

ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN BẰNG KỸ THUẬT GHI HÌNH XUNG LỰC XẠ ÂM VÀ CHỈ SỐ TỶ LỆ ASPARTATE AMINOTRANSFERASE TRÊN TIỂU CẦU TRONG BỆNH GAN MẠN

Trần Thị Khánh Tường¹, Hoàng Trọng Thăng²

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược Huế- Đại học Huế

(2) Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Tổng quan và mục tiêu: Xung lực xạ âm (ARFI) là một kỹ thuật đánh giá xơ hóa gan mới không xâm nhập. Một số nghiên cứu trước đây cho thấy ARFI là một phương tiện đầy hứa hẹn để đánh giá xơ hóa gan trong bệnh gan mạn. Chỉ số tỷ lệ aspartate aminotransferase (AST) trên tiểu cầu (APRI) đã được đề xuất là dấu ấn xơ hóa không xâm nhập đơn giản và khá chính xác. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định vai trò đánh giá xơ hóa gan bằng ARFI, APRI và sự phối hợp 2 phương pháp này trong bệnh gan mạn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực hiện trên 119 bệnh nhân bị viêm gan B, C mạn, bệnh gan rượu và NASH. Tất cả bệnh nhân được sinh thiết gan để đánh giá xơ hóa gan, đo độ đàn hồi bằng ARFI và tính APRI. Giá trị ngưỡng được xác định bởi đường cong ROC. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV được tính toán và so sánh theo giá trị ngưỡng tương ứng. Tương quan giữa giai đoạn xơ hóa gan với SWV và APRI cũng được đánh giá. **Kết quả :** Xơ hóa gan xác định bằng mô bệnh học với thang điểm Metavir, F0: 9 trường hợp, F1: 57 trường hợp, F2: 23 trường hợp, F3: 19 trường hợp và F4: 11 trường hợp. ARFI có tương quan chặt với giai đoạn xơ hóa gan (Spearman rho: 0,69, p: 0,0001). Diện tích dưới đường cong ROC (AUROC): 0,86 (KTC 95%: 0,79-0,94) đối với $\geq F2$ và 0,93 (KTC 95%: 0,89-0,98) đối với $\geq F3$. Giá trị ngưỡng của SWV như sau: $\geq 1,29$ m/s cho $\geq F2$ (độ nhạy 79,25%, độ đặc hiệu 89,36%, PPV 85,7% và NPV 84,3%); $\geq 1,36$ m/s cho $\geq F3$ (độ nhạy 96,67%, độ đặc hiệu 86,52%, PPV 70,7% và NPV 98,7%). APRI có tương quan với giai đoạn xơ hóa gan (Spearman rho: 0,35, p: 0,0001). Diện tích dưới đường cong ROC (AUROC) 0,7 (KTC 95%: 0,56-0,79) đối với $\geq F2$ và 0,7 (KTC 95%: 0,58-0,81) đối với $\geq F3$. Giá trị ngưỡng của APRI như sau: $\geq 0,569$ cho $\geq F2$ (độ nhạy 50,94%, độ đặc hiệu 88,33%, PPV 71,1% và NPV 67,9%); $\geq 1,163$ cho $\geq F3$ (độ nhạy 40%, độ đặc hiệu 96,63%, PPV 80% và NPV 82,7%). Khi phối hợp 2 phương pháp, để đánh giá $F \geq 2$ có độ nhạy 45,3%, độ đặc hiệu 100%, PPV 100%, NPV 69,5% và AUROC 0,73 và để đánh giá $F \geq 3$, có độ nhạy 40%, độ đặc hiệu 98,9%, PPV 92,3%, NPV 83% và AUROC 0,7. Khi ARFI và APRI có kết quả tương đồng, $F \geq 2$ được xác định bởi sinh thiết gan là 45% và $F \geq 3$ là 43,3%. **Kết luận:** SWV của ARFI và APRI tương quan thuận với giai đoạn của xơ hóa gan. Kỹ thuật ARFI có độ chính xác tốt với độ đặc hiệu và giá trị dự đoán âm cao trong đánh giá xơ hóa đáng kể và nặng. APRI có độ chính xác khá tốt với đặc hiệu cao trong đánh giá xơ hóa gan đáng kể và nặng và NPV cao trong đánh giá xơ hóa nặng. ARFI phối hợp với APRI có độ đặc hiệu và giá trị dự đoán dương cao hơn ARFI hay APRI đơn độc trong đánh giá xơ hóa đáng kể và nặng. Khi 2 phương pháp này đồng thuận trong xơ hóa đáng kể hay nặng, có thể tránh sinh thiết gan. Các phương pháp này nên thực hiện thường quy cho các bệnh nhân bị bệnh gan mạn để đánh giá xơ hóa gan đáng kể và nặng.

Từ khóa: Xơ hóa gan (XHG), độ cứng của gan, bệnh gan mạn (chronic hepatic disease), kỹ thuật xung lực xạ âm (ARFI), chỉ số tỷ lệ AST trên tiểu cầu (APRI)

- Địa chỉ liên hệ: Trần Thị Khánh Tường; Email: drkhanhtuong@gmail.com

DOI: 10.34701/jmp.2015.1.8

- Ngày nhận bài: 26/1/2015 * Ngày đồng ý đăng: 10/2/2015 * Ngày xuất bản: 5/3/2015

Abstract

LIVER FIBROSIS EVALUATION BY ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE IMAGING AND THE ASPARTATE AMINOTRANSFERASE TO PLATELET RATIO INDEX IN CHRONIC HEPATIC DISEASE

Tran Thi Khanh Tuong¹, Hoang Trong Thang²

(1) PhD Students of Hue University of Medicine and Pharmacy – Hue University

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy

Background/Objectives: Acoustic radiation force impulse (ARFI) is a novel non-invasive technology for the assessment of liver fibrosis. Some studies previously reported that ARFI is a promising method for assessing liver fibrosis. Aspartate aminotransferase (AST) to platelet ratio index (APRI) has been proposed as an easily determined and quite accurate noninvasive marker of liver fibrosis. This study aimed to explore the value of liver fibrosis assessment by ARFI, APRI and their combination in patients with chronic hepatic disease. **Patients and Methods:** The study was carried out on 119 patients with chronic hepatitis B, C, alcoholic liver disease and NASH. All of patients underwent a liver biopsy for histological assessment of liver fibrosis, ARFI elastography and calculate APRI. Cut-off values were determined using receiver-operating characteristic (ROC) curves. The corresponding cut-off values, sensitivities (Se), specificities (Sp), positive predict value (PPV) and negative predict value (NPV) were calculated and compared. In addition, the correlation of liver fibrosis stages with SWV and APRI were also tested to evaluate significant data. **Results:** Histological liver fibrosis was evaluated by Metavir scoring; F0: 9 cases, F1: 57 cases, F2: 23 cases, F3: 19 cases and F4: 11 case. SWV correlated significantly with the fibrosis stage (Spearman rho: 0.69, $p = <0.0001$). The areas under the ROC curves (AUROC) were 0.86 (95% CI: 0.79-0.93) for $\geq F2$ and 0.88 (0.80-0.96) $\geq F3$. The cut-off values of SWV were as follows: ≥ 1.29 m/s for $\geq F2$ (Se 79.25%, Sp 89.36%, PPV 85.7% and NPV 84.3%), ≥ 1.36 m/s for $\geq F3$ (Se 96.67%, Sp 86.52%, PPV 70.7%, NPV 98.7%). APRI correlated with the fibrosis stage (Spearman rho: 0.35, $p = 0.0001$). AUROC were 0.7 (95% CI: 0.56-0.79) for $\geq F2$ and 0.7 (0.85-0.81) $\geq F3$. The cut-off values of APRI were as follows: ≥ 0.569 for $\geq F2$ (Se 50.94%, Sp 88.33%, PPV 71.1% and NPV 67.9%), ≥ 1.163 for $\geq F3$ (Se 40%, Sp 96.63%, PPV 80%, NPV 82.7%). When both methods were taken into consideration, for predicting $F \geq 2$, we obtained 45.3% Se, 100% Sp, 100% PPV, 69.5% NPV and 0.73 AUROC, while for predicting $F \geq 3$ we obtained 40% Se, 98.9% Sp, 92.3% PPV, 83% NPV and 0.7 AUROC. When ARFI and APRI results agreed, $F \geq 2$ was confirmed by liver biopsy in 45% of cases and $F \geq 3$ in 43.3% of cases. **Conclusions:** Increasing SWV and APRI correlate with high degree of liver fibrosis. ARFI has a good accuracy with high specificities and NPV for prediction of significant and advanced fibrosis. APRI has a quite good accuracy with high specificities for prediction of significant and advanced fibrosis and high NPV for prediction of advanced fibrosis. The specificities and PPV of the combined tests were better than ARFI or APRI alone for predicting significant and advanced liver fibrosis. When these two methods are concordant in significant or advanced fibrosis, liver biopsy can be avoided. The methods should be employed routinely in the workup of patients with chronic liver disease to evaluate the presence of significant and advanced liver fibrosis.

Key words: liver fibrosis, liver stiffness, chronic hepatic disease, acoustic radiation force impulse imaging (ARFI), the aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI)

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tần suất bệnh gan mạn trên thế giới ngày càng tăng không chỉ ở Châu Âu [6] mà cả ở Châu Á [35] do tần suất bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) ngày càng tăng cao, trong khi đó

tần suất bệnh gan mạn do rượu và vi-rút gây viêm gan B, C vẫn chưa giảm đặc biệt ở Châu Á. Việt Nam được xếp vào vùng dịch tễ lưu hành cao của vi-rút B. Theo một số nghiên cứu, tỷ lệ nhiễm vi-rút B từ 16%-20% [1], [2]. Tần suất viêm gan do

vi-rút C ở nước ta cũng khá cao lên đến 6,1% [29]. Bên cạnh đó, với sự thay đổi lối sống và chế độ dinh dưỡng không hợp lý, bệnh đái tháo đường, béo phì và hội chứng chuyển hóa trong khu vực Châu Á-Thái Bình Dương ngày càng nhiều, đưa đến tần suất NAFLD cũng gia tăng theo khuynh hướng chung của thế giới [5]. Hầu hết các nguyên nhân gây bệnh gan mạn đều dẫn đến xơ hóa gan (XHG) và cuối cùng tiến triển đến xơ gan thậm chí ung thư gan, một vấn đề y tế quan trọng toàn cầu. Đánh giá mức độ XHG đóng vai trò vô cùng quan trọng đối với bệnh gan mạn trong chỉ định điều trị, đánh giá đáp ứng điều trị và tiên lượng, góp phần giảm tỷ lệ tiến triển đến xơ gan và ung thư gan.

Cho đến nay, sinh thiết (ST) gan vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá XHG. Tuy nhiên, ST gan là phương pháp xâm nhập, có biến chứng và đã bộc lộ một số hạn chế. Các phương tiện chẩn đoán mức độ XHG không xâm nhập hiện nay áp dụng tại Việt Nam gồm siêu âm đàn hồi mô như Fibroscan, kỹ thuật ARFI và các chỉ điểm sinh học.

Trong các chỉ điểm sinh học, APRI có công thức tính đơn giản nhất, có độ chính xác tốt chỉ hơn thấp hơn Fibrotest trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể nhưng không khác biệt đối với xơ gan [12]. ARFI là một kỹ thuật siêu âm đàn hồi mới, đo độ đàn hồi của gan một cách nhanh chóng, không xâm lấn và có giá trị tương đương đo độ đàn hồi thoáng qua với máy Fibroscan [7]. Tuy nhiên, ARFI có một số đặc điểm vượt trội hơn so với Fibroscan vì có thể thực hiện được trên BN có bụng to và có khoảng gian sườn hẹp. Tại Việt Nam, chúng ta chưa có nghiên cứu nào có cỡ mẫu lớn về giá trị của kỹ thuật ARFI, APRI cũng như phối hợp 2 phương pháp này trên BN bị bệnh gan mạn có đối chiếu với mô bệnh học. Với tần suất bệnh gan mạn ngày càng tăng, chúng tôi nhận thấy cần có một nghiên cứu tại Việt Nam để xác định giá trị của kỹ thuật ARFI, APRI và sự phối hợp 2 phương pháp này trong đánh giá mức độ XHG trên BN bị bệnh gan mạn có đối chiếu với kết quả giải phẫu bệnh (GPB). Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với các mục tiêu sau:

- *Khảo sát mối tương quan giữa vận tốc sóng biến dạng (shear wave velocity: SWV), APRI với*

giai đoạn XHG theo phân loại giải phẫu bệnh Metavir.

- *Xác định giá trị ngưỡng, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương (PPV), dự đoán âm (NPV) và độ chính xác của APRI, kỹ thuật ghi hình ARFI và sự phối hợp 2 phương pháp này trong chẩn đoán các mức độ XHG ở BN bị bệnh gan mạn.*

2. TỔNG QUAN

Mức độ XHG theo thang điểm GPB Metavir bao gồm F0: không có xơ hóa khoảng cửa, F1: xơ hóa khoảng cửa, quanh khoảng cửa, 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 tiểu thùy, chưa xơ gan. F4: vách xơ, xơ hóa bắc cầu nhiều, đảo lộn cấu trúc tiểu thùy, xơ gan. Xơ hóa nhẹ F0-1, xơ hóa đáng kể (significant fibrosis) khi mức độ xơ hóa $\geq$ F2 (F2-4) và xơ hóa nặng (advanced fibrosis) khi mức độ xơ hóa $\geq$ F3 và xơ gan (F4). Việc xác định mức độ XHG có 3 vai trò chính sau đây: quyết định thời điểm bắt đầu điều trị, tránh tiến triển đến XG, đặc biệt khi có xơ hóa đáng kể; thiết lập chế độ theo dõi đặc biệt, xác định thời gian tối ưu để bắt đầu tầm soát biến chứng (HCC, dẫn tĩnh mạch thực quản) đối với xơ hóa nặng, tiên lượng, theo dõi và dự đoán đáp ứng điều trị.

ARFI được tích hợp vào máy siêu âm dòng Acuson S2000TM của hãng Siemens có sẵn. Kỹ thuật này hoạt động theo nguyên lý ghi hình bằng xung xạ âm có thể khảo sát các mô ở sâu mà không phải ấn đầu dò. Kỹ thuật ARFI kích thích cơ học mô bằng cách dùng xung đẩy trong thời gian ngắn trong vùng khảo sát (region of interest: ROI) được chọn. Khi xung qua ROI gây ra dời chỗ mô, mô dời chỗ và trở lại vị trí cũ tùy vào đặc điểm cơ học tạo nên sóng biến dạng thẳng góc xung đẩy. Tốc độ của mô dời chỗ hay vận tốc sóng biến dạng (shear wave velocity: SWV) được đo bằng chùm siêu âm quy ước theo dõi cùng đầu dò siêu âm dùng để tạo ra lực và phản ánh độ cứng hay độ đàn hồi của mô. SWV tỷ lệ thuận với độ cứng mô, SWV càng nhanh thì mô khảo sát càng cứng. Từ SWV sẽ suy ra mức độ XHG được chia thành 4 độ tương ứng với mức độ XHG theo Metavir. ARFI là một kỹ thuật siêu âm đàn hồi tiên tiến cho phép

đánh giá nhanh xơ hóa gan không xâm lấn và hầu như không có phản ứng bất lợi nào. BN và người làm đều thoải mái và chỉ mất thời gian khoảng năm phút. Có được đồng thuận tốt với các người khám khác. Ngay sau khi đánh giá siêu âm gan, ARFI cho thông tin về mức độ xơ hóa gan tại chỗ, mà không cần phải mua thêm máy khác.

APRI là một chỉ số chẩn đoán mức độ XHG không xâm nhập, đơn giản nhất chỉ dựa vào số lượng tiểu cầu và ngưỡng AST với độ chính xác có thể chấp nhận được. Công thức tính APRI được xây dựng bởi nghiên cứu của Wai CT và cs (2003) thuộc nhóm Anna Lok tại trường đại học Ann Arbor của Hoa Kỳ [34]. Công thức tính APRI như sau:

$$APRI = \frac{\frac{AST \text{ level}}{ULN *}}{\text{Platelet counts } (10^9 / L)} \times 100$$

Mặc dù APRI có độ chính xác vừa phải, thấp hơn so với Fibrotest, Fibrometre, Fibroscore trong xác định XHG [13], [28], APRI là một công cụ đơn giản, phổ biến, có giá thành thấp và hữu ích để ước tính bước đầu mức độ XHG, giúp loại trừ xơ hóa đáng kể, xơ hóa nặng và XG, đặc biệt trong những khu vực có hệ thống chăm sóc sức khỏe hạn chế.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang phân tích.

3.2. Dân số nghiên cứu: Tất cả BN từ 16 tuổi trở lên bị bệnh gan mạn do vi-rút B, C, rượu và viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) tại bệnh viện Nhân Dân 115, thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian trên.

3.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu: BN từ 16 tuổi trở lên được chẩn đoán xác định là bệnh gan mạn do 1 hay nhiều nguyên nhân trong 4 nguyên nhân sau: HBV, HCV, rượu và NASH tại Khoa Tiêu hóa bệnh viện Nhân Dân 115, thành phố Hồ Chí Minh.

3.3.1. Chẩn đoán xác định VGM: thâm nhiễm tế bào lympho ở khoảng cửa trên kết quả GPB (từ A1 trở lên theo phân loại Metavir).

3.3.2. Chẩn đoán nguyên nhân:

- NASH khi thỏa các tiêu chuẩn sau: nhiễm mỡ từ 5% trở lên, thâm nhiễm tế bào viêm mạn

và tổn thương tế bào gan dạng thoái hóa nước (ballooning) trên GPB [11]; BN không uống rượu đáng kể: < 210g/tuần đối với nam, < 140g/tuần đối với nữ trong 2 năm vừa qua [10]; loại trừ gan nhiễm mỡ do các nguyên nhân khác như viêm gan do vi-rút C, B, thuốc (amiodarone, methotrexate, tamoxifen, glucocorticoids, valproate...)

- Rượu: Uống rượu đáng kể: uống > 210g/ tuần ở nam và > 140g/tuần ở nữ trên 2 năm [10]; GGT tăng cao hay AST tăng với AST > ALT [18]; GPB: nhiễm mỡ, tổn thương tế bào gan dạng thoái hóa nước, thâm nhiễm tế bào viêm chủ yếu ở tiểu thùy, có thể kèm xơ hóa gan [18]. Loại trừ các nguyên nhân khác gây tăng men gan như HBV, HCV, thuốc, tự miễn...

- Vi-rút B: HBsAg (+) ≥ 6 tháng.

- Vi-rút C: HCV RNA (+) ≥ 6 tháng hay HCV RNA (+) và siêu âm cho thấy cấu trúc gan thô.

3.4. Tiêu chuẩn loại trừ

- BN không đồng ý tham gia nghiên cứu, không đồng ý hay có chống chỉ định ST gan

- Đợt cấp của bệnh gan mạn khi ALT/AST tăng đột ngột trên 10 lần ULN

- Có thêm 1 nguyên nhân khác gây bệnh gan mạn ngoài 4 nguyên nhân trên

- Mẫu ST gan không đạt chuẩn < 6 khoảng cửa.

- Số lần đo SWV thành công < 10, tỷ lệ thành công phép đo > 60% và sự khác biệt giữa tứ phân vị thứ 1 và 3 (Inter quartile range: IQR) < 30% [8].

3.5. Cách tiến hành

Tất cả BN được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng và thực hiện các xét nghiệm cần thiết theo mẫu thu thập số liệu. Các bệnh nhân có chỉ định và không có chống chỉ định sinh thiết (ST) gan được tiến hành ST tại phòng siêu âm của BV Nhân Dân 115 bằng súng ST tự động Bard sản xuất tại Mỹ. Tất cả BN đều được thực hiện kỹ thuật ARFI cài đặt trên máy Siemens ACUSON S2000 trong vòng 2 tuần trước hay sau khi ST gan tại Trung tâm Y khoa Medic TP HCM. Công thức máu toàn bộ, AST, ALT được làm cùng 1 thời điểm trong vòng 1 tuần trước ST. Phân tích GPB do giảng viên thuộc Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch có kinh nghiệm về phân tích mô học gan thực hiện.

3.6. Xử lý số liệu: bằng phần mềm thống kê STATA 12.

- Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV theo giá trị ngưỡng tốt nhất của SWV. Xác định độ chính xác trong chẩn đoán mức độ xơ hóa bằng phân tích đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) gồm diện tích dưới đường cong (Area Under de ROC Curve: AUROC), khoảng tin cậy (KTC).

- Đánh giá mối tương quan giữa 2 biến số liên tục phân phối chuẩn bằng tương quan Pearson với hệ số tương quan Pearson hay r. Đánh giá mối tương quan 1 biến số liên tục với 1 biến số thứ tự hay phân loại bằng tương quan thứ bậc Spearman (Spearman's rank correlation), tính Spearman rho với KTC 95%.

- Kết quả có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

4. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 1/12/2012-15/1/2015, chúng tôi thực hiện ST 127 ca, nhưng chỉ 119 ca đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

4.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

- Tuổi trung bình (TB) 47,24, độ lệch chuẩn (ĐLC) 13,38, nam chiếm đa số 65,55%.

- BMI TB: $23,72 \pm 2,75$, đa số BN thuộc nhóm có nguy cơ hay dư cân và béo độ 1 chiếm 63,02%.

4.2. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Đa số BN có lý do khám bệnh là men gan tăng (50,42%) và không có triệu chứng cơ năng (47%). Một là triệu chứng thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 42,01%. 92,44% BN không có triệu chứng thực thể.

Bảng 1. Đặc điểm các xét nghiệm sinh hóa gan mật

Xét nghiệm	TB	ĐLC	Giá trị bất thường n (%)
AST (U/l)	59,75	40,42	69 (57,98)
ALT (U/l)	50,29	37,71	54 (45,38)
ALT hay AST			77 (64,7)
ALP (U/l)	80,53	45,31	0 (0)
GGT (U/l)	165,48	286,78	62 (54,39)
Bilirubin (mg/dl)	0,88	0,65	16 (13,68)
INR	0,99	0,08	0 (0)
Albumin (g/dl)	4,26	0,62	15 (12,93)

- GGT, AST và ALT là các men có tỷ lệ bất thường cao, ALT hay AST tăng chiếm 64,7%. Đa số BN có bilirubin và albumin trong giới hạn bình thường và tất cả các BN đều có INR và ALP trong giới hạn bình thường.

4.3. Nguyên nhân gây bệnh gan mạn

Nguyên nhân gây bệnh gan mạn: 57 ca NASH, 40 ca do vi-rút và 22 ca do rượu.

NASH là nguyên nhân gây bệnh gan mạn chiếm tỷ lệ cao nhất (47,9%), kế tiếp là do vi-rút B và C (33,62%). VGM do rượu chiếm tỷ lệ thấp nhất (18,49%).

4.4. Sinh thiết gan

Biến chứng duy nhất của ST gan trong nghiên cứu của chúng tôi là đau. Đau tại nơi ST hay vai phải gồm 26 BN, chiếm tỷ lệ 21,85%. Tất cả các trường hợp đau đều giảm sau 1-3 giờ.

Thời gian nằm viện sau ST TB: $8,5 \text{ giờ} \pm 6,4$ giờ. Thời gian ngắn nhất: 6 giờ, dài nhất 48 giờ. 96 BN chiếm 80,67% xuất viện sau ST gan 6 giờ.

Chúng tôi ST tổng cộng 127 ca, 8 ca có số khoảng cửa < 6 bị loại ra khỏi nhóm nghiên cứu, tỷ lệ ST thành công là 93,7%.

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

Bảng 2. Giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir

Giai đoạn xơ hóa	F0	F1	F2	F3	F4	Tổng cộng
n	9	57	23	19	11	119
%	7,56	47,9	19,33	15,97	9,24	100

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

4.5. Giá trị của ARFI trong đánh giá xơ hóa gan

- 100% đo độ đàn hồi gan bằng kỹ thuật ARFI thành công.
- TB của SWV: 1,41 m/s, ĐLC: 0,54
- Có mối tương quan thuận, chặt chẽ (Spearman

$\rho = 0,69$), có ý nghĩa ($p = <0,0001$) giữa SWV với giai đoạn XHG trên GPB

- Đánh giá có xơ hóa ($F \geq 1$) không quan trọng đối với bệnh gan mạn, tuy nhiên để xác định giá trị tham chiếu của SWV cho F1, chúng tôi tiến hành phân tích AUROC, độ nhạy, độ đặc hiệu trong chẩn đoán có xơ hóa. Mặc dù chỉ có 11 BN xơ gan (F4), chúng tôi vẫn xác định giá trị ngưỡng của SWV trong chẩn đoán xơ gan thông qua AUROC, độ nhạy, độ chuyên; để có thể bước đầu cung cấp giá trị tham chiếu của SWV cho F4.

Bảng 3. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV và AUROC của ARFI trong chẩn đoán mức độ XHG

Mức độ xơ hóa	Giá trị ngưỡng (m/s)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUROC
Có xơ hóa ($F \geq 1$)	1,18	58,18	88,89	98,5	14,8	0,74
Đáng kể ($F \geq 2$)	1,29	79,25	89,39	85,7	84,3	0,86
Nặng ($F \geq 3$)	1,36	96,67	86,52	70,7	98,7	0,93
Xơ gan (F4)	1,77	100	89,81	50,0	100,0	0,96

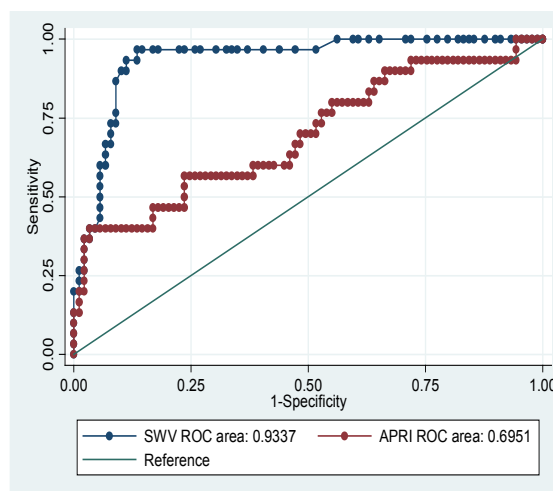
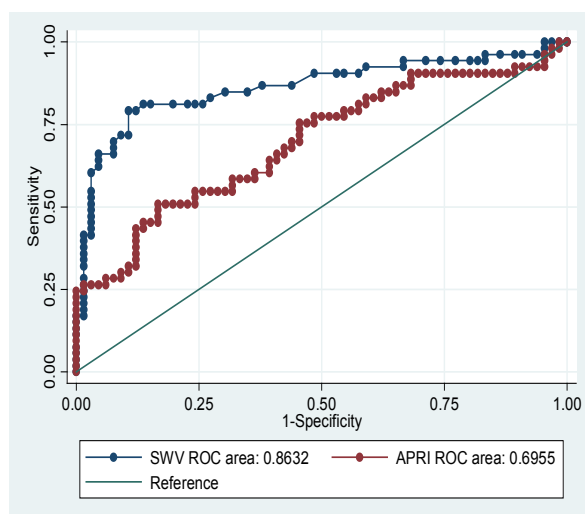
4.6. Giá trị của APRI trong chẩn đoán đánh giá xơ hóa gan

- TB của APRI: 0,59; ĐLC: 0,51
- Tương quan giữa APRI với SWV có $r = 0,41$, $p = <0,0001$

Bảng 4. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV và AUROC của ARFI trong chẩn đoán mức độ XHG

Mức độ xơ hóa	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUROC
Đáng kể ($F \geq 2$)	0,569	50,94	83,33	71,1	67,9	0,7
Nặng ($F \geq 3$)	1,163	40,0	96,63	80,0	82,7	0,7

- AUROC của ARFI lớn hơn của APRI đối với chẩn đoán xơ hóa đáng kể và nặng có ý nghĩa (biểu đồ 1).



Biểu đồ 1. Đường cong ROC của ARFI và APRI đối với xơ hóa nặng

4.7. Phối hợp kỹ thuật ghi hình ARFI và APRI

- Phối hợp 2 phương pháp kỹ thuật ghi hình ARFI và APR sử dụng giá trị ngưỡng kết hợp như

sau: APRI=0,569 và SWV=1,29 đối với xơ hóa đáng kể; APRI=1,163 và SWV=1,36 đối với xơ hóa nặng.

Bảng 5. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV và AUROC của ARFI, APRI và phối hợp 2 phương pháp

	Mức độ xơ hóa	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	AUROC
ARFI	Đáng kể	79,25	89,73	85,7	84,3	0,86
	Nặng	96,67	86,52	70,7	98,7	0,93
APRI	Đáng kể	50,94	83,33	71,1	67,9	0,7
	Nặng	40,0	96,63	80,0	82,7	0,7
Phối hợp	Đáng kể	45,3	100,0	100,0	69,5	0,73
	Nặng	40,0	98,9	92,3	83,0	0,7

- Phối hợp 2 phương pháp làm tăng độ đặc hiệu và PPV so với kỹ thuật ghi hình ARFI và APRI trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng, nhưng không tăng AUROC.

5. BÀN LUẬN

5.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Cho dù bất cứ nguyên nhân, sự tích tụ cơ chất gian bào gây XHG rất chậm, ước tính mất khoảng 20-30 năm để tiến triển đến xơ gan. Do đó mặc dù bệnh gan mạn có thể xảy ra ở bất kỳ lứa tuổi nào, nhưng thường gặp ở lứa tuổi trung niên. Đa số nghiên cứu đều cho thấy bệnh gan mạn có thể xảy ra ở độ tuổi từ 20-80 tuổi, với tuổi TB trong khoảng 40-50 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giới hạn tuổi từ 22 đến 80 tuổi với tuổi TB là 47,24, tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới và các nghiên cứu trong nước [36], [14], [4]

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới tương tự như một số nghiên cứu trong nước và nước ngoài [14], [3], [9]. Tỷ lệ giới tính tùy thuộc phần lớn vào tỷ lệ các nguyên nhân trong dân số nghiên cứu.

Trong những thập niên gần đây, nước ta theo xu thế chung trong khu vực Châu Á có sự thay đổi đáng kể về lối sống với chế độ dinh dưỡng quá mức, giảm vận động, dẫn đến dư cân, béo phì, đái tháo đường loại 2 và hội chứng rối loạn chuyển hóa ngày càng gia tăng, vì thế tần suất NAFLD/NASH cũng gia tăng. BMI TB trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn giá trị bình thường

và đa số BN thuộc nhóm dư cân hay béo độ 1 (63,02%).

5.2. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Hai phần ba trường hợp bệnh gan mạn không có triệu chứng hay có triệu chứng mơ hồ không chuyên biệt như mệt mỏi, chán ăn... trừ khi diễn tiến đến XG [25]. Do đó, đa số BN trong nghiên cứu của chúng tôi đến khám bệnh vì men gan tăng khi kiểm tra sức khỏe, chiếm tỷ lệ 55,42%. Kiểm tra ALT/AST định kỳ hàng năm thực sự cần thiết nhằm phát hiện bệnh gan mạn để có thể chẩn đoán và điều trị bệnh kịp thời.

Một là triệu chứng cơ năng thường gặp nhất trong nghiên cứu này chiếm tỷ lệ 42,01% phù hợp với y văn [17]. Tất cả BN trong nghiên cứu của chúng tôi là viêm gan mạn và XG còn bù do đó đa số BN không có triệu chứng thực thể (92,59%).

Trong bệnh gan mạn, aminotransferase thường tăng dưới 10 lần ($< 300\text{U/l}$), tăng cao trong đợt kịch phát cấp, bilirubin, albumin huyết thanh và INR đa số trong giới hạn bình thường [17]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với y văn, GGT, AST và ALT là các men có tỷ lệ bất thường cao, đa số BN có bilirubin và albumin trong giới hạn bình thường và tất cả các BN đều có INR và ALP trong giới hạn bình thường.

5.3. Nguyên nhân gây bệnh gan mạn

NAFLD/NASH là nguyên nhân thường gặp gây tổn thương gan mạn tại nhiều nước trên thế giới, tần suất bệnh này ngày càng gia tăng châu

Á đặc biệt trong 2 thập niên gần đây từ 15% đến 30% [35]. Theo nghiên cứu vào năm 2013, tần suất NAFLD tại châu Á tương đương các nước phương Tây [19]. So sánh với các nghiên cứu khác, tỷ lệ NASH trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn rất nhiều so với các nghiên cứu trong nước và nước ngoài [3], [9], [14], [36]. Hầu hết các nghiên cứu, viêm gan do vi-rút chiếm tỷ lệ cao nhất, trong khi NASH chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Chúng tôi chỉ chọn những BN có chỉ định ST gan vào nghiên cứu, như đối với VG do vi-rút B, C những BN cần ST gan để quyết định điều trị kháng vi-rút, đặc biệt những BN có điều kiện kinh tế để điều trị khi có kết quả ST gan đối với VG do vi-rút C. Do vậy số BN VG do vi-rút B, C trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ 33,62%. Hơn nữa, đa số BN NASH có tiền căn men gan tăng nhưng không tìm được nguyên nhân và đã đi khám khá nhiều cơ sở y tế trước đó, vì thế thuyết phục BN ST gan khá dễ dàng hơn nhiều so với BN bị VGM do rượu và vi-rút. Rượu chiếm tỷ lệ thấp so với 2 nhóm nguyên nhân còn lại tương tự với các nghiên cứu của các tác giả khác [3], [9], [14], [36].

5.4. Sinh thiết gan

Chúng tôi sử dụng súng ST tự động Bard được chọn với độ sâu ST là 22mm với kim ST có đường kính 1,8mm và tiến hành ST dưới hướng dẫn SA, vị trí ST được chọn lựa cẩn thận và đường đi của kim được theo dõi nên đảm bảo chất lượng mẫu mô và sự an toàn. Mẫu mô gan được nhuộm HE, PAS và Trichrome theo đúng tiêu chuẩn như các nghiên cứu ở nước ngoài. Phân tích GPB do giảng viên thuộc bộ môn GPB trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch tu nghiệp nước ngoài, có kinh nghiệm trên 18 năm về phân tích mô học gan. Tất cả đều đảm bảo cho kỹ thuật ST gan trong nghiên cứu của chúng tôi đạt chất lượng.

Chúng tôi thực hiện ST 127 ca, nhưng chỉ 8 ca có số khoảng cửa < 6 được loại ra khỏi nghiên cứu. Tỷ lệ ST gan thành công là 93,7%. Tỷ lệ này tương tự nghiên cứu của Lê Thị Thanh Quýt [4] là 95,9% khi thực hiện ST gan bằng kỹ thuật hút kiểu Menghini. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của tác giả này, số khoảng cửa ≥ 3 đã được xem là thành công. Do đó nếu theo tiêu chuẩn của chúng tôi, tỷ lệ ST

gan thành công của tác giả Lê Thị Thanh Quýt thấp hơn đáng kể. Với số khoảng cửa ≥ 6 được xem như ST gan thành công giống như tiêu chuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của Friedrich-Rust M và cs [23] có tỷ lệ thành công là 93,4% tương tự kết quả của chúng tôi.

Các nghiên cứu cho thấy ST gan qua da trong bệnh lý gan lan tỏa có tần suất biến chứng nặng như chảy máu và tử vong khá thấp [31]. Biến chứng duy nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là đau tại nơi ST hay vai phải gồm 26 BN, chiếm tỷ lệ 24,07 %. Tất cả các trường hợp đau đều giảm sau 1-3 giờ. Không có trường hợp nào có các biến chứng khác như xuất huyết nội, nhiễm trùng...

5.5. Giá trị của ARFI trong chẩn đoán mức độ XHG

Tỷ lệ thực hiện thành công kỹ thuật ARFI là 100%, đây là một lợi thế của kỹ thuật này so với TE với máy Fibroscan, do Fibroscan không thực hiện được trên BN béo bụng và khoang gian sườn hẹp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu trước đây [9], [14], [24], SWV có tương quan thuận chặt chẽ với mức độ xơ hóa với Spearman rho = 0,63. Như vậy, SWV tăng tương ứng với mức độ tăng của XHG theo hệ thống điểm Metavir trên GPB, do đó kỹ thuật ARFI đánh giá XHG ở BN bị bệnh gan mạn là một phương tiện đáng tin cậy.

Hơn 10-15 năm qua, các nhóm nghiên cứu khác nhau trên thế giới đã có một sự nỗ lực lớn để xác định vai trò và độ tin cậy của các phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập đặc biệt là các phương tiện đo độ đàn hồi nhằm thay thế một phần ST gan. Mặc dù có một số nhược điểm như không thể xác định nguyên nhân, hoạt tính viêm, mức độ nhiễm mỡ..., nhưng các phương pháp không xâm nhập có những ưu điểm so với ST gan và đã cho thấy đáng tin cậy trong đánh giá XHG như Fibroscan, ARFI, SSI..., trong đó Fibroscan đã được FDA chấp thuận. Khi tiến hành so sánh Fibroscan với kỹ thuật ARFI, nghiên cứu phân tích tổng hợp của Bota S (2013) [7] cho thấy không có sự khác biệt về giá trị chẩn đoán giữa 2 kỹ thuật này đối với các mức độ XHG.

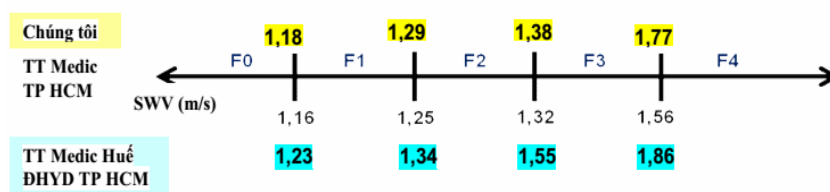
Có 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp về giá trị của kỹ thuật ghi hình ARFI trong đánh giá XHG

đối với bệnh gan mạn. 1 nghiên cứu của Friedrich-Rust M (2012) [22] bao gồm các bài báo cho đến 10/2010 và một nghiên cứu của Nierhoff J (2013) [30] bao gồm các dữ liệu từ 2007 đến 2/2012. AUROC trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng của 2 nghiên cứu này không khác biệt nhiều 0,84 và 0,89 (Nierhoff J) và 0,87 và 0,91 (Friedrich-Rust M). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự: AUROC trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể là 0,86 và trong chẩn đoán xơ hóa nặng là 0,88. Một phương pháp chẩn đoán được xem là khá tốt khi AUROC > 0,7, được xem là tốt nếu AUROC từ > 0,8 và rất tốt khi AUROC > 0,9. Theo sự phân loại này, chúng tôi nhận thấy ARFI là một phương pháp chẩn đoán mức độ xơ hóa đáng kể và nặng tốt.

Các giá trị ngưỡng chẩn đoán xơ hóa đáng kể và nặng của chúng tôi là 1,29 và 1,36, đều thấp hơn so với Friedrich-Rust M (2012) [22] (1,34 đối với $\geq F2$ và 1,55 đối với $\geq F3$) và Nierhoff J (2013) [30] (1,35 đối với $\geq F2$, 1,61 đối với $\geq F3$) tương đồng với nghiên cứu gần đây của Goertz SR (2013) [24] và cao hơn so với của Chung HJ [14]. Sự khác biệt này có thể do tỷ lệ xơ hóa nặng trong dân số nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn Friedrich-Rust M và Nierhoff J. Bên cạnh tỷ lệ % các giai đoạn xơ hóa, giá trị ngưỡng còn tùy thuộc vào một số yếu tố như các đặc điểm nhân trắc trong dân số nghiên cứu (như BMI, chủng

tộc...), tiêu chuẩn chọn bệnh, khoảng thời gian từ ST gan cho đến khi đo SWV. Đa số các nghiên cứu ở nước ngoài là hồi cứu hay có khoảng thời gian giữa ST gan và đo ARFI rất dài, thường từ vài tháng cho đến 17 tháng [20], [21]. Độ nhạy, độ đặc hiệu và NPV của kỹ thuật ARFI trong nghiên cứu của chúng tôi đều trên 85%, cao hơn so với các tác giả khác, đặc biệt có độ đặc hiệu và NPV trong chẩn đoán xơ hóa nặng rất cao. Do đó, ARFI có giá trị giúp chẩn đoán loại trừ xơ hóa đáng kể và đặc biệt là xơ hóa nặng.

Từ kết quả, chúng tôi có giá trị tham chiếu của F1, F2, F3 và F4 ở biểu đồ 2, trong đó F4 chỉ có giá trị tham khảo vì số BN bị F4 chỉ có 11 ca. Hiện nay, 3 cơ sở y tế ở nước ta có thực hiện kỹ thuật ghi hình ARFI, nhưng sử dụng giá trị tham chiếu của SWV trong các giai đoạn xơ hóa gan khác nhau. Trung tâm Medic Huế và bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM sử dụng giá trị ngưỡng từ nghiên cứu đa trung tâm của Sporea I và cs (2012) [33] trên 914 BN bị bệnh gan mạn, Trung tâm Medic TP HCM sử dụng giá trị ngưỡng suy từ công thức hồi quy tuyến tính giữa kỹ thuật ARFI và Fibroscan nghiên cứu trên 544 BN Việt Nam có bệnh gan mạn [26]. So với nghiên cứu của Trung tâm Y khoa Medic tp.HCM, giá trị tham chiếu trong phân độ F2 và F3 của chúng tôi gần tương đồng. Tuy nhiên nghiên cứu của trung tâm này có hạn chế là không dựa vào tiêu chuẩn vàng là GPB.



Biểu đồ 2. Các giá trị tham chiếu của SWV

5.6. Giá trị của APRI trong chẩn đoán mức độ XHG

Chúng tôi tìm thấy có tương quan thuận có ý nghĩa giữa APRI với SWV ($r=0,41$) và với giai đoạn XHG trên GPB (Spearman rho = 0,35), tương tự nghiên cứu của Li SM (2014) [27] trên BN VGM do HCV, tương quan giữa APRI với giai đoạn XHG có Spearman rho = 0,478 ($p=0,001$).

APRI được Wai và cs xây dựng vào năm 2003

với công thức tính toán rất đơn giản, chỉ dựa vào 2 thông số thường qui có sẵn là số lượng TC và ngưỡng AST trong huyết thanh [34]. 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp về APRI trong đánh giá mức độ XHG trên bệnh gan mạn do vi-rút viêm gan C cho kết quả tương đồng nhau: APRI có độ chính xác khá tốt trong đánh giá xơ hóa đáng kể và tốt đối với xơ hóa nặng và xơ gan [28], [12]. Khi so sánh kết quả với nghiên cứu của Cassinotto C (2014)

[9], có dân số nghiên cứu giống chúng tôi (gồm các BN bị bệnh gan mạn do nhiều nguyên nhân), AUROC trong đánh giá xơ hóa đáng kể khá tốt (0,71), tương tự nghiên cứu của chúng tôi (0,7), nhưng cao hơn trong đánh giá xơ hóa nặng. Sự khác biệt này có lẽ do tỷ lệ xơ hóa nặng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn (25,21% so với 41,2%). Các nghiên cứu khác nhau đều có giá trị ngưỡng khác nhau đối với các mức độ XHG, nhưng hầu hết gần với 0,5 đối với xơ hóa đáng kể và 1,0 đối với xơ hóa nặng và cũng theo đề nghị của Wai và cs [34], tác giả của APRI, cho nên một số nghiên cứu bao gồm cả phân tích tổng hợp đều phân tích thêm giá trị của APRI với 2 giá trị ngưỡng này trong đánh giá xơ hóa đáng kể và nặng. Chúng tôi cũng thử phân tích độ nhạy, đặc hiệu, các giá trị dự đoán, AUROC với 2 giá trị ngưỡng nêu trên, kết quả cho thấy không có sự khác biệt đáng kể. Kết quả cho thấy APRI có độ đặc hiệu khá cao trong hầu hết nghiên cứu và đặc biệt NPV cao trong chẩn đoán xơ hóa nặng. APRI là một chỉ số rất đơn giản nên sử dụng để bước đầu phân nhóm BN có xơ hóa nặng hay không trên thực hành lâm sàng đối với VGM do nhiều nguyên nhân khác nhau.

AUROC của kỹ thuật ghi hình ARFI đều cao hơn có ý nghĩa so với APRI trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể (0,86 so với 0,7) và xơ hóa nặng (0,93 so với 0,7). Kết quả của Li SM (2014) [27] khi so sánh giá trị của APRI và kỹ thuật ghi hình ARFI trên BN VGM do HCV cũng cho thấy AUROC của ARFI cao hơn có ý nghĩa so với APRI trong đánh giá xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng: AUROC của ARFI và APRI trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể lần lượt là 0,775; 0,721 và trong chẩn đoán xơ hóa nặng là 0,901; 0,787.

5.7. Phối hợp kỹ thuật ghi hình ARFI và APRI

Mỗi phương pháp chẩn đoán XHG không xâm nhập đều có một số hạn chế nhất định. Do đó nhằm cải thiện giá trị chẩn đoán, một số nghiên cứu trên thế giới đã phối hợp 2 phương pháp không xâm nhập để đánh giá XHG. Kết quả cho thấy, phối hợp 2 phương pháp có thể làm tăng độ đặc hiệu như khi kết hợp Fibroscan với ARFI [32] hay độ chính xác như khi phối hợp APRI hay FIB-4 với

Fibroscan [16], hay PPV, NPV khi phối hợp ELF với Fibroscan hay ARFI [15].

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, phối hợp APRI và ARFI có AUROC (0,73) khá tốt trong đánh giá xơ hóa đáng kể, AUROC tăng hơn so với AUROC của APRI (0,7), nhưng thấp hơn đáng kể so với AUROC của ARFI (0,86). Đối với xơ hóa nặng, AUROC của phối hợp 2 phương pháp tương tự của APRI (0,7), nhưng thấp hơn đáng kể so với của ARFI (0,93). Tuy nhiên, độ đặc hiệu rất cao khi phối hợp 2 phương pháp trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể (100%) và xơ hóa nặng (98,9%), tăng hơn so với kỹ thuật ARFI (89,33% đối với xơ hóa đáng kể và 86,52% đối với xơ hóa nặng) và APRI (83,33% đối với xơ hóa đáng kể và 96,93% đối với xơ hóa nặng). Ngoài ra, phối hợp 2 phương pháp còn làm tăng PPV (100% đối với xơ hóa đáng kể và 92,3% đối với xơ hóa nặng) so với ARFI (85,7% đối với xơ hóa đáng kể và 70,7% đối với xơ hóa nặng) và APRI (71,1% đối với xơ hóa đáng kể và 80% đối với xơ hóa nặng) trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và nặng. Kết quả cũng tương tự nghiên cứu của Sporea I và cs (2012): khi phối hợp ARFI với TE làm tăng PPV (90,9% lên 93,3 %) và độ đặc hiệu (71,1% lên 93,3% đối với xơ hóa đáng kể; 83,3% lên 94,4% đối với xơ gan) nhưng giảm độ chính xác so với TE hay ARFI đối với xơ hóa đáng kể (0,827 xuống 0,68 [32]. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, có 53 ca bị xơ hóa đáng kể theo Metavir, trong đó có 24 BN có mức độ XHG tương đồng khi đánh giá bằng ARFI và APRI, vì vậy có thể tránh ST 45% (24/53); tương tự có 30 ca xơ hóa nặng, trong đó có 13 ca kết quả tương đồng khi đánh giá bằng ARFI và APRI, vì vậy có thể tránh ST 43,3% (13/30). Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Sporea I [32]. Khi phối hợp Fibroscan và ARFI có thể tránh ST gan 60,5% đối với xơ hóa đáng kể. Một nghiên cứu khác của Crespo và cs (2012) [15] khi kết hợp ARFI với ELF (The Enhanced Liver Fibrosis) làm tăng PPV, NPV đối với xơ hóa đáng kể và giúp phân loại chính xác trên 61% BN, tránh ST gan 72% BN.

6. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 119 bệnh nhân bị bệnh gan mạn do vi-rút (HBV, HCV), rượu và NASH, chúng tôi

nhận thấy kỹ thuật ARFI, APRI là những phương pháp không xâm lấn, đơn giản, thực hiện một cách nhanh chóng và có giá trị trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan trên BN bị bệnh gan mạn.

- Đối với kỹ thuật ARFI

Vận tốc sóng biến dạng có mối tương quan thuận chặt với giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir. ARFI có độ chính xác tốt với độ đặc hiệu và giá trị dự đoán âm cao trong đánh giá xơ hóa đáng kể và nặng. AUROC trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể là 0,86 và 0,93 đối với xơ hóa nặng. Để chẩn đoán xơ hóa đáng kể: giá trị ngưỡng của SWV là 1,29 m/s, có độ nhạy 79,25%, độ đặc hiệu 89,36%, PPV 85,7% và NPV 84,3%; để chẩn đoán xơ hóa nặng: giá trị ngưỡng của SWV là 1,36 m/s có độ nhạy 96,67 %, độ đặc hiệu 86,52%, PPV 70,7% và NPV 98,7%. Như vậy, kỹ thuật ghi hình ARFI có độ đặc hiệu, NPV cao trong cả 2 mức độ xơ hóa gan, do đó giúp xác định và loại trừ tốt xơ hóa đáng kể và rất tốt đối với xơ hóa nặng.

Giá trị tham chiếu của các giai đoạn xơ hóa gan: 1,18m/s cho F1, 1,29 m/s cho F2, 1,38 m/s cho F3 và giá trị tham khảo cho F4 là 1,77 m/s.

- Đối với APRI

APRI có tương quan khá chặt với SWV và với giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir. APRI có độ chính xác khá tốt (AUROC: 0,7) trong cả 2 mức độ xơ hóa. Đối với xơ hóa đáng kể: với giá trị ngưỡng 0,569, APRI có độ nhạy 50,94%, độ đặc hiệu 88,33%, PPV 71,1% và NPV 67,9%; đối với xơ hóa nặng với giá trị ngưỡng 1,163, APRI có độ nhạy 40%, độ đặc hiệu 96,63%, PPV 80% và NPV 82,7%. Như vậy APRI có độ đặc hiệu cao trong cả 2 mức độ xơ hóa và đặc biệt NPV cao đối với xơ hóa nặng, do đó giúp loại trừ xơ hóa nặng trên bệnh nhân bị viêm gan mạn.

- Phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI

Phối hợp 2 phương pháp làm tăng độ đặc hiệu so với kỹ thuật ARFI và APRI trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng và tăng PPV so với kỹ thuật ghi hình ARFI và APRI trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể, do đó giúp xác định và dự đoán xơ hóa đáng kể và nặng tốt hơn. Phối hợp 2 phương pháp có thể hạn chế ST gan 45% trường hợp khi chẩn đoán xơ hóa đáng kể và 43,3% khi chẩn đoán xơ hóa nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Viết Lộc, Trần Thị Minh Diễm, (2009), “Nghiên cứu tình hình nhiễm vi-rút B và một số yếu tố liên quan đường lây nhiễm tại tỉnh Thừa Thiên Huế”, *Tạp chí Y học thực hành*, (468-469) Bộ Y tế, tr. 340-348.
2. Cao Ngọc Nga, Phạm Thị Lệ Hoa, Nguyễn Đỗ Nguyên, (2003), “Nhiễm virus viêm gan B ở người đi chủng ngừa tại Thành phố Hồ Chí Minh năm 2001-2002”, *Tạp chí Y học Thực hành*, 2(442+443), tr.111-113.
3. Nguyễn Phương, Lê Thanh Lý, (2010), “Nghiên cứu sơ bộ giá trị của chỉ số tỷ lệ AST- tiểu cầu cải tiến trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan của bệnh lý chủ mô gan mạn tính”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 14(2), tr. 474-478.
4. Ngô Thị Thanh Quýt, Nguyễn Phương, Lê Thành Lý, Bùi Hữu Hoàng, (2010), “Chẩn đoán mức độ xơ hóa gan bằng phương pháp đo độ đàn hồi gan trên bệnh nhân bệnh gan mạn”, *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 14(phụ bản số 1, chuyên đề nội khoa), tr. 161-166.
5. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, et al, (2007), “How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences?”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22, tr. 788-793.
6. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al, (2013), “The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data”, *J Hepatol*, 58(3), pp. 593-608.
7. Bota S, Herkner H, Sporea I, (2013), “Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis”, *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 33(8), pp. 1138-1147.
8. Bota S, Sporea I, Sirli R, et al, (2014), “Factors associated with the impossibility to obtain reliable liver stiffness measurements by means of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography--analysis of a cohort of 1,031 subjects.”, *Eur J Radiol*, 83(2), pp. 268-272.
9. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, et al, (2014), “Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: Comparison

- of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan”, *Journal of Hepatology* 61j, pp. 550-557.
10. Chalasani N, Younossi X, Lavine JE, et al, (2012), “The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association”, *Hepatology*, 55(6), pp. 2005-2022.
 11. Chalasani N, Younossi Z, et al, (2012), “The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association”, *Hepatology*, 55(6), pp. 2005-2023.
 12. Chou R, Wasson N, (2013), “Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review”, *Annals of internal medicine*, 158(11), pp. 807-820.
 13. Chrostek L, Panasiuk A, (2014), “Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease”, *World journal of gastroenterology : WJG*, 20(25), pp. 8018-8023.
 14. Chung JH, Ahn HS, Kim SG, et al, (2013), “The usefulness of transient elastography, acoustic-radiation-force impulse elastography, and real-time elastography for the evaluation of liver fibrosis”, *Clinical and molecular hepatology*, 19(2), pp. 156-164.
 15. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, et al, (2012), “ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study”, *J Hepatol*, 57(2), pp. 281-287.
 16. Crisan D, Radu C, Lupsor M, (2012), “Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assesment in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients”, *Hepatitis monthly*, 12(3), pp. 177-184.
 17. Dan L, Longo A SF, (2010). *Harrison's Gastroenterology and Hepatology*. 17 ed: Mc Graw Hill Medical; 390-391.
 18. European Association for the Study of the Liver, (2012), “EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease”, *Journal of Hepatology* 57(57j), pp. 399-420.
 19. Farrell GC, Wong VW, Chitturi S., (2013), “NAFLD in Asia--as common and important as in the West.”, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10(5), pp. 307-318.
 20. Fierbinteanu Braticevici, C., Sporea, I., Panaitescu, E., Tribus, L., (2013), “Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease”, *Ultrasound in medicine & biology*, 39(11), pp. 1942-1950.
 21. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al, (2012), “Acoustic Radiation Force Impulse-imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis: a pooled meta-analysis”, *J Viral Hepat*, 19, pp. e212-219.
 22. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al, (2012), “Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis”, *Journal of viral hepatitis*, 19(2), pp. e212-219.
 23. Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, et al (2012), “Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD”, *Eur J Radiol*, 81(3), pp. 325-331.
 24. Goertz RS, Sturm J, Pfeifer L, et al, (2013), “ARFI cut-off values and significance of standard deviation for liver fibrosis staging in patients with chronic liver disease”, *Ann Hepatol*, 12(6), pp. 935-941.
 25. Jay HH, (2007), “Chronic hepatitis”, *Goldman: Cecil Medicine*, 23rd edit, Saunders Elsevier, pp. 336-356.
 26. Le, L. Comparison of liver stiffness values by Virtual Touch ARFI and Fibroscan TE in Large Sample Study of 554 Cases. 2012; Available from: http://postereng.netkey.at/esr/online_viewing/index.php?module=view_search&task=nullsearch&searchCongressId=511&Pos=200.
 27. Li SM, Li GX, Fu DM, et al, (2014), “Liver fibrosis evaluation by ARFI and APRI in chronic hepatitis C”, *World journal of gastroenterology : WJG*, 20(28), pp. 9528-9533.
 28. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, (2011), “Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis”, *Hepatology*, 53(3), pp. 726-736.

29. Nguyen LH, (2013), "Systematic review: Asian patients with chronic hepatitis C infection", *Aliment Pharmacol Ther*, 37(10), pp. 921-936.
30. Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E, (2013), "The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis", *European radiology*, 23(11), pp. 3040-3053.
31. Poynard T, Ratziu V, Bedossa P., (2000), "Appropriateness of liver biopsy", *Can J Gastroenterol*, 14(6), pp. 543-548.
32. Sporea I, Şirli R, Popescu A, Bota S, (2011), "Is it better to use two elastographic methods for liver fibrosis assessment ?", *World J Gastroenterol*, 17(33), pp. 3824-3829.
33. Sporea, I., Bota, S., Peck-Radosavljevic, M., (2012), "Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study", *European journal of radiology*, 81(12), pp. 4112-4118.
34. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al, (2003), "A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C", *Hepatology*, 38, pp. 518-526.
35. Wong VW, (2013), "Nonalcoholic fatty liver disease in Asia: a story of growth", *J Gastroenterol Hepatol*, 28(1), pp. 18-23.
36. Yap WW, Kirke R, Yoshida EM, (2013), "Non-invasive assessment of liver fibrosis using ARFI with pathological correlation, a prospective study", *Ann Hepatol*, 12(4), pp. 608-615.