nghiệm của bác sĩ làm siêu âm, khắc phục hạn chế lỗi lấy mẫu của sinh thiết gan (mẫu bệnh phẩm sinh thiết gan chiếm 1/500.000 thể tích toàn bộ gan) [100], cũng như Fibroscan (đo độ cứng của gan trong một thể tích gần giống với hình trụ rộng 1cm và dài 4cm, thể tích này tuy lớn gấp 100 lần so với mẫu bệnh phẩm sinh thiết nhưng cũng chỉ chiếm 1/5.000 thể tích toàn bộ gan) [60], [89]. Fibrotest không phụ thuộc vào thể trạng của người bệnh gầy hay béo như hạn chế của Fibroscan.

Cách đọc kết quả: Fibrotest được tính theo công thức sau[84]:

$$F = 4,467 \times \log_{10}[A2M \text{ (g/L)}] - 1,357 \times \log_{10}[\text{Haptoglobin (g/L)}] + 1,017 \times \log_{10}[\text{GGT (IU/L)}] + 0,0281 \times [\text{Tuổi (năm)}] + 1,737 \times \log_{10}[\text{Bilirubin } (\mu\text{mol/L)}] - 1,184 \times [\text{ApoA1(g/L)}] + 0,301 \times \text{Giới (nữ=0, nam=1)} - 5,54.$$

Công thức tính có chương trình cài đặt sẵn, kết quả nhanh chóng, và được phân loại mức độ xơ hóa theo thang điểm Metavir rất thuận tiện cho thực hành lâm sàng.

Đọc kết quả Fibrotest dao động trong khoảng từ 0 đến 1, tỷ lệ xơ hóa của gan được quy chiếu theo hệ thống thang điểm Metavir (từ F0 đến F4), mức độ xơ hóa tăng dần thì chỉ số Fibrotest càng cao. Nhằm đơn giản hóa việc diễn giải kết quả khi nhìn, kết quả luôn kèm theo một hình vẽ có màu có ba mức độ tùy theo mức độ xơ hóa.

- Màu xanh lá cây (không có xơ hóa hoặc xơ hóa không đáng kể).
- Màu cam (xơ hóa mức độ trung bình).
- Đỏ (xơ hóa đáng kể).

Trong nghiên cứu này, việc sử dụng đường cong ROC, tôi xác định việc chẩn đoán xơ mức độ không xơ hóa hoặc xơ hóa không đáng kể ở giai đoạn F0, F1 có ngưỡng là 0,675. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,856 có độ nhạy là 71,2% và độ đặc hiệu 100% với $p < 0,0001$ [Biểu đồ 3.6]. So với kết quả nghiên cứu của tác giả trong nước Nguyễn Thị Phương [20] và tác giả nước ngoài Halfon P và CS [62], Ngo Y và CS[80], Castera L và CS [41], Friedrich Rust M và CS [58] đều tương đương với kết quả nghiên cứu của tôi.

Fibrotest có giá trị chẩn đoán không xơ hóa hoặc xơ hóa không đáng kể.

4.5.6. *Mối liên quan của Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC*

Trong nghiên cứu này, đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ trung bình ở giai đoạn F2 ta có kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC là 0,685. Điểm cut-off của ngưỡng chẩn đoán giai đoạn xơ hóa trung bình là 0,685 với độ nhạy (Se) 78,3%, độ đặc hiệu (Sp) là 59,4% [Biểu đồ 3.7]. Với kết quả này thì ngưỡng chẩn đoán xơ hóa gan trung bình F2 có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Bảng 4.4. So Sánh nghiên cứu F2 Fibrotest của các tác giả trong và ngoài nước

	Nguyễn Thị Phương [20]	Kim B.K và CS [71]	Friedrich Rust M và CS [58]	Của tôi
<i>n</i>	31	194	74	92
Nguyên nhân	Nhiều	Nhiều	B	B và C
Giá trị ngưỡng	0,51	0,32	0,32	0,685
AUROC	0,86	0,903	0,69	0,695
Độ nhạy	81	79,3	57	76,7
Độ đặc hiệu	80	93,3	60	59,4

Kết luận: diện tích dưới đường cong trong nghiên cứu của tôi và các tác giả trong và ngoài nước gần bằng nhau và có ý nghĩa thống kê, chứng tỏ ở giai đoạn xơ hóa gan mức độ trung bình F2 có mối liên quan với sinh thiết gan.

4.5.7. *Mối liên quan của Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa nặng so với mức độ F3 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC.*

Trong nghiên cứu này, đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa nặng ở giai đoạn F3 ta có kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC là 0,768. Điểm cut-off của ngưỡng chẩn đoán giai đoạn xơ hóa trung bình là 0,86 với độ nhạy (Se) 67,5%, độ đặc hiệu (Sp) là 84,6% [Biểu đồ

3.8]. Với kết quả này thì ngưỡng chẩn đoán xơ hóa nặng F3 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Bảng 4.5. So Sánh nghiên cứu F3 Fibrotest của các tác giả trong và ngoài nước

	Nguyễn Thị Phương [20]	Kim B.K và CS [71]	Friedrich Rust M và CS [58]	Của tôi
<i>N</i>	31	194	74	92
Nguyên nhân	Nhiều	Nhiều	B	B và C
Giá trị ngưỡng	0,63	0,52	0,59	0,86
AUROC	0,874	0,907	0,72	0,747
Độ nhạy	78,6	86	39	66
Độ đặc hiệu	88,2	90	88	84,6

Kết luận: diện tích dưới đường cong trong nghiên cứu của tôi và các tác giả trong và ngoài nước gần bằng nhau và có ý nghĩa thống kê, chứng tỏ ở giai đoạn xơ hóa gan mức độ đáng kể F3 có mối liên quan với sinh thiết gan.

4.5.8. Mối liên quan của Fibrotest ở giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC

Trong nghiên cứu này, đường cong ROC trong chẩn đoán xơ gan F4 ta có kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC là 0,822. Điểm cut-off của ngưỡng chẩn đoán giai đoạn xơ gan là 0,885 với độ nhạy (Se) 78,3%, độ đặc hiệu (Sp) là 78,3% [Biểu đồ 3.9]. Với kết quả này thì ngưỡng chẩn đoán xơ gan F4 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Bảng 4.6. So Sánh nghiên cứu F4 Fibrotest của các tác giả trong và ngoài nước

	Nguyễn Thị Phương [20]	Kim B.K và CS [71]	Friedrich Rust M và CS [58]	Của tôi
<i>n</i>	31	194	74	92
Nguyên nhân	Nhiều	Nhiều	B	B và C
Giá trị ngưỡng	0,75	0,68	0,73	0,885
AUROC	0,83	0,866	0,91	0,78
Độ nhạy	71,4	80	64	73,9
Độ đặc hiệu	95,8	84	90	78,3

Kết luận: diện tích dưới đường cong trong nghiên cứu của tôi và các tác giả trong và ngoài nước gần bằng nhau và có ý nghĩa thống kê, chứng tỏ ở giai đoạn xơ gan F4 có mối liên quan với sinh thiết gan.

4.5.9. Mối liên quan của Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn không xơ hay xơ hóa nhẹ so với mức độ F0, F1 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC

Các công trình nghiên cứu trong nước và ngoài nước về Fibroscan như Ngô Thị Thanh Quýt [21], Nguyễn Đức Toàn [26], Trần Bảo Nghi [17], Kim B.K và CS [70], [71], Foucher J và CS [56], Gomez-Dominguez E và CS [60], Castera L và CS [42], đều kết luận Fibroscan đều có giá trị tương đương với sinh thiết gan, tuy nhiên các công trình này nghiên cứu độc lập chỉ so Fibroscan với giải phẫu bệnh.

Còn riêng Fibrotest cũng có nhiều công trình trong và ngoài nước như Nguyễn Thị Phương, Kim B.K và CS [71], Castera L và CS [41], [42], Friedrich Rust M và CS [58] cũng cho kết quả rất có ý nghĩa so với sinh thiết gan, tuy nhiên các công trình này nghiên cứu độc lập chỉ so Fibrotest với giải phẫu bệnh.

Nhằm để tăng hiệu quả chẩn đoán giai đoạn xơ hóa có ý nghĩa tốt nhất trên lâm sàng, ở nước ngoài có nhiều công trình nghiên cứu giữa Fibroscan và Fibrotest so với mô bệnh học như Kim B. K và CS [71], Castera L và CS [41], [42]. Tuy nhiên ở Việt Nam chưa có nghiên cứu về mối tương quan này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi dùng thuật ngữ toán học đường cong ROC cho kết quả.

Trong nghiên cứu này, việc sử dụng đường cong ROC, tôi xác định việc chẩn đoán không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ ở giai đoạn F0, F1 có diện tích dưới đường cong ROC là 0,903 với $p < 0,0001$ [Biểu đồ 3.10]. Nghiên cứu của các tác giả nước ngoài: Kim B.K và CS [71], Friedrich Rust M và CS [58], Castera L và CS [42] đều công nhận F0, F1 là không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ có ý nghĩa thống kê so với giải phẫu bệnh.

4.5.10. Mối liên quan của Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa vừa so với mức độ F2 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC

Trong nghiên cứu này, đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa nhẹ ở giai đoạn F2 ta có kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC là 0,866 [Biểu đồ 3.11]. Với kết quả này thì ngưỡng chẩn đoán xơ hóa nhẹ F2 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Bảng 4.7. So Sánh nghiên cứu F2 Fibroscan và Fibrotest của các tác giả trong và ngoài nước

	Kim B.K và CS [71]	Castera L và CS [42]	Của tôi
<i>n</i>	194	183	92
Nguyên nhân	B	C	B và C
AUROC	0,885	0,88	0,866
Độ nhạy	84,8	82	68,3
Độ đặc hiệu	83,8	92	93,8

Kết luận: diện tích dưới đường cong ROC trong nghiên cứu của tôi và các tác giả nước ngoài như nhau. Điều này chứng tỏ nếu bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn xơ hóa vừa của Fibroscan kết hợp Fibrotest có ý nghĩa so với giải phẫu bệnh.

4.5.11. Mối liên quan của Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ hóa nặng so với mức độ F3 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC

Trong nghiên cứu này, đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa nặng ở giai đoạn F3 ta có kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC là 0,846 với độ nhạy (Se) 85%, độ đặc hiệu (Sp) là 82,7% [Biểu đồ 3.12]. Với kết quả này thì ngưỡng chẩn đoán xơ hóa nặng F3 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Bảng 4.8. So Sánh nghiên cứu F3 Fibroscan và Fibrotest của các tác giả trong và ngoài nước

	Kim B.K và CS[71]	Castera L và CS [42]	Của tôi
n	194	183	92
Nguyên nhân	B	C	B và C
AUROC	0,905	0,91	0,846
Độ nhạy	93	85	85
Độ đặc hiệu	87,5	94	82,7

Kết luận: diện tích dưới đường cong ROC trong nghiên cứu của tôi và các tác giả nước ngoài như nhau. Điều này chứng tỏ nếu bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn xơ hóa nặng F3 của Fibroscan kết hợp Fibrotest có ý nghĩa so với giải phẫu bệnh.

4.5.12. Mối liên quan của Fibroscan và Fibrotest ở giai đoạn xơ gan so với mức độ F4 của tổn thương mô bệnh học của gan bằng đường cong ROC

Trong nghiên cứu này, đường cong ROC trong chẩn đoán xơ gan ở giai đoạn F4 ta có kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC là 0,845 với độ nhạy (Se) 95,7%, độ đặc hiệu (Sp) là 69,6% [Biểu đồ 3.13]. Với kết quả này thì ngưỡng chẩn đoán xơ gan F4 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Bảng 4.9. So Sánh nghiên cứu F4 Fibroscan và Fibrotest của các tác giả trong và ngoài nước

	Kim B.K và CS[71]	Castera L và CS [42]	Của tôi
<i>n</i>	<i>194</i>	<i>183</i>	<i>92</i>
Nguyên nhân	B	C	B và C
AUROC	0,915	0,95	0,845
Độ nhạy	76	91	95,7
Độ đặc hiệu	94,1	97	69,6

Kết luận: diện tích dưới đường cong ROC trong nghiên cứu của tôi và các tác giả nước ngoài như nhau. Điều này chứng tỏ nếu bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn xơ gan của Fibroscan kết hợp Fibrotest có ý nghĩa so với F4 giải phẫu bệnh.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 92 bệnh nhân viêm gan mạn tính do virus B và virus C bằng phương pháp đo độ đàn hồi của gan Fibroscan và làm các xét nghiệm sinh hóa Fibrotest có đối chứng với mô bệnh học, tôi rút ra kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, Fibroscan, Fibrotest và mô bệnh học

- Nam chiếm 58,7%, nữ chiếm 41,3%.
- Viêm gan mạn tính do virus B 64,13% và virus C 35,87%.
- Đo độ đàn hồi trung bình $21,97 \pm 18,21$.
- Fibrotest trung bình $0,74 \pm 0,22$.
- Mô bệnh học: F0 = 13,04%; F1 = 21,74%; F2 = 21,74%; F3 = 18,48%; F4 = 25%.

2. Ý nghĩa của Fibroscan, Fibrotest trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan B, C mạn tính.

- *Fibroscan với mô bệnh học*: Fibroscan F2 với mô bệnh học F2 có mối tương quan $r = 0,417$ với $p < 0,0001$ có ý nghĩa thống kê; Fibroscan F3 với mô bệnh học F3 có mối tương quan $r = 0,536$ với $p < 0,0001$ có ý nghĩa thống kê; Fibroscan F4 với mô bệnh học F4 có mối tương quan $r = 0,465$ với $p < 0,0001$ có ý nghĩa thống kê.

- *Fibrotest với mô bệnh học*: Fibrotest F2 với mô bệnh học F2 có mối tương quan $r = 0,342$ với $p = 0,001$ có ý nghĩa thống kê; Fibrotest F3 với mô bệnh học F3 có mối tương quan $r = 0,322$ với $p = 0,002$ có ý nghĩa thống kê; Fibrotest F4 với mô bệnh học F4 có mối tương quan $r = 0,411$ với $p < 0,0001$ có ý nghĩa thống kê.

- *Fibroscan và Fibrotest*: Fibroscan F2 với Fibrotest F2 có mối tương quan $r = 0,319$ với $p = 0,002$ có ý nghĩa thống kê; Fibroscan F3 với Fibrotest F3 có mối tương quan $r = 0,623$ với $p < 0,0001$ có ý nghĩa thống kê; Fibroscan F4 với Fibrotest F4 có mối tương quan $r = 0,439$ với $p < 0,0001$ có ý nghĩa thống kê.

3. Mối liên quan giữa Fibroscan, Fibrotest với mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan B, C mạn tính:

Mối liên quan giữa Fibroscan với mô bệnh học: trong nghiên cứu này, đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan ở các giai đoạn F2, F3 và F4, ta có kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC lần lượt là 0,886; 0,849 và 0,829. Điểm cut-off của ngưỡng chẩn đoán giai đoạn xơ hóa lần lượt là: 12,5 kPa; 14,45 kPa và 16,6 kPa với độ nhạy (Se) lần lượt là 86,7%; 82,85% và 82,5%; độ đặc hiệu (Sp) lần lượt là 90,6%; 80,8% và 85,4%, với p lần lượt là 0,000; 0,042 và 0,042 đều có ý nghĩa thống kê.

Mối liên quan giữa Fibrotest với mô bệnh học: trong nghiên cứu này, đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan ở các giai đoạn F2, F3 và F4, ta có kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC lần lượt là 0,695; 0,747 và 0,78. Điểm cut-off của ngưỡng chẩn đoán giai đoạn xơ hóa lần lượt là: 0,685; 0,86 và 0,885 với độ nhạy (Se) lần lượt là 76,7%; 66% và 73,9%; độ đặc hiệu (Sp) lần lượt là 59,4%; 84,6% và 78,3%, với p lần lượt là 0,002; 0,000 và 0,000 đều có ý nghĩa thống kê.

Mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest với mô bệnh học: trong nghiên cứu này, đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan ở các giai đoạn F2, F3 và F4, ta có kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC lần lượt là 0,884; 0,83 và 0,823 với độ nhạy (Se) lần lượt là 90,6%; 77,5% và 82,6%; độ đặc hiệu (Sp) lần lượt là 90,6%; 84,6% và 81,2%, với p lần lượt là 0,000; 0,000 và 0,000 đều có ý nghĩa thống kê.

KIẾN NGHỊ

Dựa trên kết quả nghiên cứu đã thực hiện, chúng tôi có những kiến nghị như sau:

+ Fibroscan đo độ đàn hồi gan cần được triển khai giúp người bệnh được tầm soát xơ gan một cách nhẹ nhàng và không ảnh hưởng đến sức khỏe;

+ Fibrotest có giá trị chẩn đoán tương đương với mẫu sinh thiết gan dài 25 mm, với lợi thế là xét nghiệm không xâm lấn và việc diễn giải kết quả rất dễ dàng. Vì vậy, cần đưa xét nghiệm này vào lâm sàng để theo dõi và chẩn đoán sớm xơ gan.

.....

.....

.....

TÀI LIỆU THAM KHẢO TIẾNG VIỆT

1. **Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương** (2012), "Bilirubin", *Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng*, Nhà Xuất Bản Y Học, tr. 46-52.
2. **Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương** (2012), "Gamma Glutamyl Transferase", *Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng*, Nhà Xuất Bản Y Học, tr. 151-154.
3. **Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương** (2012), "Haptoglobin", *Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng*, tr. 173-176.
4. **Trần Ngọc Ánh** (2012), "Vai trò của tiểu cầu, tỷ lệ AST/ALT, APRI, FIB4 trong đánh giá tình trạng xơ gan hóa", *Nghiên cứu Y học*(3), tr. 51-56.
5. **Trần Ngọc Ánh, Đào Nguyên Khải** (2011), "Fibroscan - Kỹ thuật mới trong chẩn đoán xơ gan và các biến chứng", *Nghiên cứu Y học*(4), tr. 40-46.
6. **Trịnh Quốc Đạt, Phạm Văn Trân** (2012), "Nghiên cứu nồng độ Apolipoprotein A1 và Alpha 2- Macroglobulin trong huyết tương ở bệnh nhân xơ gan có nhiễm Virus viêm gan B", *Tạp chí Y học Việt Nam*. 8(2), tr. 77-81.
7. **Phạm Phan Địch** (2004), "Gan", *Mô Học*, Nhà Xuất bản Y Học, tr. 428-431.
8. **Võ Thị Mỹ Dung** (2012), "Chẩn đoán xơ gan", *Bệnh học nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, tr. 191 – 202.
9. **Lê Thanh Hà, Phạm Văn Trân, Trịnh Quốc Đạt** (2014), "Nghiên cứu nồng độ alpha-2 macroglobulin và một số đặc điểm lâm sàng trên bệnh nhân xơ gan có nhiễm HBV", *Tạp chí Y Học Việt Nam*, tr. 78-81.
10. **Phan Thanh Hải** (2006), "Siêu âm định lượng xơ gan (fibroscan)", *Tạp Chí Thời Sự Y Học TP. Hồ Chí Minh*.(12), tr. 41-42.

11. **Bùi Hữu Hoàng** (2012), "Viêm Gan", *Bệnh học nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 181-188.
12. **Đào Nguyên Khải, Trần Ngọc Ánh** (2013), "Giá trị của Fibroscan và một số chỉ số huyết thanh trong tiên lượng xơ gan", *Tạp chí nghiên cứu y học*, tr. 45-51.
13. **Phạm Gia Khánh, Hà Văn Tuyền, Nguyễn Văn Nguyên** (2002), *Phương pháp chọn mẫu và tính cỡ mẫu cho các nghiên cứu*, Phương pháp nghiên cứu Y – dược học, Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân, Hà Nội.
14. **Vũ Văn Khiên, Nguyễn Mạnh Hùng** (2011), "Đánh giá kết quả 7 năm thất tĩnh mạch thực quản qua nội soi ở bệnh nhân xơ gan có chảy máu tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản", *Tạp chí Y học Việt Nam*(1), tr. 16-20.
15. **Nông Thị Yến Nga** (2010), *Nghiên cứu thực trạng bệnh viêm gan mạn tính, xơ gan, ung thư gan tại bệnh viện đa khoa trung ương Thái Nguyên*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y dược – Đại học Thái Nguyên.
16. **Phùng Thị Tuyết Nga** (2015), *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính điều trị tại bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y dược – Đại học Thái Nguyên.
17. **Trần Bảo Nghi** (2016), *Nghiên cứu xơ hóa gan ở bệnh nhân bệnh gan mạn bằng đo đàn hồi gan thoáng qua đối chiếu với mô bệnh học*, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y dược – Đại học Huế.
18. **Mã Phước Nguyên, Lê Thành Lý** (2011), "Ngưỡng giá trị 1025 của tỷ số số lượng tiểu cầu trên đường kính lách trong dự đoán giãn tĩnh mạch thực quản trên bệnh nhân xơ gan", *Tạp chí Nghiên cứu Y học - Y Học TP. Hồ Chí Minh*(Tập 15. Phụ bản của Số 4-Hội Nghị Khoa Học Kỹ Thuật BV. Chợ Rẫy), tr. 244-248.

19. **Vũ Thị Nhung** (2012), *Nghiên Cứu mô bệnh học và sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính*, Trường Đại Học Y Hà Nội.
20. **Nguyễn Thị Phương** (2012), *Nghiên cứu chỉ số Fibrotest trong đánh giá mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan mạn tính*, Đại Học Y Hà Nội.
21. **Ngô Thị Thanh Quýt** (2010), "Chẩn đoán mức độ xơ hóa gan bằng phương pháp đo độ đàn hồi gan trên bệnh nhân gan mạn", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 14 (1).
22. **Vũ Minh Thắng** (2011), "Viêm Gan Mạn Tính", *Nội Tiêu Hóa - Phần II: Bệnh Học Tiêu Hóa*, Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân, Hà Nội, tr. 258-275.
23. **Vũ Minh Thắng** (2011), "Xơ gan", *Nội tiêu hóa (phần II: Bệnh học Tiêu hóa)*, Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân, Hà Nội, tr. 275-288.
24. **Lâm Hoàng Cát Tiên, Bùi Hữu Hoàng, Phan Thị Danh và CS** (2011), "Giá trị của axit hyaluronic trong chẩn đoán không xâm lấn xơ gan còn bù", *Tạp chí Nghiên cứu Y học - Y Học TP. Hồ Chí Minh. Tập 15. Phụ bản của Số 1. Chuyên Đề Nội Khoa*, tr. 296-302.
25. **Nguyễn Văn Tiệp, Daniel K.P** (2004), "Viêm Gan Mạn Tính", *Các nguyên lý Y học nội khoa Harison*, Nhà xuất bản Y học, tr. 948-958.
26. **Nguyễn Đức Toàn** (2008), *Nghiên Cứu Chỉ Số Fibroscan trong bệnh viêm gan mạn*, Luận văn thạc sĩ, Trường đại học y Hà Nội.
27. **Nguyễn Khánh Trạch, Phạm Thị Thu Hồ** (2004), "Chẩn đoán và điều trị xơ gan", *Bài giảng Bệnh học Nội khoa (tập 2)*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 193-202.
28. **Nguyễn Khánh Trạch, Phạm Thị Thu Hồ** (2004), "Viêm gan mạn tính", *Bài giảng Bệnh học Nội khoa (tập 2)*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 154-169.

29. **Ngô Thị Quỳnh Trang** (2012), *Xác định tỉ lệ nhiễm vi rút viêm gan B (HBsAg) và viêm gan C (Anti HCV) trong huyết thanh người tại một xã vùng đồng bằng Bắc Bộ Việt Nam năm 2011*, Luận văn Thạc sĩ (chuyên ngành vi sinh vật học), Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội.
30. **Vũ Thị Thu Trang, Phạm Văn Nhiên, Lê Văn Thiệu** (2011), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và huyết học ở bệnh nhân xơ gan có lạm dụng rượu tại bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng", *Tạp chí Y học Việt Nam* 10, tr. 71-82.
31. **Nguyễn Hoàng Tuấn** (2006), "Xơ gan và suy gan mạn - Phần 1. Chẩn đoán và lượng giá", *Thời sự Y học. No. 11*, tr. 29-34.
32. **Nguyễn Hoàng Tuấn** (2006), "Xơ gan và suy gan mạn - Phần 2. Biện chứng và điều trị", *Thời sự Y học. No. 12*, tr. 35-40.
33. **Nguyễn Văn Tuấn** (2008), *Ước tính cỡ mẫu*, Y học thực chứng, Nhà xuất bản Y học, chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO TIẾNG ANH

34. **Al-Ghamdi A. S.** (2007), "Fibroscan: a noninvasive test of liver fibrosis assessment", *Saudi J Gastroenterol.* 13(3), tr. 147-9.
35. **Bataller R., Brenner D. A.** (2005), "Liver fibrosis", *J Clin Invest.* 115(2), tr. 209-18.
36. **Biecker E.** (2011), "Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis", *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 17(10), tr. 1237-1248.
37. **Brener S.** (2015), "Transient Elastography for Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis: An Evidence-Based Analysis", *Ont Health Technol Assess Ser.* 15(18), tr. 1-45.
38. **Bruha R., Dvorak K., Petrtyl J.** (2012), "Alcoholic liver disease", *World J Hepatol.* 4(3), tr. 81-90.
39. **Bruix J., Sherman M.** (2011), "Management of hepatocellular carcinoma: an update", *Hepatology.* 53(3), tr. 1020-2.
40. **Brunt E. M.** (2000), "Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond", *Hepatology.* 31(1), tr. 241-6.
41. **Castera L.** (2014), "Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable?", *Liver Int,* tr. 91-6.
42. **Castera L. et al.** (2005), "Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C", *Gastroenterology.* 128(2), tr. 343-50.
43. **Cespedes I. et al.** (1993), "Elastography: elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo", *Ultrason Imaging.* 15(2), tr. 73-88.
44. **Chang P. E. et al.** (2015), "Epidemiology and Clinical Evolution of Liver Cirrhosis in Singapore", *Ann Acad Med Singapore.* 44(6), tr. 218-25.
45. **Colloredo G. et al.** (2003), "Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease", *J Hepatol.* 39(2), tr. 239-44.
46. **Coskun B. D. et al.** (2015), "The diagnostic value of a globulin/platelet model for evaluating liver fibrosis in chronic hepatitis B patients", *Rev Esp Enferm Dig.* 107(12), tr. 740-4.

47. **Dam-Larsen S. et al.** (2005), "Histological characteristics and prognosis in patients with fatty liver", *Scand J Gastroenterol.* 40(4), tr. 460-7.
48. **De Robertis R. et al.** (2014), "Noninvasive diagnosis of cirrhosis: a review of different imaging modalities", *World J Gastroenterol.* 20(23), tr. 7231-41.
49. **Desmet V. J. et al.** (1994), "Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging", *Hepatology.* 19(6), tr. 1513-20.
50. **Dienstag J. L.** (2013), *Chronic Hepatitis*, *Harrisons Gastroenterology and Hepatology* (2nd ed.), ed, D. L. Longo, New York, Chicago: McGraw-Hill.
51. **Do S.H** (2015), "Epidemiology of Hepatitis B and C Virus Infections and Liver Cancer in Vietnam", *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology.* 5(1), tr. 49-51.
52. **El-Serag H. B.** (2012), "Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma", *Gastroenterology.* 142(6), tr. 1264-1273.
53. **European Association for the Study of the Liver** (2011), "EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection", *J Hepatol.* 55(2), tr. 245-264.
54. **European Association for the Study of the Liver** (2012), "Clinical Practical guideline: management of Hepatitis B Virus infection", *J hepatol.* 57, tr. 167-185.
55. **European Association for the Study of the Liver** (2012), "EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease", *J Hepatol.* 57(2), tr. 399-420.
56. **Foucher J. et al.** (2006), "Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study", *Gut.* 55(3), tr. 403-8.
57. **Foundation Hepatitis**, "An in-depth look at fibroscan".
58. **Friedrich-Rust M. et al.** (2010), "Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis", *BMC Gastroenterology.* 10, tr. 103-103.
59. **Gennisson J. L. et al.** (2013), "Ultrasound elastography: principles and techniques", *Diagn Interv Imaging.* 94(5), tr. 487-95.
60. **Gomez-Dominguez E. et al.** (2006), "Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease", *Aliment Pharmacol Ther.* 24(3), tr. 513-8.
61. **Goodman Z. D.** (2007), "Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases", *J Hepatol.* 47(4), tr. 598-607.

62. **Halfon P., Munteanu M., Poynard T.** (2008), "FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis", *Gastroenterol Clin Biol.* 32(6 Suppl 1), tr. 22-39.
63. **Hassan M. et al.** (2003), "Hepatitis C virus in sickle cell disease", *J Natl Med Assoc.* 95(10), tr. 939-42.
64. **Hepatoweb** (2017), "Fibroscan and Fibrotest".
65. **Imbert-Bismut F.** (2001), "Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study", *THE LANCET* • 357, tr. 1069-1075.
66. **Ishak K. et al.** (1995), "Histological grading and staging of chronic hepatitis", *J Hepatol.* 22(6), tr. 696-9.
67. **Ismail F.W. Khan R.A., Kamani L et al** (2012), "Nutritional Status in Patients with Hepatitis C", *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, tr. 139-142.
68. **Jung K. S., Kim S. U.** (2012), "Clinical applications of transient elastography", *Clinical and molecular hepatology.* 18(2), tr. 163-173.
69. **Kemp W.** (2013), "FibroScan® and transient elastography", *Australian Family Physician.* 42(6), tr. 468-471.
70. **Kim B. K. et al.** (2012), "Prospective validation of ELF test in comparison with Fibroscan and FibroTest to predict liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B", *PLoS One.* 7(7), tr. e41964.
71. **Kim B. K. et al.** (2012), "Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B", *PLoS One.* 7(4), tr. e35825.
72. **Krouskop T. A. et al.** (1998), "Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression", *Ultrason Imaging.* 20(4), tr. 260-74.
73. **Kuntz E., Kuntz H.D** (2008), *Chronic Hepatitis*, Hepatology: Textbook and Atlas (3rd ed.), Heidelberg, Germany: Springer.
74. **Kvetoslava A.** (2011), *Noninvasive Alternatives of Liver Biopsy*, Liver Biopsy, Intech.
75. **Lucero C., Brown R. S.** (2016), "Noninvasive Measures of Liver Fibrosis and Severity of Liver Disease", *Gastroenterology & Hepatology.* 12(1), tr. 33-40.
76. **Lupsor-Platon M., Badea R.** (2015), "Noninvasive assessment of alcoholic liver disease using unidimensional transient elastography (Fibroscan(®))", *World Journal of Gastroenterology.* 21(42), tr. 11914-11923.

77. **Lurie Y. et al.** (2015), "Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis", *World Journal of Gastroenterology*. 21(41), tr. 11567-11583.
78. **Mailliard M. E., and Sorrell, M.F** (2012), *Alcoholic Liver Disease*, 2nd, Harrison's Gastroenterology and Hepatology.
79. **Mueller S., Sandrin L.** (2010), "Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease", *Hepatic Medicine : Evidence and Research*. 2, tr. 49-67.
80. **Ngo Y. et al.** (2006), "A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C", *Clin Chem*. 52(10), tr. 1887-96.
81. **Nguyen-Khac E. et al.** (2008), "Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests", *Aliment Pharmacol Ther*. 28(10), tr. 1188-98.
82. **Nguyen Long H. et al.** (2009), "Prevalence of hepatitis B virus genotype B in Vietnamese patients with chronic hepatitis B", *Hepatology International*. 3(3), tr. 461-467.
83. **Nishiura T. et al.** (2005), "Ultrasound evaluation of the fibrosis stage in chronic liver disease by the simultaneous use of low and high frequency probes", *Br J Radiol*. 78(927), tr. 189-97.
84. **Poynard T.** (2003), Diagnosis method of inflammatory, fibrotic or cancerous disease using biochemical markers, chủ biên.
85. **Ratziu V. et al.** (2006), "Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease", *BMC Gastroenterology*. 6, tr. 6-6.
86. **Rossi E. et al.** (2007), "Assessing Liver Fibrosis with Serum Marker Models", *Clinical Biochemist Reviews*. 28(1), tr. 3-10.
87. **Roulot D. et al.** (2008), "Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome", *J Hepatol*. 48(4), tr. 606-13.
88. **Sandrin L. et al.** (2003), "Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis", *Ultrasound Med Biol*. 29(12), tr. 1705-13.
89. **Scott D. R., Levy M. T.** (2010), "Liver transient elastography (Fibroscan): a place in the management algorithms of chronic viral hepatitis", *Antivir Ther*. 15(1), tr. 1-11.
90. **Sebastiani G., Gkouvatsos K., Pantopoulos K.** (2014), "Chronic hepatitis C and liver fibrosis", *World J Gastroenterol*. 20(32), tr. 11033-53.

91. **Shaista A., Masroor I., Madiha B.** (2013), "Evaluation of Chronic Liver Disease: Does Ultrasound Scoring Criteria Help?", *International Journal of Chronic Diseases*.
92. **Spahr L., and Hadengue, A** (2007), *Alcoholic Liver Disease: Natural History, Diagnosis, Clinical Features, Evaluation, Prognosis and Management*, 3rd, Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice Vol. 2, ed. J. Rodés, et al., Massachusettes, USA., Oxford, UK., Victoria, Australia.: Blackwell.
93. **Talwalkar J. A. et al.** (2007), "Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis", *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5(10), tr. 1214-20.
94. **Tapper E. B., Castera L., Afdhal N. H.** (2015), "FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice", *Clin Gastroenterol Hepatol.* 13(1), tr. 27-36.
95. **Vardar Rukiye et al.** (2009), *Is there any non-invasive marker replace the needle liver biopsy predictive for liver fibrosis, in patients with chronic hepatitis?*, Vol. 56, 1459-65.
96. **Wilder J., Patel K.** (2014), "The clinical utility of FibroScan(®) as a noninvasive diagnostic test for liver disease", *Medical Devices (Auckland, N.Z.).* 7, tr. 107-114.
97. **Yeom S. K. et al.** (2015), "Prediction of liver cirrhosis, using diagnostic imaging tools", *World J Hepatol.* 7(17), tr. 2069-79.
98. **Zeigler A.** (2014), "Liver Staging: FibroScan", *Virginia Mason Hepatology*.
99. **Zeng X. et al.** (2015), "Performance of several simple, noninvasive models for assessing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B", *Croatian Medical Journal.* 56(3), tr. 272-279.
100. **Zimmermann A** (2007), *Biopsy and Laparoscopy*, Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice (3rd ed.), Massachusettes, USA., Oxford, UK., Victoria, Australia: Blackwell.
101. **Ziol M. et al.** (2005), "Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C", *Hepatology.* 41(1), tr. 48-54.

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

1. Lư Quốc Hùng, Trần Việt Tú, “*So sánh chỉ số Fibroscan và mô bệnh học trong bệnh xơ gan*”, tạp chí y học Việt Nam, tập 452, số 1, tháng 03- 2017, trang 205-209.
2. Lư Quốc Hùng, Trần Việt Tú, “*So sánh chỉ số Fibrotest và mô bệnh học trong bệnh xơ gan*”, tạp chí y học Việt Nam, tập 452, số 2, tháng 03- 2017, trang 207-211.

XÁC NHẬN DANH SÁCH BỆNH NHÂN NĂM VIỆN

Người yêu cầu xác nhận: Bs. Lư Quốc Hùng

STT	Họ tên	Tuổi	Giới tính	Mã bệnh nhân	Mã bệnh án
1	Dương Thúy P.	1993	nữ	001	121128011
2	Vũ Thanh Đ.	1970	nam	002	121211038
3	Phan Ngọc H.	1954	nữ	006	130102040
4	Nguyễn Thanh S.	1950	nam	007	130115107
5	Nguyễn Đức H.	1947	nam	008	130117066
6	Lê M.	1941	nam	009	130609004
7	Nguyễn Ngọc T.	1971	nam	010	130128063
8	Trần Văn Q.	1958	nam	012	130218025
9	Võ Thị Kim L.	1938	nữ	013	130226061
10	Dương Thị Lệ T.	1949	nữ	014	130311052
11	Nguyễn Văn A.	1954	nam	015	130320009
12	Trần Thị Thu M.	1968	nữ	016	130325026
13	Ngô Thị P.	1937	nữ	017	130327033
14	Tạ Ngọc T.	1967	nam	018	130329052
15	Huang Guo C.	1979	nam	019	130401057
16	Hoàng Như H.	1947	nữ	022	130413034
17	Nguyễn Đ.	1965	nam	023	130416074
18	Nguyễn Thị Hồng L.	1964	nữ	024	130416098
19	Tạ Trung H.	1950	nam	025	130417068
20	Hoàng Ngọc T.	1975	nam	026	130426030
21	Nguyễn Văn L.	1946	nam	027	130502038
22	Nguyễn Minh T.	1939	nam	028	130506075
23	Lương Chí T.	1943	nam	029	130506146
24	Trần Văn H.	1959	nam	030	130507010
25	Lê Trung N.	1968	nam	031	130508042
26	Nguyễn Thị P.	1945	nữ	032	130508049
27	Hồ Thị Út P.	1943	nữ	033	130508055
28	Vương Thị Kim A.	1951	nữ	034	130611091
29	Nguyễn Anh S.	1949	nam	035	130512049
30	Nguyễn Thị M.	1942	nữ	036	130514030
31	Nguyễn Văn K.	1955	nam	037	130515059
32	Đinh Văn Ú.	1945	nam	038	130515006
33	Thân Thị N.	1950	nữ	039	130520055
34	Lê Thị Đ.	1944	nữ	040	130521047
35	Lê Bá T.	1955	nam	041	130521067
36	Nguyễn Thị H.	1973	nữ	043	130523016

BỘ
V. THỜI
PH
KẾ HOẠCH

BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT
PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

STT	Họ tên	Tuổi	Giới tính	Mã bệnh nhân	Mã bệnh án
37	Võ Văn N.	1952	nam	044	130523018
38	Nguyễn Mạnh Q.	1961	nam	045	130527107
39	Tổng Thị Thanh T.	1940	nữ	046	130527122
40	Nguyễn Tuấn N.	1965	nam	047	130527134
41	Nguyễn Thành L.	1954	nam	048	130603034
42	Hồ Sỹ H.	1956	nam	050	130604088
43	Đinh Chí H.	1958	nam	051	130610008
44	Phạm Mạnh Đ.	1948	nam	052	130611017
45	Lư Bá S.	1941	nam	053	130611058
46	Phạm Văn M.	1947	nam	054	130617034
47	Nguyễn Thị X.	1970	nữ	055	130617089
48	Lê Thị Đoàn T.	1951	nữ	056	13091848
49	Trần Kim S.	1947	nam	057	130496869
50	Nguyễn Văn B.	1946	nam	058	13049658
51	Nguyễn Đăng C.	1969	nam	059	13111678
52	Nguyễn Thị B.	1945	nữ	060	13053028
53	Phan Thanh H.	1957	nam	061	13051224
54	Trần Văn D.	1961	nam	062	13709494
55	Nguyễn Thị C.	1936	nữ	063	13063787
56	Nguyễn Thị G.	1941	nữ	064	13149819
57	Trần Bình D.	1952	nam	065	13050648
58	Ngô Thành Đ.	1959	nam	066	13153970
59	Phan Văn V.	1958	nam	067	13152995
60	Hoàng Đức C.	1953	nam	068	13054116
61	Đào Quốc T.	1959	nam	069	13709332
62	Bùi Văn T.	1971	nam	071	13717433
63	Trần Thị K.	1952	nữ	072	13717763
64	Trần Văn M.	1964	nam	073	13719420
65	Nguyễn Tài T.	1954	nam	074	13046358
66	Lê Văn H.	1944	nam	076	13187175
67	Phan Văn B.	1954	nam	077	13199058
68	Huỳnh Thị L.	1950	nữ	078	13726227
69	Đặng Thị M.	1950	nữ	079	13704736

Ngày 18 tháng 2 năm 2016
BỘ Y TẾ
TRƯỞNG PHÒNG
BV. THỐNG NHẤT
PHÒNG
KẾ HOẠCH TỔNG HỢP
 Họ và tên BS. CKI. Trương Quang-Anh Vũ

XÁC NHẬN DANH SÁCH BỆNH NHÂN NĂM VIỆN

Người yêu cầu xác nhận: Bs. Lư Quốc Hùng

STT	Họ tên	Tuổi	Giới tính	Mã bệnh nhân	Mã bệnh án
1	Nguyễn Văn C.	1942	nam	003	13426
2	Neáng Phanl V.	1938	nữ	004	13748
3	Huỳnh Kim M.	1959	nữ	005	14016
4	Nguyễn Văn Đ.	1938	nam	011	1027
5	Dương Kim H.	1950	nữ	020	3148
6	Trương Thanh P.	1966	nam	021	3312
7	Trương Thị M.	1941	nữ	042	4937
8	Huỳnh Thị L.	1961	nữ	049	5435
9	Huỳnh Thị Mỹ L.	1967	nữ	070	10551
10	Nguyễn Văn Đ.	1953	nam	075	11915
11	Trần Minh Q.	1949	nam	080	7398
12	Phan Thành D.	1966	nam	081	12622
13	Nguyễn Thị A.	1953	nữ	082	13316
14	Nguyễn Thị N.	1952	nữ	083	13621
15	Lâm Văn M.	1938	nam	084	15504
16	Nguyễn Văn T.	1943	nam	085	1888
17	Lăng Thị M.	1937	nữ	086	2117
18	Bùi Văn L.	1960	nam	087	2729
19	Lê Thị M.	1950	nữ	088	2709
20	Võ Thị Kim H.	1959	nữ	089	3270
21	Nguyễn Thị H.	1952	nữ	090	3357
22	Dương Thị T.	1952	nữ	091	3977
23	Trần Kim P.	1964	nữ	092	4331

Ngày 18... tháng 02... năm 2016.
TRƯỞNG PHÒNG

BỆNH VIỆN ĐA KHOA HẠNH PHÚC
TỈNH AN GIANG
PHÒNG
KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

THS.BS. NGUYỄN HUỆ CHI

PHỤ LỤC 01:

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

Mã bệnh nhân:

Mã bệnh án:

I/. Phần hành chính:

Họ và tên: Tuổi: Giới: Nam , Nữ .

Nghề nghiệp: Điện thoại:

Địa chỉ:

Ngày vào viện: / / Ngày ra viện: / /

Chẩn đoán:

II/. Tiền sử:

- Viêm gan virus: Không , Có .

Nếu có: B , C , Khác (.....)

- Uống nhiều rượu: Không , Có .

Nếu có: số ml/ngày:

Thời gian: năm

- Đã từng sinh thiết gan: Không , Có . Nếu có, số lần:

Kết quả sinh thiết:

- Đã từng điều trị viêm gan: Không , Có

Nếu có: thời gian: Tháng / năm (từ:). Thuốc:

- Khác:

III/. Lâm sàng:

1. Cơ năng:

Mệt mỏi : Không , Có .

Nặng vùng gan : Không , Có .

Chán ăn : Không , Có .

Đau vùng gan : Không , Có .

Rối loạn tiêu hóa : Không , Có .

2. Thực thể:

2.1. Toàn thân

- Tình thân: tỉnh , lơ mơ , hôn mê .
- Hội chứng gan não: Không , Có .
- Thể trạng: gầy , trung bình , béo .
- Cân nặng:kg. Chiều cao:m. BMI:.....
- Sốt: Không , Có .
- Gầy sút: Không , Có .
- Sao mạch: Không , Có .
- Bàn tay son: Không , Có .
- Hoàng đản: Không , Có . Nếu có: da vàng , củng mạc mắt vàng .
- Phù: Không , Có . Nếu có: phù mắt , phù chân , phù toàn thân .
- Tuần hoàn bàng hệ: Không , Có .

2.2. Khám

2.2.1. Tiêu hóa:

- Gan: Không to , to .
- Nếu to: DBS:cm, DMU:cm, mật độ: mềm , chắc .
- Lách: Không to , to . Nếu to: cm DBS
- Cổ trướng: Không , Có .

2.2.2. Các bộ phận khác:.....

IV/. Cận lâm sàng:

1. Đông máu cơ bản

	Kết quả	Giá trị bình thường
PT		
INR		

Công thức máu:

Ngày:					
Hồng cầu (T/l)					
Bạch cầu (G/l)					
Tiểu cầu (G/l)					

Sinh hóa máu:

Ngày					
- Bilirubin TP ($\mu\text{mol/dl}$)					
+ Bilirubin TT					
+ Bilirubin GT					
- Protein (g/l)					
- Albumin (g/l)					
- A/G					
- AST (GOT)					
- ALT (GPT)					
- GGT					

- Các maker virus:**+ Viêm gan B:**

Ngày:					
HBsAg					

+ Viêm gan C:

Ngày:					
Anti-HCV					

+ Viêm gan khác:

Siêu âm 2D:

- Gan: kích thước: Bé , Bình thường , To .
- Nhu mô gan: đều , không đều , thô , tăng âm .
- Đường mật trong và ngoài gan: Không giãn , Giãn .
- TMC: bình thường , không bình thường (..... cm).
- Lách: kích thước: Bé , Bình thường , To .
- Dịch ổ bụng: Không , Có . Nếu có: tự do , khu trú .

Kết luận:.....

Sinh thiết gan:

- Ngày sinh thiết gan: .../.../..... Số tiêu bản:
- Số mảnh thiết sinh:..... Chiều dài lớn nhất..... cm. Số khoảng cửa lấy được:.....
- Mô bệnh học theo hệ thống điểm Metavir:

+ Giai đoạn xơ hóa:

F0 F1 F2 F3 F4

+ Mức độ hoạt động:

A0 A1 A2 A3

- Khác:

Kết luận:

Siêu âm FibroScan:

Code:	
Stiffness (kPa)	
IQR (kPa)	CS (kPa)
Success rate	
Phân độ kết quả theo Metavir	

Xét nghiệm FibroTest

Alpha2 macroglobulin (g/l)	
Apolipoprotein A1 (g/l)	
Gamma glutamyl transpeptidase (IU/l)	
Haptoglobin (g/l)	
Bilirubin toàn phần (micromol/l)	
SGPT (ALT) (U/L)	
Kết quả	
Phân độ kết quả theo Metavir	

2. Một số bệnh khác:

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

V/. Chẩn đoán:

- Chẩn đoán:.....
- Viêm gan mạn tính: Không , Có .
- Nếu có: ổn định , tiến triển .
- Xơ gan còn bù (Metavir F4): Không , Có .
- Nguyên nhân:
 - + Virus viêm gan : B , C , Khác (.....)
 - + Rượu . + Virus và rượu . + Khác .



BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT
01 Lý Thường Kiệt Q.Tân Bình TP.HCM
ĐT: 38642142 Fax: 38656715
Email: thongnathospital@vnn.vn
Website: www.thongnathospital.org.vn

CAM KẾT PHẪU THUẬT

Chúng tôi đứng tên dưới đây làm bản cam kết như sau:

1. Người điều trị:

Tôi tên là: Chức danh:

Thuộc khoa:

Tôi đã giới thiệu những thông tin liên quan đến cuộc phẫu thuật cho người bệnh, đặc biệt về:

- Chẩn đoán bệnh:
- Chỉ định phẫu thuật:
- PP vô cảm: Tê tại chỗ Tê vùng Mê
- Phương pháp phẫu thuật dự kiến:

Mô cấp cứu Mô chương trình

Tôi đã thông báo về mức độ thành công của cuộc phẫu thuật, những tình huống và nguy cơ có thể xảy ra trong và sau mổ; biến chứng phẫu thuật cho người bệnh.

Tôi cam kết phục vụ người bệnh bằng lương tâm và trách nhiệm của người thầy thuốc cũng với tất cả sự hiểu biết về chuyên môn và phương tiện hiện có của bệnh viện.

2. Họ và Tên người bệnh: Sinh năm:

Số hồ sơ: Số nhập viện:

Thân nhân người bệnh: là:

Tôi đã được bác sĩ giải thích mọi chi tiết cho cuộc phẫu thuật, những nguy cơ và những thay đổi ngoài dự kiến có thể xảy ra trong phẫu thuật, mức độ thành công, tôi đã hiểu được lý do phẫu thuật và đồng ý để bác sĩ phẫu thuật cho người bệnh.

Tôi đã đọc bản cam kết với tinh thần hoàn toàn minh mẫn và hiểu biết. Tôi thực sự thông suốt tất cả các vấn đề mà bác sĩ đã giải thích về tiến trình phẫu thuật. Tôi cam kết sẽ không khiếu nại gì về phía bác sĩ và bệnh viện nếu có tai biến xảy ra. Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm với quyết định đồng ý cho bác sĩ phẫu thuật cho người bệnh.

Thân nhân người bệnh

Bác sĩ phẫu thuật

Người bệnh

Họ và tên: Họ và tên: Họ và tên:



Sở Y tế An Giang
BVĐK Hạnh Phúc
234, Trần Hưng Đạo, P. Mỹ Thới,
TP Long Xuyên, An Giang

CAM KẾT PHẪU THUẬT

Chúng tôi đứng tên dưới đây làm bản cam kết như sau:

1. Người điều trị:

Tôi tên là: Chức danh:

Thuộc khoa:

Tôi đã giới thiệu những thông tin liên quan đến cuộc phẫu thuật cho người bệnh, đặc biệt về:

- Chẩn đoán bệnh:

- Chỉ định phẫu thuật:

- PP vô cảm: Tê tại chỗ Tê vùng Mê

- Phương pháp phẫu thuật dự kiến:

Mô cấp cứu

Mô chương trình

Tôi đã thông báo về mức độ thành công của cuộc phẫu thuật, những tình huống và nguy cơ có thể xảy ra trong và sau mổ; biến chứng phẫu thuật cho người bệnh.

Tôi cam kết phục vụ người bệnh bằng lương tâm và trách nhiệm của người thầy thuốc cùng với tất cả sự hiểu biết về chuyên môn và phương tiện hiện có của bệnh viện.

2. Họ và Tên người bệnh: Sinh năm:

Số hồ sơ: Số nhập viện:

Thân nhân người bệnh: là:

Tôi đã được bác sĩ giải thích mọi chi tiết cho cuộc phẫu thuật, những nguy cơ và những thay đổi ngoài dự kiến có thể xảy ra trong phẫu thuật, mức độ thành công, tôi đã hiểu được lý do phẫu thuật và đồng ý để bác sĩ phẫu thuật cho người bệnh.

Tôi đã đọc bản cam kết với tinh thần hoàn toàn minh mẫn và hiểu biết. Tôi thực sự thông suốt tất cả các vấn đề mà bác sĩ đã giải thích về tiến trình phẫu thuật. Tôi cam kết sẽ không khiếu nại gì về phía bác sĩ và bệnh viện nếu có tai biến xảy ra. Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm với quyết định đồng ý cho bác sĩ phẫu thuật cho người bệnh.

Thân nhân người bệnh

Bác sĩ phẫu thuật

Người bệnh

Họ và tên: Họ và tên: Họ và tên: