

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y – DƯỢC

LÊ THỊ THU HIỀN

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ CHỈ SỐ CHỐNG OXY HÓA
TRONG MÁU Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH GAN DO RƯỢU**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÁI NGUYÊN, NĂM 2017

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y – DƯỢC

LÊ THỊ THU HIỀN

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ CHỈ SỐ CHỐNG OXY HÓA
TRONG MÁU Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH GAN DO RƯỢU**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Chuyên ngành: Nội tiêu hóa

Mã số: 62.72.01.43

Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS TS Nguyễn Quang Duật
2. PGS TS Trịnh Xuân Tráng

THÁI NGUYÊN, NĂM 2017

MỤC LỤC

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

MỤC LỤC

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

DANH MỤC HÌNH

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Bệnh gan do rượu.....	3
1.1.1. Dịch tễ học bệnh gan do rượu.....	3
1.1.2. Các yếu tố nguy cơ của bệnh gan do rượu.....	3
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh bệnh gan do rượu.....	5
1.1.4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh gan do rượu.....	10
1.1.5. Đặc điểm mô bệnh học.....	16
1.1.6. Chẩn đoán xác định bệnh gan do rượu.....	19
1.1.7. Tiên lượng.....	22
1.1.8. Điều trị.....	23
1.2. Một số hiểu biết về gốc tự do trong y sinh học.....	24
1.2.1. Khái niệm về gốc tự do.....	24
1.2.2. Đặc điểm của gốc tự do (R [•]).....	25
1.2.3. Quá trình hình thành các gốc tự do trong cơ thể.....	27
1.3. Hệ thống chống oxy hoá trong cơ thể.....	28
1.3.1. Hệ thống chống oxy hoá có bản chất enzym.....	29
1.3.2. Hệ thống chống oxy hoá có bản chất không enzym.....	30
1.3.3. Trạng thái chống oxy hóa toàn phần-TAS (Total Antioxidant Status)..	32
1.3.4. MDA (Malondialdehyd).....	32
1.4. Vai trò của stress oxy hóa gây ra bởi rượu trong bệnh gan do rượu.....	33
1.5. Một số nghiên cứu về chỉ số chống oxy hóa trong máu ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	36

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	39
2.1.1. Nhóm bệnh.....	39
2.1.2. Nhóm chứng.....	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	41
2.2.2. Cách chọn mẫu.....	41
2.3. Phương pháp thu thập số liệu.....	45
2.3.1. Chọn bệnh nhân.....	45
2.3.2. Khám lâm sàng.....	45
2.3.3. Kỹ thuật xét nghiệm một số chỉ số sinh hóa máu, huyết học.....	46
2.3.4. Kỹ thuật xét nghiệm chỉ số TAS, SOD, GPx, MDA trong máu.....	48
2.3.5. Thực hiện sinh thiết gan.....	52
2.4. Tiêu chuẩn đánh giá dùng trong nghiên cứu.....	56
2.5. Xử lý số liệu.....	59
2.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.....	60
Chương 3: KẾT QUẢ	62
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	62
3.1.1. Đặc điểm chung.....	62
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....	64
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng.....	65
3.1.4. Đặc điểm chỉ số chống oxy hóa trong máu.....	72
3.2. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	73
3.2.1. Mối liên quan với đặc điểm chung.....	73
3.2.2. Mối liên quan với đặc điểm lâm sàng.....	76
3.2.3. Mối liên quan với đặc điểm cận lâm sàng.....	78
3.2.4. Mối tương quan giữa các chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	96

Chương 4: BÀN LUẬN	98
4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, và chỉ số TAS, SOD, GPx, MDA trong máu ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	98
4.1.1. Đặc điểm chung.....	98
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....	100
4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng.....	101
4.2. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	122
4.2.1. Liên quan với đặc điểm lâm sàng.....	122
4.2.2. Liên quan với đặc điểm cận lâm sàng.....	124
4.2.3. Mối tương quan giữa các chỉ số SOD, GPx, TAS và MDA trong máu nhóm bệnh.....	127
KHUYẾN NGHỊ	132
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Biến số nghiên cứu.....	44
Bảng 2.2. Phương pháp định lượng một số chỉ số sinh hóa máu.....	47
Bảng 2.3. Giá trị tham chiếu một số chỉ số huyết học.....	56
Bảng 2.4. Giá trị tham chiếu một số chỉ số sinh hóa máu.....	57
Bảng 3.1. Triệu chứng cơ năng của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	64
Bảng 3.2. Triệu chứng toàn thân của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	64
Bảng 3.3. Triệu chứng thực thể của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	65
Bảng 3.4. Kết quả xét nghiệm enzym gan của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	65
Bảng 3.5. Kết quả xét nghiệm sinh hóa máu của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	66
Bảng 3.6. Kết quả xét nghiệm một số chỉ số huyết học của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	67
Bảng 3.7. Mối liên quan giữa thời gian uống rượu với mức độ xơ hóa gan....	70
Bảng 3.8. Mối liên quan giữa lượng rượu uống hàng ngày với mức độ xơ hóa gan....	70
Bảng 3.9. Đặc điểm gan nhiễm mỡ của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	71
Bảng 3.10. Kết quả chỉ số chống oxy trong máu của nhóm bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu và nhóm chứng.....	72
Bảng 3.11. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với tuổi của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.....	73
Bảng 3.12. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với thời gian uống rượu.....	74
Bảng 3.13. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với lượng rượu uống hàng ngày.....	75
Bảng 3.14. Mối liên quan giữa trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS (U/ml) trong máu với triệu chứng lâm sàng hay gặp.....	76
Bảng 3.15. Mối liên quan giữa chỉ số SOD (ng/ml) trong máu với triệu chứng lâm sàng hay gặp.....	76

Bảng 3.16. Mối liên quan giữa chỉ số GPx (pg/ml) trong máu với triệu chứng lâm sàng hay gặp.....	77
Bảng 3.17. Mối liên quan giữa chỉ số MDA (mmol/l) trong máu với triệu chứng lâm sàng hay gặp.....	77
Bảng 3.18. Mối liên quan giữa trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS (U/ml) trong máu với một số chỉ số sinh hóa máu.....	78
Bảng 3.19. Mối liên quan giữa chỉ số SOD (ng/ml) trong máu với một số chỉ số sinh hóa máu.....	78
Bảng 3.20. Mối liên quan giữa chỉ số GPx (pg/ml) trong máu với một số chỉ số sinh hóa máu.....	79
Bảng 3.21. Mối liên quan giữa chỉ số MDA (mmol/l) trong máu với một số chỉ số sinh hóa máu.....	79
Bảng 3.22. Mối liên quan giữa trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS (U/ml) trong máu với enzym gan.....	80
Bảng 3.23. Mối liên quan giữa chỉ số SOD (ng/ml) trong máu với enzym gan.....	80
Bảng 3.24. Mối liên quan giữa chỉ số GPx (pg/ml) trong máu với enzym gan.....	81
Bảng 3.25. Mối liên quan giữa chỉ số MDA (mmol/l) trong máu với enzym gan.....	81
Bảng 3.26. Mối tương quan giữa TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với enzym gan, tỉ lệ AST/ALT, GGT, bilirubin toàn phần.....	82
Bảng 3.27. Mối tương quan giữa TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với một số chỉ số huyết học.....	83
Bảng 3.28. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với chỉ tiêu gan nhiễm mỡ.....	84
Bảng 3.29. Mối liên quan giữa TAS (U/ml) trong máu với đặc điểm gan nhiễm mỡ.....	85
Bảng 3.30. Mối liên quan giữa chỉ số SOD (ng/ml) trong máu với đặc điểm gan nhiễm mỡ.....	86

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa chỉ số GPx (pg/ml) trong máu với đặc điểm gan nhiễm mỡ.....	87
Bảng 3.32. Mối liên quan giữa chỉ số MDA (mmol/l) trong máu với đặc điểm gan nhiễm mỡ.....	88
Bảng 3.33. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với chỉ tiêu xơ hóa gan.....	89
Bảng 3.34. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với giai đoạn xơ hóa gan.....	90
Bảng 3.35. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với các giai đoạn của bệnh gan do rượu.....	91
Bảng 3.36. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với điểm Child-Pugh.....	92
Bảng 3.37. Mối liên quan giữa TAS (U/ml) trong máu với một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu hay gặp.....	93
Bảng 3.38. Mối liên quan giữa chỉ số SOD (ng/ml) trong máu với một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu hay gặp.....	94
Bảng 3.39. Mối liên quan giữa chỉ số GPx (pg/ml) trong máu với một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu hay gặp.....	95
Bảng 3.40. Mối liên quan giữa chỉ số MDA (mmol/l) trong máu với một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu hay gặp.....	95
Bảng 4.1. Kết quả AST ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu theo một số tác giả.....	102
Bảng 4.2. Kết quả ALT ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu theo một số tác giả.....	103
Bảng 4.3. Kết quả tỷ lệ AST/ALT ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu theo một số tác giả.....	104
Bảng 4.4. GGT ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu theo một số tác giả.....	105
Bảng 4.5. Kết quả MCV trung bình ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu theo một số tác giả.....	108

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Sơ đồ cơ chế bệnh sinh bệnh gan do rượu.....	6
Hình 1.2. Các dạng oxy hoạt động trong cơ thể.....	26
Hình 1.3. Quá trình chuyển hóa rượu sinh ra gốc tự do.....	33
Hình 1.4. Sơ đồ vai trò stress oxy hóa trong bệnh gan do rượu.....	35
Hình 2.1. Hình ảnh súng sinh thiết cắt Pajunk có gắn kim Deltacut dùng trong nghiên cứu.....	53
Hình 2.2. Hình ảnh kẹp thủ thuật đang tiến hành sinh thiết gan dưới hướng dẫn của cửa siêu âm cho bệnh nhân.....	54
Hình 2.3. Hình ảnh kim sinh thiết trong nhu mô gan trên màn hình siêu âm..	54
Hình 2.4. Hình ảnh mẫu mô gan của bệnh nhân thu được sau sinh thiết.....	54
Hình 3.5. Hình ảnh viêm gan do rượu.....	69
Hình 3.6. Hình ảnh xơ gan do rượu.....	69

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	62
Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo thời gian uống rượu.....	63
Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo lượng rượu uống hàng ngày.....	63
Biểu đồ 3.4. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn xơ hóa gan.....	68
Biểu đồ 3.5. Mối tương quan giữa ALT với MDA.....	83
Biểu đồ 3.6. Mối tương quan giữa GPx với SOD.....	96
Biểu đồ 3.7. Mối tương quan giữa TAS với SOD.....	96
Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa MDA với SOD.....	97
Biểu đồ 3.9. Mối tương quan giữa MDA với GPx.....	97

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gan do rượu (BGDR) là tình trạng tổn thương gan do uống lượng rượu nhiều và thời gian kéo dài. BGDR bao gồm từ mức độ nhẹ là gan nhiễm mỡ đơn thuần đến tổn thương nặng hơn là viêm gan, xơ hóa gan và xơ gan thực sự. Theo Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Âu, rượu là một trong bốn nguyên nhân chính gây bệnh gan mạn bao gồm cả xơ gan và ung thư gan [24]. Một nghiên cứu ở Hàn Quốc (2012) khảo sát trên 6.307 BN có bệnh gan cho thấy bệnh gan mạn chiếm tỷ lệ cao nhất là 62,7%, trong đó BGDR chiếm 13% [77]. Kết quả thống kê toàn cầu (2010) cho thấy tỷ lệ tử vong do xơ gan rượu chiếm 47,9% số ca tử vong do xơ gan [125]. Ở Anh chi phí ghép gan cho BN xơ gan do rượu ước tính 23,5 triệu bảng Anh (1999-2000) [125]. Bên cạnh những tác động đáng kể về sức khỏe, tại Châu Âu BGDR còn gây thiệt hại kinh tế khoảng 125 tỷ Euro mỗi năm, chiếm 1,3% tổng sản phẩm quốc nội [123].

Tất cả các gốc tự do của oxy và dạng oxy hoạt động sinh ra trong quá trình chuyển hóa rượu được gọi là các chất oxy hóa (oxidant) hoặc tác nhân gây stress oxy hóa. Tác nhân gây stress oxy hóa có khả năng gây tổn thương nhiều thành phần của tế bào như DNA, protein và lipid [23]. Để chống lại những tổn thương do chất oxy hóa gây ra, cơ thể có cơ chế bảo vệ khác nhau được gọi chung là hệ thống chống oxy hóa (antioxidant). Hệ thống chống oxy hóa của cơ thể có thể vô hiệu hóa chất oxy hóa và ngăn cản chúng không làm tổn thương tế bào. Tình trạng chống oxy hóa toàn phần - TAS của cơ thể có ý nghĩa vô cùng quan trọng trong việc dự báo khả năng đáp ứng của cơ thể với hiệu quả loại bỏ gốc tự do sinh ra [1]. Các enzym như SOD (Superoxid dismutase), GPx (Glutathion peroxidase), là những enzym chống oxy hóa cơ bản nhất của cơ thể có vai trò xúc tác phản ứng loại bỏ các superoxid và các peroxid [23]. MDA (Malondialdehyd) là sản phẩm cuối cùng của quá trình

peroxid hóa các acid béo không bão hòa, là một dấu ấn sinh học phát hiện stress oxy hóa [46], [108].

Những thập niên gần đây, nghiên cứu về gốc tự do và chỉ số chống oxy hóa trong máu ở BN mắc BGDR được quan tâm đặc biệt, vì người ta đã nhìn thấy rõ vai trò của chúng không chỉ trong chẩn đoán, tiên lượng mà còn cả trong đánh giá hiệu quả điều trị, cũng như thông qua các chỉ số chống oxy hóa để đánh giá tác dụng điều trị của một số cây thuốc. Trên cơ sở nghiên cứu về kiểm soát cân bằng giữa chất oxy hóa và chống oxy hóa, liệu pháp chống oxy hóa đã được sử dụng trong điều trị BGDR.

Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về các chỉ số chống oxy hóa trong máu ở những BN mắc BGDR. Một số nghiên cứu trong nước đã tiến hành trên những BN nhiễm độc, nhiễm xạ, đặc biệt nhiễm độc Dioxin. Trên thế giới có ít nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng về BGDR (chỉ có 34 thử nghiệm khi so sánh với 850 thử nghiệm về bệnh gan do virus viêm gan B), cũng như ít nghiên cứu về số lượng, thời gian, tần suất và mô hình tiêu thụ rượu [114]. Kết quả là, sinh bệnh học của BGDR vẫn chưa được hiểu đầy đủ và rõ ràng, điều này đã giải thích tại sao không có thuốc mới được sản xuất để điều trị BGDR trong vài thập kỷ qua, mặc dù tình trạng sử dụng rượu bia tại Việt Nam và một số khu vực trên Thế giới hiện đang ở mức đáng báo động, làm cho tỷ lệ BGDR có xu hướng gia tăng. Xuất phát từ thực tế trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.

2. Xác định mối liên quan giữa một số chỉ số chống oxy hóa trong máu với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh gan do rượu

1.1.1. Dịch tễ học bệnh gan do rượu

Theo thống kê năm 2010 mức tiêu thụ rượu bình quân đầu người cao nhất là Đông Âu (15,7 lít) thấp nhất ở Bắc Phi và Trung Đông (1,0 lít) [110]. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2011, Việt Nam được xếp vào nhóm 25 quốc gia tiêu thụ bia rượu nhiều nhất, đứng thứ 4 trong khu vực Đông Nam Á.

Khoảng 90% số người nghiện rượu có gan nhiễm mỡ do rượu, khoảng 25% tiến triển thành viêm gan do rượu, khoảng 15% tiến triển thành xơ gan do rượu, và khoảng 10% tiến triển thành ung thư biểu mô tế bào gan [102], [103].

Ở Hoa Kỳ, viêm gan do rượu chiếm 35% - 40% người lạm dụng rượu, khoảng 20% - 25% các trường hợp xơ gan có liên quan đến rượu [120]. Dựa vào tỷ lệ người nghiện rượu ở Hoa Kỳ, ước tính khoảng 5 triệu BN mắc viêm gan do rượu [19]. Tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai, hơn 40% số BN xơ gan là do rượu. Theo một nghiên cứu cộng đồng từ 1999-2008, tỷ lệ mắc hàng năm viêm gan do rượu ở người Đan Mạch đã tăng từ 37- 46/100.000 dân đối với nam, từ 24-34/100.000 đối với nữ [112]. Tại Đức, BGDR là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong trong nhóm tử vong do xơ gan (8,9 ca/100.000 dân) trong năm 2009 [135]. Từ 2001 - 2008 ở Anh tỷ lệ tử vong do BGDR tăng 36% [39]. Tỷ lệ tử vong do xơ gan rượu cao nhất ở Trung tâm Châu Âu (72,3% số ca tử vong do xơ gan). Trên toàn cầu, tỷ lệ tử vong do xơ gan rượu là 7,2 ca/100.000 dân trong năm 2010 [110].

1.1.2. Các yếu tố nguy cơ của bệnh gan do rượu

Không phải tất cả những người lạm dụng rượu đều dẫn đến tổn thương gan. Số lượng và thời gian sử dụng rượu, giới tính, yếu tố di truyền, tình trạng

dinh dưỡng, rối loạn chuyển hóa, béo phì, quá tải sắt, nhiễm virus viêm gan B, virus viêm gan C, là những yếu tố nguy cơ của BGDR [83], [96], [99].

1.1.2.1. Cách thức uống

Có sự đồng thuận về mối liên quan giữa số lượng rượu đã sử dụng và tiến triển của BGDR [123]. Có sự tương quan đáng kể giữa mức sử dụng rượu bình quân đầu người với tỷ lệ xơ gan do rượu, tỷ lệ tử vong do xơ gan rượu giữa các nước [99]. Nguy cơ xơ gan hoặc bệnh gan mạn tính tăng lên nếu sử dụng > 30-50g alcohol/ngày [102], [123]. Tỷ lệ phát triển xơ gan khi sử dụng > 30g alcohol/ngày là 23,6%, và khi so với người không sử dụng là 13,7% [99]. Những người uống > 230g alcohol/ngày trong 20 năm có khoảng 50% nguy cơ phát triển thành xơ gan [83]. Loại rượu uống có thể ảnh hưởng tới nguy cơ phát triển bệnh gan. Một nghiên cứu quan sát trên 30.000 người Đan Mạch, uống bia hoặc rượu mạnh nhiều nguy cơ bệnh gan mạn tính hơn uống rượu vang [99].

Uống rượu liên tục nguy cơ tổn thương gan hơn nhiều so với uống ngắt quãng, vì khi uống ngắt quãng gan có thời gian để hồi phục. Uống rượu ngoài bữa ăn làm tăng nguy cơ BGDR lên 2,7 lần so với uống trong bữa ăn [99]. Nguy cơ xơ gan ở BN mắc BGDR uống hơn 4 ly cà phê mỗi ngày giảm đi 5 lần so với người không uống cà phê [69]. Nguy cơ xơ gan ở BN mắc BGDR tăng lên 3 lần ở người hút thuốc lá hơn 1 bao/ngày so với người không hút thuốc lá [33].

1.1.2.2. Giới tính

Các nghiên cứu chỉ ra rằng phụ nữ dễ bị tổn thương gan hơn và cũng dễ bị tái phát sau điều trị [96]. Lượng rượu tối thiểu ước lượng có thể gây xơ gan là khoảng 40-80g alcohol/ngày đối với nam và 20-40g alcohol/ngày đối với nữ kéo dài trong 10-12 năm [16].

1.1.2.3. Yếu tố di truyền

Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ cùng nghiện rượu ở các cặp sinh đôi cùng trứng cao hơn so với sinh đôi khác trứng, điều này gợi ý ảnh hưởng của di truyền [99], [101], nhưng bằng chứng về vai trò của các yếu tố di truyền

ảnh hưởng đến tổn thương gan do rượu chưa rõ ràng [54], tỷ lệ mắc có liên quan đến đa hình di truyền alcohol dehydrogenase [57]. Nghiên cứu gần đây cho thấy sự thay đổi về trình tự trong gen mã hoá (PNPLA3, rs738409C > G, I148M) có liên quan đến tình trạng nhiễm mỡ, tình trạng viêm, xơ hóa và ung thư tế bào gan ở những người nghiện rượu [124].

1.1.2.4. Tình trạng dinh dưỡng

Hầu hết BN mắc BGDR có biểu hiện suy dinh dưỡng nặng. Suy dinh dưỡng góp phần vào sự tiến triển và mức độ nặng của tổn thương gan do rượu. Tỷ lệ tử vong tỷ lệ thuận với mức độ suy dinh dưỡng. Nhiều nghiên cứu cho thấy chế độ ăn giàu dinh dưỡng có thể kéo dài cuộc sống người bệnh. Nếu chỉ bỏ rượu mà chế độ ăn ít protein, chức năng gan sẽ không được cải thiện [18].

1.1.2.5. Virus viêm gan

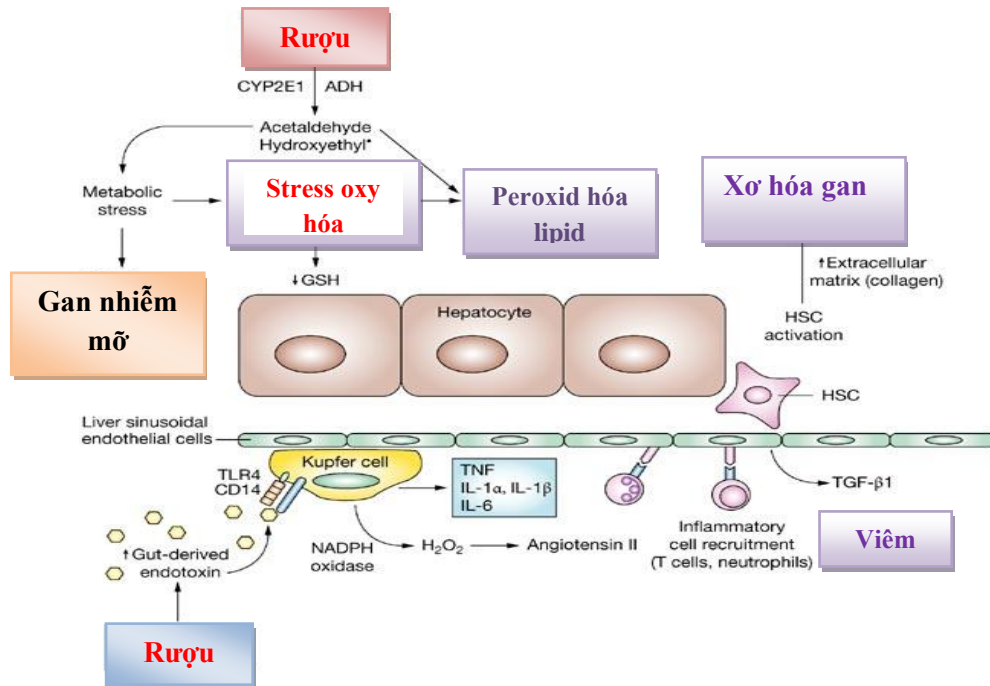
Dấu hiệu lâm sàng tổn thương gan do rượu điển hình hơn ở những BN có nhiễm virus viêm gan B hoặc virus viêm gan C, tiến triển thành xơ gan và ung thư gan nhanh hơn với tần suất cao hơn ở những đối tượng này. Do đó nhiễm virus viêm gan B hoặc virus viêm gan C ở BN mắc BGDR có tác dụng hiệp đồng gây bệnh gan mạn tính mức độ nặng và ung thư gan [96].

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh bệnh gan do rượu

Rượu (ethanol) dễ dàng hấp thu ở dạ dày, nhưng hầu hết ở ruột non. Rượu được chuyển hoá tại gan, chủ yếu là do ADH (alcohol dehydrogenase), CYP2E1 (cytochromeP4502E1) và MEOS (microsomal enzyme oxidation system). Chuyển hóa thông qua con đường ADH: ADH, một enzym của tế bào chất, oxy hóa rượu thành acetaldehyd. ALDH (Acetaldehyde dehydrogenase), một enzym của ty thể, sau đó oxy hóa acetaldehyd thành acetat [102].

Cơ chế bệnh sinh do rượu có nhiều cơ chế khác nhau thông qua: sự thay đổi của hệ thống oxy hóa khử tại gan do quá trình chuyển hóa rượu gây

nên; tổn thương gan do acetaldehyd hoặc các tự kháng thể; quá trình giải phóng các chất trung gian phản ứng viêm (cytokine); kích hoạt oxy hóa, thiếu oxy nhu mô gan cũng như quá trình hoạt hóa các tế bào Kuffer tại gan.



Hình 1.1. Sơ đồ cơ chế bệnh sinh bệnh gan do rượu

Nguồn: theo Sherlock S và cs (2002) [116]

1.1.3.1. Sự giữ nước và protein trong tế bào gan

Acetaldehyd kết hợp với các ống nội bào và làm hư hỏng các ống này vốn là đường dẫn của protein do tế bào gan tổng hợp. Nước được giữ lại tương ứng với lượng protein, làm tế bào gan phồng lên và đây là nguyên nhân chính làm gan to lên ở người nghiện rượu [57].

1.1.3.2. Tăng lượng mỡ trong gan

Uống rượu với số lượng lớn, làm tăng tổng hợp acid béo, ở người uống rượu lâu dài có cả tăng tổng hợp và giảm giáng hoá các acid béo.

Uống rượu làm tăng NADH/NAD⁺ (Nicotinamide adenine dinucleotide plus hydrogen) trong tế bào gan, do đó làm gián đoạn quá trình oxy hóa acid béo dẫn đến gan nhiễm mỡ. Nó cũng làm tăng tổng hợp acid béo và

triglycerid, tăng cường acid béo tự do từ các mô mỡ và từ niêm mạc ruột, làm tổn thương ty thể, dẫn đến tích tụ lipoprotein trọng lượng phân tử thấp. Sự oxy hoá rượu cần sự chuyển đổi NAD^+ từ NADH. Vì NAD^+ cần cho quá trình oxy hoá mỡ nên khi nó giảm sẽ ức chế quá trình oxy hoá acid béo, do đó gây ra sự tích lũy mỡ trong tế bào gan (gan nhiễm mỡ). NADH dư thừa có thể được khử qua quá trình chuyển đổi pyruvat thành lactat. Sự tích lũy mỡ trong tế bào gan mà thực chất là tích lũy triglycerid có thể xảy ra trong thời gian uống rượu. Nếu bỏ rượu, tình trạng oxy hoá khử bình thường trở lại, mỡ bị loại bỏ và gan nhiễm mỡ hồi phục. Mặc dù gan nhiễm mỡ lành tính, nhưng các tế bào gan nhiễm mỡ bị thoái hóa có thể dẫn đến viêm ở trung tâm, hình thành hạt, xơ hoá và có thể làm tổn thương gan tiến triển [57].

Ethanol làm tăng tổng hợp acid béo trong các tế bào gan qua SREBP-1c (Sterol regulatory element-binding proteins), một yếu tố phiên mã thúc đẩy sự tổng hợp acid béo qua điều chỉnh gen lipogenic [60].

Ethanol ức chế quá trình oxy hóa acid béo trong các tế bào gan chủ yếu qua bất hoạt PPAR- α (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha), một thụ thể kiểm soát phiên mã của một loạt các gen liên quan đến vận chuyển acid béo tự do và oxy hóa. Ethanol ức chế AMPK (Adenosine monophosphate - activated protein kinase), làm giảm quá trình chuyển hóa chất béo và dẫn đến gan nhiễm mỡ [79], [89].

1.1.3.3. Ảnh hưởng của độc tố lên màng tế bào

Rượu và acetaldehyd làm tổn thương màng tế bào gan. Rượu làm thay đổi màng tế bào do làm thay đổi hoạt động của enzym và các protein vận chuyển trên màng tế bào. Rượu cũng làm tổn thương màng ty thể và làm ty thể to lên ở người viêm gan do rượu. Những protein và lipid trên bề mặt tế bào bị thay đổi bởi acetaldehyd, trở thành kháng nguyên lạ và khởi phát hệ miễn dịch [54].

1.1.3.4. Vai trò của hệ thống miễn dịch

Uống rượu kéo dài có thể dẫn đến tổn thương gan, do các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào hoặc miễn dịch dịch thể với các protein bị biến đổi. Đích của những đáp ứng miễn dịch này là các protein trong tế bào gan bị biến đổi do tác động của rượu, các phức hợp acetaldehyd-protein hoặc thể Malory. Các tự kháng thể ở người nghiện rượu là các tự kháng thể chống lại các protein nội bào. Các tự kháng thể trực tiếp chống lại kháng nguyên màng có thể dễ dàng gây tổn thương ở gan hơn [57].

Đáp ứng miễn dịch dịch thể biểu hiện tăng IgA trong huyết thanh, lắng đọng IgA dọc thành xoang gan, và giảm số lượng lympho bào. Lympho T và B được nhìn thấy ở khoảng cửa và quanh khoảng cửa. Tế bào giết tự nhiên (Natural Killer - NK) được tìm thấy ở quanh các tế bào gan có chứa hyalin [54].

- Kích hoạt miễn dịch thích ứng

Sử dụng rượu dài hạn làm tăng stress oxy hóa, tạo ra các sản phẩm của quá trình peroxid hóa lipid như malondialdehyd và 4-hydroxynonenal, các phức hợp này có thể thay đổi nhiều protein, hình thành các kháng nguyên làm kích hoạt miễn dịch thích ứng.

- Kích hoạt miễn dịch bẩm sinh

Uống rượu thúc đẩy di chuyển LPS (Lipopolysaccharide) có nguồn gốc từ ruột đến gan [115]. Trong các tế bào Kupffer, LPS tương tác với TLR4 (Toll-like receptors) tạo stress oxy hóa và các cytokine tiền viêm, bao gồm TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha), gây tổn thương tế bào gan. Rượu cũng kích hoạt các tế bào Kupffer qua liên kết với các thụ thể của chúng, sản xuất TNF- α , tổn thương tế bào gan. Kích hoạt TLR4, các tế bào Kupffer sản xuất các cytokine bảo vệ tế bào gan như IL-6 và IL-10 [56], [90].

1.1.3.5. Hiện tượng xơ hoá

Xơ hoá là do chuyển dạng của tế bào sao thành tế bào xơ non. Cả acetaldehyd và lipid aldehyd đều kích thích tổng hợp collagen từ tế bào hình sao. Cytokine TGF- β (Transforming Growth Factor-beta) do tế bào Kuffer sản xuất ra kích thích sự xơ hóa ở người nghiện rượu [57]. Xơ gan có thể tiến triển từ hiện tượng xơ hoá mà không qua viêm gan cấp do rượu.

Hoại tử tế bào gan, sự thiếu oxy ở vùng quanh khoảng cửa, tăng áp lực do tế bào gan to ra và các sản phẩm giáng hoá từ quá trình oxy hoá khử lipid từ các tế bào mỡ, đều kích thích sự hình thành xơ.

SIRT1 (Sirtuin-1) liên quan đến sự tích tụ lipid, tổn thương gan và xơ hóa [62]. LPS kích hoạt TLR4 trong tế bào gốc tạo máu và các tế bào nội mô, tế bào gốc tạo máu kích hoạt và thúc đẩy xơ hóa. Rượu ức chế hoạt động chống xơ của các tế bào giết tự nhiên [48].

1.1.3.6. Vai trò của các cytokine

Một số cytokine tăng lên ở người bị BGDR như IL-1, IL-6, IL-8 và TNF- α [54].

Các cytokine và chemokine liên quan đến sự kích hoạt các tế bào viêm góp phần vào tình trạng viêm và nhiễm mỡ: IL-1, IL-8 và IL-17, osteopontin, chemokine (CXCL1, CXCL4, CXCL5 và CXCL6) [128].

Các độc tố tăng lên trong máu người nghiện rượu. Nội độc tố kích thích tiết ra các cytokine. IL-1, IL-2 và TNF- α được giải phóng từ các tế bào không phải nhu mô. Ở người viêm gan do rượu, TNF- α được sản xuất tăng lên bởi bạch cầu đơn nhân. IL-8, yếu tố hóa ứng động bạch cầu đa nhân trung tính, liên quan đến sự xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính. Sự xâm nhập này do sự kích thích của cytokine được giải phóng từ các tế bào gan bị tổn thương do rượu [68].

Các cytokine kích thích sản sinh tế bào xơ non. TGF- β hoạt hoá sự sản xuất collagen từ tế bào hình sao. TNF- α làm tăng các kháng nguyên HLA (Human Leukocyte Antigen) và gây độc cho gan [54].

TNF- α thúc đẩy quá trình chết theo chương trình của tế bào gan. Qua nghiên cứu cho thấy, rượu làm tăng sự nhạy cảm của tế bào gan với tác dụng gây độc của cytokine này. Trong các cytokine được xác định trong BN mắc BGDR, TNF- α , IL-1 và IL-8 liên quan chặt chẽ nhất với mức độ nặng của bệnh [54].

1.1.3.7. Sự xâm nhập của bạch cầu đa nhân trung tính

Yếu tố kích thích sản xuất các chemokine và cytokine như: acetaldehyd, LPS, TNF- α và acid palmitic. IL-17 tăng lên ở những BN viêm gan do rượu, không chỉ trực tiếp gây tập trung bạch cầu đa nhân trung tính mà còn kích thích các tế bào hình sao gan (tế bào gốc tạo máu) để sản xuất IL-8. Những nghiên cứu từ mô hình động vật cho thấy, bạch cầu đa nhân trung tính di chuyển vào nhu mô gan, sau đó giết chết tế bào gan nhạy cảm, bằng cách giải phóng dạng oxy hoạt động đóng góp vào tổn thương gan do rượu [89].

1.1.3.8. Sự ức chế tái tạo tế bào gan

Uống rượu kéo dài ức chế sự tăng sinh tế bào gan trên chuột thực nghiệm. Dùng rượu dài hạn gây chết tế bào gan và ức chế sự tăng sinh tế bào gan, góp phần vào sinh bệnh học BGDR.

1.1.4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh gan do rượu

1.1.4.1. Đặc điểm lâm sàng

Gan nhiễm mỡ đơn thuần thường không có triệu chứng đặc hiệu, khám lâm sàng có thể thấy gan to [102].

BGDR diễn biến âm thầm (ngoại trừ viêm gan do rượu cấp tính), cho đến khi xuất hiện các biến chứng của xơ gan. Sốt và tăng số lượng bạch cầu làm cho thầy thuốc lâm sàng dễ chẩn đoán nhầm nhiễm trùng huyết mà không nghĩ đến viêm gan do rượu [14].

BN có thể có triệu chứng của hội chứng cai rượu. Các triệu chứng từ nhẹ đến trung bình bao gồm khó chịu, lo lắng, nhức đầu, vã mồ hôi, da ẩm, nhịp tim nhanh và run tay. Các triệu chứng nặng: ảo giác thị giác cùng với sự kích động, co giật và sốt [18].

BN viêm gan do rượu có biểu hiện vàng da và suy gan hay gặp nhất, xuất hiện nhanh chóng sau khi uống nhiều rượu trong thời gian ngắn, vàng da tăng dần, có thể vàng da đậm, kèm theo đau mỗi cơ, 40% các trường hợp có cổ trướng, gày sút cân [96].

Suy giảm chức năng gan kéo dài do uống rượu quá mức có thể dẫn tới hội chứng não gan – HE (Hepatic Encephalopathy). Các biểu hiện thần kinh của HE không đặc hiệu. BN bị HE có rối loạn giấc ngủ, thay đổi tâm trạng và tính cách, rối loạn ý thức (giảm chú ý), lo lắng, trầm cảm, không phối hợp, run tay, nặng có thể hôn mê, gây tử vong [133].

Dấu hiệu của viêm gan cấp tính do rượu: mệt mỏi khó chịu, đau hạ sườn phải, vàng da (gặp ở 100% các trường hợp viêm gan nặng) [14], sốt đôi khi cao tới 39⁰C (gặp 50% các trường hợp), gan to đau, lách to (gặp 1/3 các trường hợp), tăng đột ngột bilirubin huyết thanh. Khoảng 40% các trường hợp bệnh diễn biến nặng ngay sau khi nhập viện. Tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày ở BN viêm gan do rượu cấp mức độ nặng là 30%-50% [81].

Dấu hiệu gợi ý nghiện rượu mạn tính hay gặp trong BGDR: sao mạch ở cổ ngực, lòng bàn tay son, phì đại tuyến mang tai, bệnh lý thần kinh ngoại biên. Ở nam giới thấy: vú to, hói đầu, teo tinh hoàn, thay đổi lông mu, da mịn màng [102].

Dấu hiệu của bệnh gan mạn tính: xuất huyết dưới da và niêm mạc, hạ đường huyết, phù, gan to, tăng áp lực tĩnh mạch cửa (cổ trướng, lách to, tuần hoàn bàng hệ) [58]. BGDR nặng hơn có thể có: vỡ tĩnh mạch thực quản, hội chứng não gan, hội chứng gan thận gây tử vong [96]. BGDR thường kèm theo viêm tụy và nhiễm khuẩn [15].

Suy dinh dưỡng là biểu hiện thường gặp ở BN mắc BGDR (do hấp thụ không đầy đủ chất dinh dưỡng từ ruột, uống rượu số lượng nhiều làm giảm sự thèm ăn ở người nghiện rượu dẫn đến thiếu hụt calo, protein, folate và các vitamin nhất là vitamin nhóm B). Các dấu hiệu của suy dinh dưỡng như teo cơ (mu tay), giảm lớp mỡ dưới da, giảm chu vi vòng cánh tay, suy mòn, viêm lưỡi. Một số nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa mức độ bệnh và tình trạng suy dinh dưỡng [18].

Các triệu chứng vàng da, cổ trướng và hội chứng não gan có thể giảm dần nếu kiêng rượu. Sau khi ngừng uống rượu một số BN viêm gan do rượu sẽ hồi phục mặc dù vàng da, cổ trướng và hội chứng não gan có thể tồn tại hàng tuần hoặc hàng tháng. Tuy nhiên, một tỷ lệ đáng kể những BN viêm gan do rượu vẫn có thể tử vong mặc dù được điều trị và kiêng rượu [96].

BN ngừng uống rượu và không có biến chứng tỷ lệ sống sau 5 năm từ 63% đến 90%, tỷ lệ này giảm xuống còn 41% đến 70% đối với những BN vẫn uống rượu và có các biến chứng của xơ gan mất bù [81].

1.1.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

** Thay đổi về sinh hóa*

+ **GGT** (Gamma glutamyl transferase): là enzym có nhiều trong các tế bào gan, ngoài ra còn có ở thận, thành ống mật, ruột, tim, não, tụy, lách... Trong huyết thanh người nghiện rượu GGT tăng cao và thường tỷ lệ thuận với lượng rượu sử dụng nhưng thay đổi giữa người này với người khác. GGT tăng lên sau khi uống nhiều rượu và kéo dài trong vài tuần. Sau 2-6 tuần kiêng rượu, GGT trở về giới hạn bình thường, thời gian bán thải của GGT là 14-26 ngày. Xét nghiệm GGT được làm thường quy. Ở người nghiện rượu nặng kéo dài, GGT tăng khoảng 70-80% trường hợp. Vì thế GGT huyết thanh được sử dụng rộng rãi để sàng lọc lạm dụng rượu. GGT tăng chủ yếu là do sự lòi kéo enzym, tổn thương tế bào và sự ứ mật cũng góp phần vào sự gia tăng

này. Ngoài ra GGT còn giúp phân biệt bệnh nguyên phát tại gan khi có kèm theo tăng photphatase kiềm (như trong bệnh lý xương) [27].

GGT có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu thấp hơn so với AST, ALT. Trong ba enzym, GGT là chỉ số có độ nhạy nhất chỉ ra tiêu thụ rượu quá mức, nhưng vì GGT ở nhiều cơ quan và một số loại thuốc làm tăng nồng độ GGT, nên tăng GGT không phải lúc nào cũng là lạm dụng rượu.

+ CDT (Carbohydrate-deficient transferrin): có độ đặc hiệu và độ nhạy lớn hơn GGT. Tuy nhiên, kết quả dương tính giả và âm tính giả đã được báo cáo. Sử dụng cả GGT và CDT tạo ra độ nhạy cao hơn lên tới 90%. CDT phản ánh sự tiêu thụ rượu quá mức nhưng không xác định có tổn thương gan đi kèm hay không. Xét nghiệm này hiện còn chưa phổ biến và nước ta chưa được làm [64].

+ *Transaminase*

AST (Aspartate aminotransferase) là một enzym liên quan đến việc chuyển một nhóm amin từ aspartate sang alpha-ketoglutarate để sản xuất oxaloacetate và glutamate. Trong huyết tương, lượng transaminase ổn định, khi có tổn thương hoại tử hoặc khi tăng tính thấm màng tế bào, các enzym này đổ vào máu nhiều gây tăng nồng độ trong máu. AST hiện diện trong ty thể của tế bào. AST có ở cơ tim và cơ vân nhiều hơn ở gan. Ngoài ra, AST còn có ở thận, não, tụy, phổi, bạch cầu và hồng cầu. ALT (alanine aminotransferase) đóng một vai trò quan trọng trong quá trình trao đổi chất của glucose và các acid amin [81]. ALT hiện diện chủ yếu ở bào tương của tế bào gan cho nên tăng ALT có độ nhạy và độ đặc hiệu hơn AST trong các bệnh lý gan [4], [6].

Vùng 1 có nhiều ALT hơn AST, vùng 3 có nhiều AST hơn ALT. Viêm gan tự miễn và viêm gan do virus tổn thương chủ yếu liên quan đến vùng 1 (tổn thương màng tế bào giải phóng nhiều ALT hơn so với AST) gây tăng cao ALT hơn AST [66].

Trong BGDR tổn thương chủ yếu liên quan đến vùng 3, tổn thương nhiều đến hệ thống ty thể, gây tăng cao AST hơn ALT. ALT có thể bình thường hoặc thấp là do thiếu pyridoxal 5-phosphate (thiếu vitamin B6 do suy dinh dưỡng ở BGDR), là cofactor để tổng hợp ALT ở gan [81]. ALT là một enzym trong dịch nội bào là chủ yếu, trong khi AST lại ở các bào quan. Vì các bào quan thường bị tổn thương hơn là hoại tử cả tế bào nên việc giải phóng AST từ các bào quan có thể làm cho nồng độ AST trong huyết thanh cao hơn ALT [66].

Ở BGDR tỷ lệ AST/ALT thường > 2 [102], [104]. Trong một số nghiên cứu, hơn 70% bệnh nhân đạt tỷ lệ này. Tỷ lệ AST/ALT > 3 gợi ý tổn thương gan do rượu mức độ nặng. Khi tỷ lệ AST/ALT < 2 , cần tìm nguyên nhân gây tổn thương gan khác ngoài rượu. AST tăng cao từ 2-6 lần giới hạn trên mức bình thường trong trường hợp BGDR mức độ nặng [99]. AST tăng nhưng < 500 U/L gặp trong 99% các trường hợp, tăng < 300 U/L gặp trong 95% các trường hợp BGDR. Các mức AST trên 500 U/L hoặc ALT trên 300 U/L hiếm gặp ở BN mắc BGDR, nếu thấy tăng ở mức này cần tìm xem liệu có ngộ độc thuốc hoặc các nguyên nhân khác phối hợp như bệnh gan do virus, tự miễn [99], [113].

+ **Bilirubin huyết thanh**: Bilirubin là sản phẩm chuyển hóa của hemoglobin và các enzym có chứa hem. 95% bilirubin được tạo ra từ sự thoái biến của hồng cầu. Bilirubin gồm hai thành phần là bilirubin gián tiếp (GT) và bilirubin trực tiếp (TT). Bilirubin GT còn được gọi là bilirubin tự do, tan trong mỡ, gắn kết với albumin huyết tương nên không được lọc qua cầu thận. Khi đến gan, bilirubin GT được liên hợp với acid glucuronic để trở thành bilirubin TT. Bilirubin này còn được gọi là bilirubin liên hợp, tan được trong nước và được bài tiết chủ động vào các tiểu quản mật. Vàng da chỉ biểu hiện trên lâm sàng khi bilirubin TP tăng $> 17,1$ $\mu\text{mol/L}$.

Tăng bilirubin GT hiếm khi do bệnh gan, có thể do tăng sản xuất bilirubin. Tăng bilirubin TT: có liên quan đến bệnh lý gan mật, có thể do giảm bài tiết bilirubin vào tiểu quản mật hoặc do ứ mật trong gan hay ngoài gan [4].

+ ***Amoniac máu (NH₃):*** Gan giữ nhiệm vụ khử độc NH₃ bằng cách chuyển thành urê để thải qua thận. Cơ vân cũng giữ vai trò khử độc NH₃ bằng cách gắn với acid glutamic để tạo thành glutamin. Những BN bệnh gan nặng thường bị teo cơ do phá hủy, cũng góp phần làm cho NH₃ tăng cao [4].

+ ***Creatinin huyết thanh***

Creatinin huyết thanh là chỉ số đánh giá mức độ nặng của tổn thương gan do rượu, là một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng gan thận [113].

+ ***Protid, albumin huyết thanh***

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng rượu có thể trực tiếp ảnh hưởng đến tổng hợp albumin. BN xơ gan do rượu có nồng độ mRNA albumin gan cao hơn đáng kể so với BN xơ gan do virus ở cùng mức độ tổn thương gan trên mô bệnh học. Vì mức albumin huyết thanh thường được sử dụng đánh giá chức năng gan, bỏ qua các nguyên nhân xơ gan có thể dẫn đến một đánh giá không chính xác [73].

Tỷ lệ albumin/globulin (A/G) đảo ngược (<1) gặp trong các bệnh viêm gan mạn tính, đặc biệt trong xơ gan là do giảm tổng hợp albumin và tăng tổng hợp g-globulin [4].

* ***Thay đổi về huyết học***

+ Số lượng bạch cầu tăng, đặc biệt bạch cầu đa nhân trung tính tăng cao, rất đặc trưng của viêm gan do rượu. Số lượng bạch cầu tăng cao cũng là yếu tố tiên lượng bệnh [14].

+ Giảm tiểu cầu kể cả chất lượng và số lượng ở BN mắc bệnh gan mạn tính [84]. Theo y văn, cơ chế giảm tiểu cầu ở bệnh gan mạn tính do giảm sản xuất tiểu cầu trong tủy xương, cường lách, giảm sản xuất thrombopoietin và yếu tố tự miễn [53]. Trong BGDR, do ethanol ức chế tủy xương giảm sản

xuất tiểu cầu, ethanol còn tác dụng trực tiếp trên lipid tiểu cầu, hệ thống truyền tin thứ hai [92].

+ Rối loạn đông máu do giảm sản xuất các yếu tố đông máu, tỷ lệ prothrombin giảm.

+ MCV lớn hơn 100 fl ở những BN có bệnh gan gần như lúc nào cũng chỉ ra liên quan đến rượu [102], có thể do tác động trực tiếp của rượu lên tủy xương, sự thiếu hụt folate và vitamin B12 (do thiếu hụt dinh dưỡng ở người nghiện rượu), độc tính của rượu trên hồng cầu trưởng thành và giảm lipid trên màng hồng cầu. Đánh giá đồng thời MCV và GGT huyết thanh có thể xác định được 90% các trường hợp phụ thuộc rượu. MCV liên quan chặt chẽ với việc sử dụng rượu, là dấu hiệu tiên lượng nặng [100].

1.1.5. Đặc điểm mô bệnh học

Paul Ehrlich đã thực hiện sinh thiết gan qua da ở Đức từ năm 1883. Đến cuối năm 1950, Menghini đã phát triển kỹ thuật hít vào trong 1 giây. Theo sau Menghini có nhiều kỹ thuật sinh thiết gan: sinh thiết mù qua da, sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính, sinh thiết gan qua đường tĩnh mạch cảnh, và sinh thiết qua đường bụng khi mổ nội soi hoặc khi mổ hở. Súng sinh thiết gắn kim cắt tự động có nhiều ưu điểm so với sinh thiết bằng kim hút. Súng sinh thiết tự động dễ sử dụng hơn, có thể điều chỉnh độ sâu, thời gian lưu kim trong nhu mô gan ngắn hơn (giảm thiểu tổn thương nhu mô), cho mẫu mô dài hơn nguyên vẹn không bị gãy khúc, do đó không phải sinh thiết nhiều lần do mẫu mô gan không đạt chuẩn. Sử dụng siêu âm hai chiều để xác định vị trí sinh thiết và định hướng đường đi cho kim, làm giảm tỷ lệ biến chứng và tăng độ chính xác của sinh thiết gan [65].

Trường hợp có rối loạn đông máu hoặc cổ trướng nhiều, cần sinh thiết gan theo đường tĩnh mạch cảnh. Ở BN mắc bệnh lý gan mà tiền sử uống rượu không rõ ràng, có thể khẳng định chẩn đoán bằng sinh thiết gan. Không có sinh thiết gan nguy cơ chẩn đoán sai có thể lên đến 20% [81]. Trong giai đoạn

còn bù các dấu hiệu lâm sàng và sinh hóa nghèo nàn, sinh thiết rất hữu ích trong tiên lượng, phân độ các giai đoạn xơ hóa và mức độ tổn thương gan, hoặc loại trừ một nguyên nhân khác ngoài rượu cùng tồn tại gây bệnh gan trên lâm sàng [102].

1.1.5.1. Gan nhiễm mỡ

Gan nhiễm mỡ còn gọi là thoái hóa mỡ gan, đó là tình trạng lượng mỡ tích tụ trong gan > 5% trọng lượng của gan hay trên 50% tổng số tế bào gan bị nhiễm mỡ. Khoảng 90% số người nghiện rượu có gan nhiễm mỡ, lúc đầu là vùng 3, nếu tiếp tục uống rượu tình trạng nhiễm mỡ sẽ nặng, lan tỏa khắp toàn bộ gan [29], [131]. Ngừng uống rượu tình trạng nhiễm mỡ sẽ giảm, nếu tiếp tục uống rượu từ gan nhiễm mỡ sẽ tiến triển thành viêm gan hoặc xơ hóa gan [129]. Thoái hóa bọt do rượu thường gặp ở gan nhiễm mỡ do rượu: tế bào gan phồng lên với các hạt trong bào tương, các hạt này thường phân tán thành các sợi mảnh. Nhân tế bào nhỏ và bắt màu đậm (tăng sắc). Bọt hình thành do giữ nước và mất khả năng tiết protein của các vi ống từ tế bào gan [131]. Nhiễm mỡ gan dưới ba dạng: giọt nhỏ, giọt lớn và hỗn hợp. Ở dạng giọt nhỏ, lipid phân bố đều trong tế bào chất không làm thay đổi vị trí của hạt nhân. Dạng giọt lớn, lipid chiếm toàn bộ tế bào chất của tế bào gan, làm đẩy lệch hạt nhân ra ngoại vi. Mặc dù mô bệnh học có thể thấy cả ba dạng, nhưng trong BGDR nhiễm mỡ gan giọt lớn hay gặp hơn cả [29], [105].

1.1.5.2. Viêm gan do rượu

Hội nghị chuyên gia năm 1981 đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán gồm: thoái hóa phì đại của tế bào gan, hiện diện thể Mallory, thâm nhiễm viêm chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung tính, tạo tổ chức xơ và gan nhiễm mỡ (không bắt buộc).

Mức độ viêm gan do rượu từ nhẹ đến nặng, tồn tại một mình hoặc kết hợp với xơ gan. Viêm gan nhiễm mỡ nổi bật hơn trong BGDR [131]. Khoảng

50% các trường hợp viêm gan do rượu cũng có xơ gan tại thời điểm chẩn đoán [109].

Thoái hóa phì đại tế bào gan là sự tăng kích thước tế bào gan do tích tụ các protein trong tế bào gan. Tổn thương hệ thống nâng đỡ tế bào do acetaldehyd, làm quá trình bài xuất protein khỏi tế bào gan bị cản trở. Bên trong những tế bào gan thường thấy các thể Mallory do sự ngưng tập các protein nội bào. Các nghiên cứu mới cho thấy alcohol gây nên những tổn thương các sợi trung gian của hệ thống cytoskeleton. Các sợi trung gian này là một trong ba cấu phần cơ bản của cytoskeleton, có chức năng duy trì sự toàn vẹn cấu trúc, hình dáng tế bào cũng như tính di động của tế bào và các bào quan [131]. Về mặt mô bệnh học, các biến đổi do các kháng thể kháng Cytokeratin hoặc Ubiquitin là những biểu hiện rõ ràng nhất.

Chẩn đoán mô bệnh học viêm gan do rượu dựa trên: thâm nhiễm bạch cầu trung tính, ứ mật, sự hiện diện của ty thể khổng lồ và thể Mallory [54], [131]. Thể Mallory thấy ở 76% các trường hợp BGDR, thể Mallory còn có thể tìm thấy ở viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, tuy nhiên trong BGDR thể Mallory dày hơn và thô hơn. Bạch cầu thâm nhiễm trong BGDR lan rộng hơn. Xơ cứng hoại tử hyaline, trong đó tĩnh mạch trung tâm cơ bản bị phá hủy trong BGDR [26], [131]. Chỉ số ANI (ALD/NAFLD index) dùng để phân biệt viêm gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu [129].

Một dấu hiệu bắt buộc của viêm gan do rượu là sự hiện diện của quá trình xơ hóa, tức là tăng ngưng tập collagen ngoại bào. Ngưng tập collagen này xuất hiện ở trung tâm tiểu thùy gan xung quanh tĩnh mạch gan và có thể từ đây lan rộng ra khắp toàn bộ gan.

- Thể ura acid: biểu hiện sự chết theo chương trình.

- Xơ hóa khoảng Disse: số lượng các lỗ và độ xốp của lớp đệm xoang giảm. Các tổn thương ở tĩnh mạch tiểu thùy và đoạn cuối tĩnh mạch bao gồm viêm tĩnh mạch do xâm nhập lympho bào [131].

- Ứ mật trong vi quản mật: là đặc trưng của các BGDR (mà thường là dấu hiệu chỉ xuất hiện ở giai đoạn mất bù) và liên quan đến tiên lượng mức độ bệnh [131].

- Ty thể phồng to tạo nên các thể hình cầu trong bào tương, liên quan đến uống rượu nặng gần đây và tiến triển của bệnh [131].

1.1.5.3. Xơ gan

Đặc điểm mô bệnh học gợi ý xơ gan do rượu bao gồm khối lượng thùy đuôi lớn hơn, nhiều nốt gan sau bên phải, và kích thước nốt tái tạo tế bào gan nhỏ hơn so với xơ gan do virus viêm gan [130]. Sự hình thành các nốt thường chậm. Sự tăng sinh sợi xơ non và lắng đọng collagen ở vùng 3 là tổn thương đầu tiên của quá trình xơ gan do rượu. Xơ gan do rượu là xơ gan nốt nhỏ [82]. Có thể thấy cấu trúc các vùng không bình thường và tĩnh mạch vùng 3 rất khó tìm thấy. Xơ gan có thể xuất hiện sau xơ hóa quanh tế bào mà không có hoại tử tế bào và quá trình viêm. Sự tăng sắt trong tế bào gan được thấy ở khoảng 1/3 các trường hợp nghiện rượu là do tăng hấp thu sắt ở ruột và lượng sắt trong các đồ uống có cồn.

Dừng uống rượu, gan nhiễm mỡ nhanh chóng biến mất sau vài tuần, theo sau là quá trình viêm thay đổi, thể Mallory tồn tại lâu hơn (lên đến 6 tháng) [131].

1.1.6. Chẩn đoán xác định bệnh gan do rượu

Theo hướng dẫn của Hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ - AASLD năm 2010: Chẩn đoán dựa vào tiền sử sử dụng rượu, triệu chứng lâm sàng của bệnh gan, và bất thường các enzym gan. Sinh thiết gan giúp chẩn đoán nguyên nhân, và xác định các giai đoạn tổn thương gan [101].

Nếu kết hợp tiền sử sử dụng rượu, triệu chứng lâm sàng của bệnh gan, và tăng enzym gan có độ nhạy là 91% và độ đặc hiệu là 97% trong chẩn đoán BGDR khi đối chiếu với sinh thiết gan [130]. Không có xét nghiệm riêng lẻ nào xác định rượu là nguyên nhân gây bệnh. Đối với BN có tiền sử nghiện

rượu hay lạm dụng rượu không rõ ràng: xét nghiệm huyết thanh thích hợp, xét nghiệm phát hiện sự có mặt của virus viêm gan, xét nghiệm miễn dịch nên được làm để loại trừ các nguyên nhân khác gây bệnh gan trên lâm sàng [81].

1.1.6.1. Sàng lọc sử dụng rượu

Theo Hội nghiên cứu bệnh gan Châu Âu (2012), bộ câu hỏi AUDIT-WHO (Alcohol Use Disorders Identification Test - World Health Organization) là tiêu chuẩn vàng trong sàng lọc sử dụng rượu [97]. Bộ câu hỏi đánh giá sử dụng rượu AUDIT (phụ lục 1) gồm 10 câu hỏi do Tổ chức Y tế Thế giới phát triển trong đó có xét đến yếu tố văn hóa và chủng tộc. Bộ câu hỏi này độ nhạy từ 51-97% và đặc hiệu từ 78-96%. Điểm số AUDIT từ 8 điểm trở lên (đối với nam ≤ 60 tuổi), từ 4 điểm trở lên (đối với nam > 60 , nữ giới) là nghiện rượu và cần đánh giá kỹ hơn về rối loạn các cơ quan do sử dụng rượu [17].

1.1.6.2. Dựa vào một số triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm

- *Gan nhiễm mỡ do rượu*: thường không có triệu chứng, khám có thể có gan to, 2/3 các trường hợp có xét nghiệm chức năng gan bình thường.

- *Viêm gan do rượu*: dấu hiệu lâm sàng đặc trưng là vàng da và suy gan nhanh chóng sau sử dụng rượu kéo dài quá mức [97]. AST thường cao gấp 2-6 lần giới hạn bình thường. AST tăng cao nhưng dưới 500 U/L [99], tỷ lệ AST/ALT > 2 [96], [97]. Không có bằng chứng mắc bệnh gan nào khác. Tăng bilirubin toàn phần, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính tăng từ 12-14,000/mm³ và giảm tiểu cầu [63]. BN viêm gan do rượu nặng biểu hiện của hội chứng viêm: tăng protein C phản ứng và procalcitonin, mặc dù có thể có nhiễm trùng kèm theo hoặc không [63]. Một nghiên cứu đã gợi ý rằng BN có số lượng bạch cầu đa nhân trung tính tăng, chắc chắn viêm gan do rượu và không cần sinh thiết gan. Trường hợp nặng thường có cổ trướng, hội chứng não gan, xuất huyết tiêu hóa, hội chứng gan thận, giảm albumin [125].

- *Xơ gan do rượu*: giai đoạn đầu có thể không có triệu chứng, giai đoạn mất bù có các biến chứng của tăng áp lực tĩnh mạch cửa, làm vỡ tĩnh mạch

thực quản gây xuất huyết tiêu hóa, hội chứng não gan, cũng như xét nghiệm bất thường như giảm albumin huyết thanh, tăng bilirubin huyết thanh, giảm tiểu cầu, thời gian prothrombin kéo dài [63].

Các xét nghiệm như FibroTest, FibroMeter và điểm số xơ gan rất hữu ích để phân biệt giữa sự xơ hóa nhẹ và nặng [109].

1.1.6.3. Dựa vào chẩn đoán hình ảnh

Fibroscan được sử dụng rộng rãi để đánh giá sự xơ hóa ở BN bị bệnh gan mạn tính và đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (FDA) phê duyệt. Ở BN mắc BGDR, độ cứng gan tương quan với giai đoạn xơ hóa. Giá trị Fibroscan thường cao hơn ở những BN có AST huyết thanh > 100 U/L hoặc sử dụng nhiều rượu trước khi đo độ cứng của gan [109]. Tình trạng nhiễm mỡ gan, xơ hóa gan, tăng áp lực tĩnh mạch cửa (cổ trướng, lách to) và ung thư biểu mô tế bào gan có thể được xác định bằng siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, hoặc chụp cộng hưởng từ. Chụp cộng hưởng từ có ưu việt hơn chụp cắt lớp vi tính và siêu âm trong chẩn đoán ung thư gan, đối với các khối u nhỏ và không có hoại tử, khối u phát triển trên nền gan xơ và nhiễm mỡ [102].

1.1.6.4. Dựa vào giải phẫu bệnh

Tổn thương gan do rượu được chia thành ba giai đoạn kế tiếp nhau là gan nhiễm mỡ (steatosis hepatis), viêm gan do rượu (alcoholic steatohepatitis - ASH) và xơ gan do rượu (alcoholic cirrhosis). Các giai đoạn tổn thương này thường chồng chéo lên nhau: trong viêm gan do rượu thường thấy có biểu hiện của gan nhiễm mỡ và trong xơ gan do rượu có thể thấy biểu hiện của viêm gan do rượu [58], [117].

+ *Gan nhiễm mỡ gồm có 3 mức độ*: nhẹ khi gan nhiễm mỡ từ 5-33%, trung bình khi gan nhiễm mỡ từ 34-66% và nặng khi gan nhiễm mỡ > 66% [72].

+ *Viêm gan do rượu*:

Xơ hóa có ở hầu hết các BN viêm gan do rượu. Mô bệnh học của viêm gan do rượu đặc trưng bởi tế bào gan hoại tử, phình to và thoái hóa, gan nhiễm

mỡ giọt lớn, thoái hóa mỡ, thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính, thể Mallory và ty thể khổng lồ [63].

+ *Xơ gan do rượu*: tổn thương tế bào gan, có thể có thoái hóa mỡ, viêm và xơ tăng sinh lan tỏa, có ổ tái tạo tế bào gan, đảo lộn cấu trúc gan, tạo ra các tiểu thùy gan giả. Xơ hóa gan (fibrosis) không đồng nghĩa với xơ gan vì xơ hóa chỉ có mô xơ phát triển còn các tiểu thùy gan vẫn nguyên vẹn.

+ *Đánh giá giai đoạn xơ hóa gan theo phân loại Metavir [50]*:

F0: không có xơ hóa gan.

F1 (xơ hóa nhẹ): xơ hóa quanh xoang (có hoặc không xơ hóa quanh tế bào).

F2 (xơ hóa vừa): xơ hóa khoảng cửa, rất ít các dải xơ.

F3 (xơ hóa nặng): xơ hóa khoảng cửa và quanh khoảng cửa, nhiều dải xơ.

F4: xơ gan.

1.1.7. Tiên lượng

Chỉ số MDF (Maddrey discriminant function) < 32 (viêm gan do rượu nhẹ) bắt đầu điều trị nhưng chưa dùng Corticosteroid. Chỉ số MDF > 32 (viêm gan do rượu nặng) cần điều trị: liệu pháp Corticoid, Pentoxifylin, hay ghép gan, nếu không điều trị 50% số BN sẽ tử vong trong vòng 2 tháng, 30-50% sẽ tử vong trong vòng 1 tháng. Chỉ số MELD (Model For End-Stage Liver Disease) > 18 tiên lượng rất xấu nguy cơ tử vong rất cao. Kết hợp giữa 2 chỉ số MDF và chỉ số MELD cho thấy giá trị tiên lượng viêm gan rượu và xơ gan rượu với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Một số nghiên cứu chỉ ra khi cắt ngang giá trị MDF > 32 và chỉ số MELD > 18 độ nhạy trong việc tiên lượng BN là 80-90%, độ đặc hiệu là 60-80%. Chỉ số MELD > 18 có chỉ định ghép gan, chỉ số MELD > 11 thì BN được xếp vào danh sách chờ ghép gan [97]. Chỉ số Lille đánh giá hiệu quả điều trị của Corticosteroid, sau 7 ngày nếu không đáp ứng sẽ ngừng Corticosteroid. Chỉ số AHHS (Alcoholic Hepatitis Histologic Score) dùng để đánh giá nguy cơ tử vong trong vòng 90 ngày [97]. Chỉ số GAHS (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score), có độ nhạy

trong tiên lượng BN ở giai đoạn đầu nhập viện [13]. Bảng điểm Child-Pugh được sử dụng rộng rãi để đánh giá tiên lượng BN viêm gan mạn và xơ gan. Chỉ số ABIC (Age, Bilirubin, INR, Creatinine) để phân tầng nguy cơ tử vong BN viêm gan do rượu ở 90 ngày và 1 năm [40].

Các chỉ định điều trị phụ thuộc vào tiên lượng BN, mỗi chỉ số có ưu điểm riêng, trong trường hợp BN nặng cần tính nhiều chỉ số để có chỉ định điều trị phù hợp.

1.1.8. Điều trị

Kiêng rượu để không làm bệnh nặng thêm và kéo dài tuổi thọ. Can thiệp hành vi và liệu pháp tâm lý có thể giúp BN cai rượu. Thuốc chỉ được sử dụng để hỗ trợ các can thiệp. Đối kháng opioid (Naltrexone hoặc Nalmefene) và các loại thuốc điều chỉnh axit gamma-aminobutyric (Baclofen hoặc Acamprosate) giúp giảm thèm rượu. Disulfiram ức chế aldehyde dehydrogenase, làm tích lũy acetaldehyd, gây khó chịu sau uống rượu. Disulfiram liều ban đầu là 500 mg/ngày trong 1-2 tuần, tiếp theo là liều duy trì 125-500 mg/ngày. Tuy nhiên, theo Hướng dẫn thực hành lâm sàng bệnh gan Châu Âu (EASL 2012), Disulfiram, Naltrexone và Acamprosate không được khuyến cáo sử dụng do có những tác dụng phụ [82]. Để cai rượu sử dụng Diazepam, nếu BN mắc BGDR mức độ nặng tránh dùng an thần liều cao.

Một chế độ ăn uống đầy đủ dinh dưỡng và bổ sung vitamin (đặc biệt là vitamin B) rất quan trọng trong những ngày đầu kiêng rượu. Bổ xung hàng ngày 1-1,5g protein/kg và 30-40 kcal/kg [127].

Liệu pháp nhắm vào các cytokine: Pentoxifylline ức chế tổng hợp TNF- α , nhằm giảm tình trạng viêm, có kết quả khác nhau trong các thử nghiệm lâm sàng ở BN viêm gan do rượu nặng, tuy nhiên không cải thiện sự sống còn ở BN viêm gan do rượu. Prednisolone có liên quan đến giảm tử vong trong 28 ngày nhưng không giảm tử vong 90 ngày hoặc 1 năm [132].

Dựa trên cơ sở stress oxy hóa giữ vai trò quan trọng trong tổn thương gan do rượu, các nhà khoa học đã sử dụng các thuốc có tác dụng chống oxy hóa để điều trị BGDR [44]. Một thử nghiệm lớn, ngẫu nhiên có đối chứng chỉ ra rằng điều trị lâu dài với thuốc có tác dụng chống oxy hóa như Silymarin, có thể giảm tỷ lệ tử vong ở BN xơ gan do rượu, Silymarin làm tăng glutathione thu nhập gốc tự do [45]. Dầu oliu, mật ong, lá chè xanh khi dùng cho BN thấy giảm AST và ALT, giảm quá trình peroxid hóa lipid (giảm MDA), tăng chỉ số chống oxy hóa như SOD, GPx [78].

Khuyến cáo của Hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ và Châu Âu (2012), dùng corticosteroid điều trị ban đầu bệnh viêm gan do rượu nặng nếu không có nhiễm trùng [97]. BN có chỉ số MDF > 32 hoặc chỉ số MELD > 20, nếu không có chống chỉ định với Corticoid, dùng Prednisolone 40 mg/ngày hoặc Methylprednisolone 32 mg/ngày, trong 28 ngày [88], [97]. Dừng thuốc sau 7 ngày nếu không có thay đổi về lâm sàng và bilirubin huyết thanh. Trường hợp BN có chống chỉ định với Corticoid, dùng Pentoxifylline 400 mg ba lần mỗi ngày vào bữa ăn sẽ làm giảm nguy cơ hội chứng gan thận [97].

BN có chỉ số MELD < 20 hoặc MDF < 32 chỉ cần kiêng rượu, chế độ ăn giàu protein, bổ sung vitamin nhóm B và acid folic. BN có chỉ số MELD > 26 cân nhắc cấy ghép gan [97], [127]. Người được ghép gan có tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 70%. Tuy nhiên có tới 50% trường hợp tiếp tục uống rượu sau khi ghép gan.

1.2. Một số hiểu biết về gốc tự do trong y sinh học

1.2.1. Khái niệm về gốc tự do

Khoa học đã chứng minh rằng oxy vào cơ thể tham gia nhiều phản ứng hóa học và kết quả của quá trình phản ứng đó là tạo ra năng lượng cho hoạt động sống và đồng thời cũng là nguồn sinh ra gốc tự do [11].

Gốc tự do là những nguyên tử, nhóm nguyên tử hay phân tử mà lớp ngoài cùng của chúng có điện tử đơn độc (điện tử không cặp đôi), có khả năng phản ứng cao. Quá trình sinh gốc tự do là một quá trình chuyển hóa bình

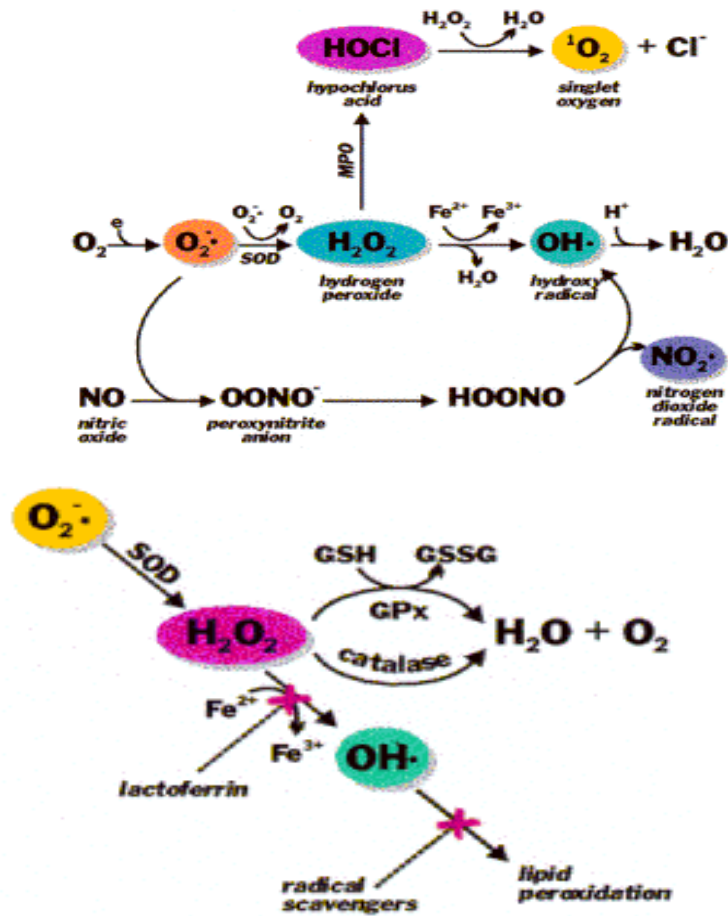
thường của cơ thể [78]. Bình thường gốc tự do tồn tại với nồng độ thấp và tham gia vào một số chức năng sinh lý nhất định [78]. Không phải là gốc tự do nào cũng có hại cho cơ thể. Đôi khi chúng cũng hữu ích đối với cơ thể giúp loại bỏ một số độc chất, tác nhân gây hại cho cơ thể. Nếu được kiểm soát, nó là nguồn cung cấp năng lượng cho cơ thể, tạo ra melanine cần cho thị giác, góp phần sản xuất prostaglandins có tác dụng ngừa nhiễm trùng, tăng cường miễn dịch, làm dễ dàng cho sự dẫn truyền tín hiệu thần kinh, co bóp cơ.

1.2.2. Đặc điểm của gốc tự do (R)

Vì chứa điện tử không cặp đôi nên gốc tự do bất ổn định về năng lượng và cả mặt động học. Gốc tự do có xu hướng mất điện tử để trở thành gốc khử hoặc nhận điện tử để trở thành gốc oxy hóa. Các gốc tự do chủ yếu là dạng oxy hoạt động (stress oxy hóa) được hình thành qua chuỗi hô hấp tế bào, trong quá trình peroxid hóa lipid của các acid béo chưa bão hòa có nhiều liên kết đôi [52].

Các gốc tự do và các dạng oxy hoạt động có khả năng phản ứng hóa học mạnh, chúng có thể tác dụng dễ dàng với các phân tử sinh học gồm lipid, protein, acid nucleic và có thể gây tác hại đến tính chất sinh học của các phân tử trên [52].

Oxy vừa là nhiên liệu chủ yếu cần thiết cho sự sống của tế bào vừa là nguồn gốc chính sản sinh ra gốc tự do. Các dạng oxy hoạt động (reactive oxygen species – ROS) là những gốc tự do, những ion hoạt động, phân tử có chứa nguyên tử oxy, có khả năng sinh ra gốc tự do hoặc được hoạt hóa bởi gốc tự do [23].



Hình 1.2. Các dạng oxy hoạt động trong cơ thể

Nguồn: Sary M. E. (2013) [41]

- Anion superoxid ($O_2^{\cdot-}$): được tạo thành từ chuỗi hô hấp tế bào hoặc từ một số phản ứng tự oxy hóa và trong quá trình bùng nổ hô hấp của hiện tượng thực bào.

- Hydrogen peroxid (H_2O_2) có thể được hình thành sau phản ứng dị ly của $O_2^{\cdot-}$ hoặc do phản ứng khử hai điện tử của oxy. H_2O_2 có hoạt tính hóa học hạn chế, tan trong lipid và có thể xuyên qua các màng sinh học [23].

- Gốc hydroxyl (OH^{\cdot}) được hình thành từ phản ứng Fenton hoặc phản ứng Haber-Weiss xảy ra chậm. Khả năng phản ứng của gốc này là rất lớn trong môi trường sinh học, có khả năng phản ứng với rất nhiều thành phần của tế bào [23].

- Gốc alkoxy (LO^\bullet) hoặc peroxy (LOO^\bullet): các gốc này có thể được tạo ra dưới tác động của một gốc tự do có chứa oxygen (O_2^\bullet , $\text{OH}^\bullet\dots$) trên những chuỗi acid béo có nhiều nối đôi [23].

- Oxy đơn bội ($^1\text{O}_2$) là một dạng oxy có năng lượng cao, hình thành khi O_2 được cung cấp năng lượng, nó không phải là gốc tự do nhưng có khả năng oxy hóa cực mạnh, chỉ tồn tại trong nước và thời gian bán hủy là $2\mu\text{s}$. Oxy đơn bội được tạo thành ở hệ thống sinh học trong một số sắc tố như chlorophyll, retinal và flavin khi chúng được chiếu sáng với sự có mặt của oxy [23].

1.2.3. Quá trình hình thành các gốc tự do trong cơ thể

Việc sinh ra các gốc tự do trong cơ thể diễn ra thường xuyên, thông qua chuỗi hô hấp tế bào, tác nhân phóng xạ, hội chứng viêm, trong hiện tượng thiếu máu cục bộ - tái tưới máu, các tác nhân xenobiotic của ô nhiễm môi trường và một số tác nhân khác [52].

1.2.3.1. Chuỗi hô hấp tế bào

Nguyên nhân sinh gốc tự do gắn liền với bản chất của sự sống ái khí, đó là sự xuất hiện tất yếu của O_2^\bullet trong hô hấp tế bào và sự hô hấp tế bào là nguồn năng lượng chính dưới dạng ATP của tế bào sống ái khí.

O_2^\bullet là yếu tố oxy hoá đặc biệt nguy hiểm, tham gia vào nhiều phản ứng phân huỷ những phân tử của cơ thể.

H_2O_2 thường xuyên sinh ra do sự phân huỷ O_2^\bullet , nồng độ của H_2O_2 (10^{-8} mol/l) và O_2^\bullet (10^{-12} mol/l) trong tế bào tương đối ổn định. Tuy nồng độ thấp như vậy nhưng sự hiện diện đồng thời của chúng trong môi trường sinh học là rất nguy hại. Phản ứng giữa chúng sinh ra những sản phẩm $^1\text{O}_2$ rất nguy hại và gốc OH^\bullet với hoạt tính đặc biệt cao, có khả năng phá huỷ những cấu trúc hữu cơ bền vững nhất của cơ thể và gây ra các quá trình bệnh lý [52].

Hai tiểu phân O_2^\bullet và H_2O_2 không độc có thể tạo ra $^1\text{O}_2$, OH^\bullet là những phân tử và gốc có khả năng phản ứng rất cao, dễ dàng phản ứng với các chất hữu cơ tạo ra các peroxid và từ đó tạo ra nhiều sản phẩm độc hại cho tế bào.

Gốc OH[•] có khả năng phản ứng mạnh với hầu hết các phân tử sinh học, ở tốc độ khuếch tán, vì vậy nó không khuếch tán tới những khoảng cách xa trong tế bào, trước khi nó phản ứng. Gốc này có thời gian sống ngắn, có khả năng gây tổn thương lớn, trong phạm vi bán kính nhỏ mà nó gây ra [52].

1.2.3.2. Tác nhân phóng xạ

Các tia phóng xạ hoặc bức xạ có năng lượng cao có khả năng bẻ gãy một phân tử tạo ra 2 hay nhiều gốc tự do. Trong cơ thể chúng ta chiếm phần lớn là nước do vậy khi các bức xạ năng lượng cao sẽ phân huỷ nước thành các gốc tự do [52].

1.2.3.3. Trong hội chứng viêm

Nếu số lượng gốc tự do sinh ra quá nhiều sẽ gây nên một tỷ lệ bạch cầu bị chết, giải phóng các gốc ROS ra ngoại bào gây nên hiện tượng viêm [52].

1.2.3.4. Tác nhân xenobiotic

Các chất xenobiotic (thuốc trừ sâu, thuốc diệt cỏ, chì, CCl₄, dioxin...) khi vào cơ thể sẽ bị chuyển hóa và làm biến đổi sinh học. Trong quá trình chuyển hóa các chất xenobiotic, tạo ra các dạng ROS như O₂^{•-}, ¹O₂...có độc tính cao và gây ra stress oxy hóa [52].

1.2.3.5. Một số tác nhân khác

Trong một số bệnh lý: bệnh đái đường, vữa xơ động mạch, bệnh lý nhãn khoa, lão hóa, bệnh Parkinson và Alzheimer... cũng tăng tạo các dạng ROS.

1.3. Hệ thống chống oxy hoá trong cơ thể

Hệ thống chống oxy hoá (antioxidant-system) là một trong những hệ thống nội sinh quan trọng có vai trò khử các chất oxy hoá và gốc tự do gây hại đến tế bào, đây là cơ chế phản ứng duy trì hiệu quả cân bằng nội bào, chính hệ thống bảo vệ này đã ngăn cản quá trình tạo ra nhiều gốc ROS và cản trở quá trình phân giải oxy hoá bất lợi [67]. Hệ thống chống oxy hoá của cơ thể rất đa dạng và phức tạp gồm các enzym và các chất không có bản chất enzym. Hệ thống này hoạt động theo các cơ chế sau: tạo phức làm mất khả năng xúc

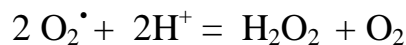
tác của các kim loại chuyển tiếp, làm gián đoạn các phản ứng lan truyền, làm giảm nồng độ các gốc tự do hoạt động, thu dọn các gốc tự do tham gia khơi mào phản ứng [23].

1.3.1. Hệ thống chống oxy hoá có bản chất enzym

Trong cơ thể sống, các phản ứng trong quá trình chuyển hoá thường sinh ra gốc tự do nhưng thường xuyên được thu dọn nhờ enzym có sẵn trong tế bào của các tổ chức trong đó có hồng cầu. Hoạt độ các enzym chống oxy hoá rất thấp ở huyết tương, dịch mô, dịch tuỷ sống. Hệ thống chống oxy hoá có bản chất enzym gồm: Superoxid dismutase, Catalase, Peroxidase, Glutathion peroxidase.

1.3.1.1. SOD (Superoxid dismutase)

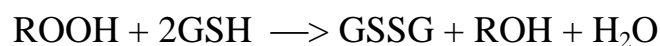
SOD là enzym chống oxy hoá có chứa kim loại thuộc lớp oxidoreductase, điều hoà gốc anion dioxide (O_2^{\cdot}), chức năng của enzym SOD là xúc tác cho phản ứng dị ly xảy ra nhanh:



SOD có hoạt tính càng cao thì nồng độ O_2^{\cdot} có hoạt tính càng giảm đi. SOD là một chất chống oxy hoá rất cơ bản, làm hạ thấp nồng độ tiền chất (O_2^{\cdot}) mà từ đó sẽ sản sinh ra tất cả các dạng oxy hoạt động khác [23].

1.3.1.2. GPx (Glutathion peroxidase)

GPx là enzym xúc tác cho phản ứng loại bỏ các loại peroxid, enzym này hoạt động ở các mô và trong hồng cầu khi nồng độ H_2O_2 thấp.



GSH là glutathion dạng khử, GS-SG là glutathion dạng oxy hoá, RCOOH là peroxid, R là gốc hữu cơ hoặc có thể là H^+ trong H_2O_2 . Enzym này chủ yếu tồn tại bên trong cơ thể và bào tương của tế bào, ở dịch ngoại bào nồng độ rất thấp.

Có hai loại glutathion: loại không phụ thuộc selen chiếm 20%. Enzym này xúc tác sự khử các hydroperoxid hữu cơ khi có mặt glutathion, nhưng không có tác dụng trên hydrogenperoxid. Hoạt tính giống như glutathion-S-transferrase liên quan đến sự giảm độc tính của xenobiotic. Loại phụ thuộc selen chiếm 80% xúc tác loại bỏ H_2O_2 [52].

GSH bị oxy hoá trở thành dạng disulfid GS-SG nhờ enzym GPx xúc tác, kèm theo phản ứng oxy hoá khử này, H_2O_2 và hợp chất peroxid bị phân giải. Sau đó GS-SG bị khử trở lại dạng GSH bởi GR, enzym này sử dụng NADPH làm nguồn cung cấp điện tử. Con đường chủ yếu để tái sinh NADPH là Glu6P (glucose-6-phosphat) chuyển hướng vào chu trình pentose phosphat được thực hiện bởi G6PDH (glucose-6-phosphate dehydrogenase). Cùng với GPx, GST cũng là enzym có thể loại trừ các sản phẩm lipid peroxidase trong tế bào [52].

Trong cơ thể hệ thống GPx bao gồm: Glutathion peroxidase, glutathion reductase, glucose-6-phosphat dehydrogenase. Chúng có tác dụng chống lại những tổn hại gây nên bởi quá trình oxy hoá. GPx và catalase phụ thuộc vào nồng độ H_2O_2 , khi nồng độ H_2O_2 cao ức chế GPx, hoạt hoá catalase hoạt động và ngược lại khi nồng độ H_2O_2 thấp chỉ có GPx hoạt động và catalase bị ức chế, điều này rất quan trọng vì nó tiết kiệm glutathion dạng khử cho cơ thể [23].

1.3.2. Hệ thống chống oxy hóa có bản chất không enzym

- **Nhóm các polyphenol:** Các polyphenol có khả năng tạo phức với ion sắt hoặc đồng nên có thể làm mất khả năng xúc tác của những ion này ở phản ứng Fenton [52].

+ **Vitamin E:** Vitamin E bảo vệ màng sinh học và ngăn cản quá trình oxy hóa các acid béo chưa bão hòa của màng, dập tắt những phản ứng chuỗi của gốc tự do [52].

+ **Các flavonoid:** có khả năng triệt tiêu các gốc tự do sinh ra trong quá trình bệnh lý của cơ thể, tạo nên những gốc tự do của chúng bền vững hơn và không tham gia vào dây chuyền phản ứng gốc [52].

+ **β caroten:** chống lại các gốc tự do, dập tắt phản ứng dây chuyền, vô hiệu hóa đặc hiệu đối với phân tử oxy bị kích hoạt (oxy đơn bội $^1\text{O}_2$). Nhờ có hệ liên kết đôi luân phiên trên mạch cacbon dài, một phân tử β caroten có thể hấp thu năng lượng của hàng ngàn phân tử $^1\text{O}_2$ rất nguy hiểm, sau đó giải phóng năng lượng dưới dạng nhiệt vô hại [23], [52].

+ **Vitamin C:** là chất chống oxy hóa, chống gốc tự do điển hình ở ngoại bào. Vitamin C có tác dụng đưa vitamin E từ dạng oxy hóa về dạng khử. Vitamin C còn có tính chất chống oxy hóa ở môi trường nước như loại hydrogen peroxide, loại bỏ các gốc O_2^{\cdot} , OH^{\cdot} và chặn đứng các phản ứng dây chuyền theo cơ chế gốc tự do [23], [52].

- **Nhóm các phối tử sắt và đồng:** Ion sắt và đồng xúc tác phản ứng Fenton, tạo nên hai dạng oxy hoạt động rất độc hại cho cơ thể là gốc hydroxyl ($\cdot\text{OH}$) và oxy đơn bội. Ion sắt nếu tạo được phức qua đủ 6 liên kết phối trí thì không có khả năng xúc tác phản ứng trên nữa. Một số chất tạo phức chelat với sắt có đủ 6 liên kết phối trí như: Transferrin, Lactoferrin, Ceruloplasmin [61].

- **Nhóm các thiol:** Có cấu trúc RSH (R: gốc hydrocarbon), có tính khử mạnh. Nhóm các thiol cùng với vitamin C chuyển vitamin E từ dạng oxy hóa sang dạng khử, hồi phục chức năng, dập tắt mạch peroxid hóa lipid của vitamin E [52]. Các thiol có khả năng trung hòa gốc tự do như OH^{\cdot} tạo ra gốc thyl (RS^{\cdot}). Các gốc thyl có thể kết hợp với nhau để tạo thành phức hợp chất disulfur (RS-SR) hoặc trung hòa một gốc oxy hóa khác. Các thiol gồm glutathion, mercaptopropionylglycin và acetylcystein [52].

1.3.3. Trạng thái chống oxy hóa toàn phần-TAS (Total Antioxidant Status)

TAS là trạng thái chống oxy hóa toàn phần của huyết tương. TAS được quy cho các chất chống oxy hóa có trong cơ thể, gồm nhiều hệ thống bảo vệ nhằm chống lại những ảnh hưởng có hại của các gốc tự do và hiện tượng peroxid có hại đối với cơ thể.

Trong nhiều nghiên cứu, TAS được dùng làm chỉ số để đánh giá tổng quát nhất về tình trạng hoạt động của hệ thống chống oxy hóa của cơ thể, biểu thị tính sẵn sàng ứng phó của cơ thể đối với stress oxy hóa [1]. Theo Bhandarkar M. và cs (2003), khi gây độc bằng CCL₄ thấy có sự suy giảm khả năng chống oxy hóa của chuột được thể hiện bằng sự giảm TAS trong huyết tương.

Tình trạng chống oxy hóa toàn phần trong cơ thể có bảo toàn hay không tùy thuộc vào nhiều yếu tố như chống oxy hóa có bản chất enzym, chống oxy hóa không có bản chất enzym. Như vậy khi khảo sát giá trị TAS có ý nghĩa vô cùng quan trọng trong việc dự báo khả năng đáp ứng cơ thể với hiệu quả loại bỏ gốc tự do sinh ra.

1.3.4. MDA (Malondialdehyd)

Các gốc tự do tạo ra trong quá trình peroxid hóa lipid trong cơ thể. Sự peroxid hóa lipid là một cơ chế tổn thương tế bào ở cả người và động vật. MDA là một trong những sản phẩm cuối cùng của quá trình peroxid hóa các acid béo không no trong tế bào. Sự gia tăng các gốc tự do gây ra sản xuất quá mức MDA. MDA dễ dàng kết hợp với protein, lipoprotein và DNA. MDA tăng tuyến tính với mức độ peroxid hóa lipid. MDA là một dấu ấn sinh học đánh giá mức độ stress oxy hóa.

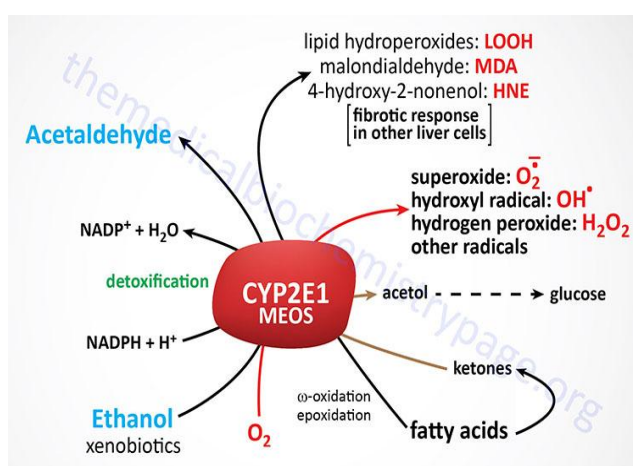
Sản phẩm gây độc tế bào của quá trình peroxid hóa lipid (ví dụ malondialdehyde-MDA, và 4-hydroxynonenal 4-HNE) có thể làm giảm chức năng tế bào bao gồm các nucleotide và sự tổng hợp protein, đóng vai trò quan trọng trong xơ hóa gan. MDA được xác định trong huyết tương hoặc máu toàn phần dựa vào phản ứng màu với thiobarbituric acid [108].

MDA tích tụ trên bề mặt của các tế bào chết trong gan. Liên kết hóa học với các protein hoặc phospholipid màng, tạo nên các mẫu MDA - kích thích sự bài tiết cytokine cũng như tập trung bạch cầu. Tăng các sản phẩm của sự peroxid hóa lipid có liên quan đến một loạt các chứng bệnh mạn tính ở cả người và động vật thực nghiệm. Busch và cs (2016) đã dùng kháng thể đặc hiệu với MDA quan sát thấy cải thiện tình trạng viêm ở chuột, là cơ sở khoa học cho liệu pháp điều trị mới [25].

1.4. Vai trò của stress oxy hóa gây ra bởi rượu trong bệnh gan do rượu

Stress oxy hóa là sự mất cân bằng giữa chất oxy hóa và chống oxy hóa trong cơ thể. Ethanol đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh và tiến triển của bệnh gan. Mặc dù gan phân hủy một lượng lớn ethanol, khi vượt quá ngưỡng gan không thể chuyển hóa được. Theo y văn sự giảm oxy trung gian liên quan với sự tiến triển của bệnh gan. Tăng sản xuất và tích tụ các gốc tự do trong gan đóng một vai trò quan trọng trong bệnh sinh và tiến triển của bệnh gan do rượu [37].

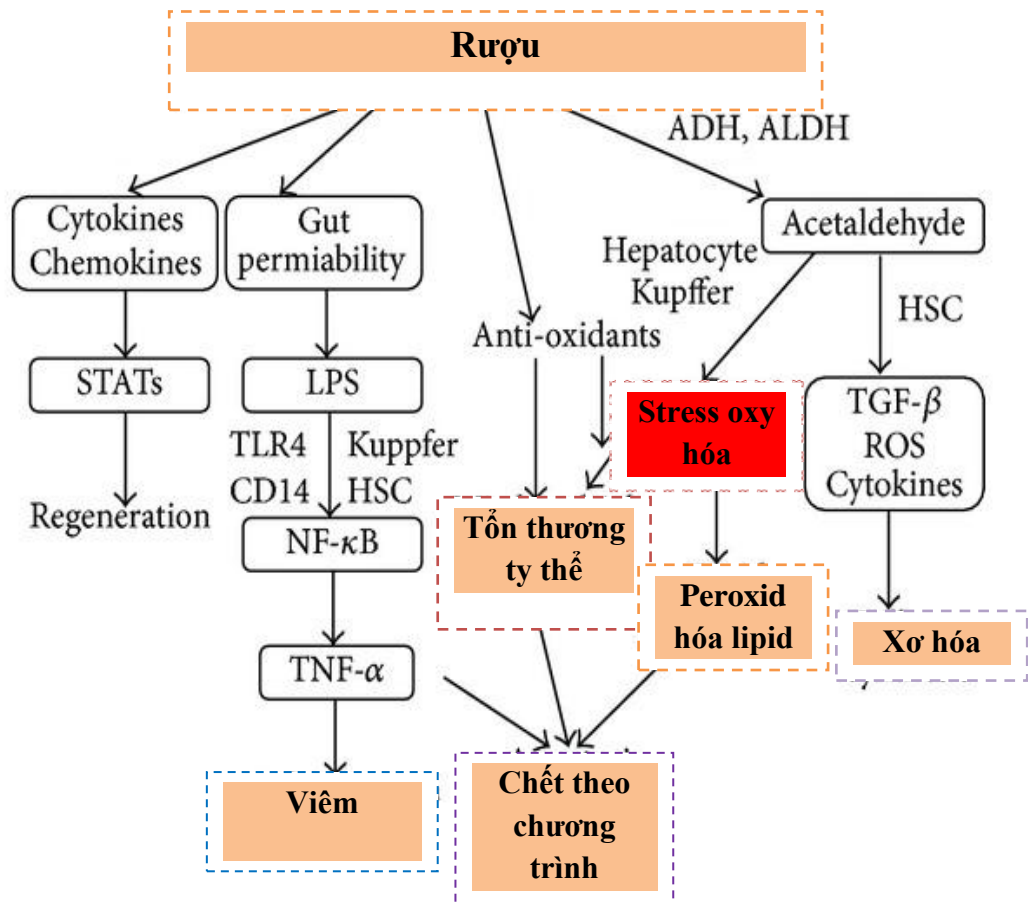
Stress oxy hóa có thể xảy ra ở tất cả các cơ quan trong cơ thể cả ở giai đoạn cấp tính và mạn tính, mức độ tổn thương phụ thuộc vào sự chống đỡ của hệ thống chống oxy hóa của cơ thể.



Hình 1.3. Quá trình chuyển hóa rượu sinh ra gốc tự do
 Nguồn theo King M. W. (2017) [70].

CYP2E1 (Cytochrom P4502E1), có vai trò quan trọng nhất trong chuyển hóa alcohol thành acetaldehyd. Vào năm 1968, lần đầu tiên Charles Lieber đã chứng minh rằng việc sử dụng thường xuyên thức uống có cồn sẽ gây cảm ứng làm tăng hoạt độ hệ thống enzym này lên 10 lần [70]. Giảm hóa alcohol thành acetaldehyd thông qua xúc tác của ADH tạo nên những biến đổi trầm trọng trong hệ thống oxy hóa khử tại gan. Sự giảm hóa này giải phóng ra các gốc oxy tự do hoạt động (reactive oxygen species-ROS) .

Tất cả các gốc tự do của oxy và dạng oxy hoạt động được gọi là các chất oxy hóa (oxidant) hoặc tác nhân gây stress oxy hóa. Chất oxy hóa (tác nhân gây stress oxy hóa) khuếch tán làm mất sự toàn vẹn về cấu trúc và chức năng của tế bào, có khả năng gây tổn thương nhiều thành phần của tế bào như DNA, protein và lipid. Tác nhân gây stress oxy hóa gây tổn thương mô, sự peroxid hóa lipid tạo ra ROS độc hại như peroxid lipid, hydroperoxides lipid và các sản phẩm phân hủy aldehyd. Dùng rượu dài hoặc ngắn hạn làm tăng tác nhân gây stress oxy hóa (tăng sản xuất ROS/RNS và các gốc tự do khác nhau) từ các tế bào gan, các tế bào viêm và các loại tế bào khác trong mô gan [20], [43], [78], [119]. Tế bào gan sẽ bị tổn thương khi dư thừa các gốc tự do trong cơ thể có nguồn gốc từ oxy và nitơ.



Hình 1.4. Sơ đồ vai trò stress oxy hóa trong bệnh gan do rượu

Nguồn: theo Kawaratani H. và cs (2013) [68].

Sử dụng rượu quá mức dẫn đến giảm hệ thống chống oxy hóa trong gan và trong máu. Sử dụng ethanol gây ra những thay đổi về hình thái và chức năng ty thể khi quan sát trên người và động vật. Ty thể to ra và sự thay đổi cấu trúc này liên quan đến tiến triển gan nhiễm mỡ ở chuột [87], [94]. Stress oxy hóa làm tổn thương chất béo (quá trình oxy hóa lipid của tế bào tạo ra malondialdehyde-MDA hoặc 4-hydroxynonenal 4-HNE), ức chế chức năng bình thường của protein và DNA [119].

Stress oxy hóa gây tổn thương gan trong BGDR được tóm tắt như sau: tổn thương ty thể [94], rối loạn điều hòa tình trạng viêm thông qua tín hiệu oxi hóa khử, sự biến đổi của các tế bào hình sao và thay đổi ngoại bào liên quan đến rối loạn điều hòa tín hiệu oxi hóa khử [38]. Ngoài ra, các nghiên cứu

gần đây cho thấy một vai trò rất quan trọng của Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) trong biến đổi phân tử dẫn đến BGDR thực nghiệm [71], [76], [137].

Một số nghiên cứu đã chứng minh đa hình gen GST (glutathione S-transferase), đặc biệt là các kiểu gen của GSTM1 và GSTT1 có liên quan với tăng nguy cơ mắc BGDR cũng như ung thư tế bào gan [75].

Mức độ stress oxy hóa tương quan với mức độ tổn thương gan do rượu. Trong hầu hết các trường hợp từ tổn thương gan ban đầu, dần dần sẽ dẫn tới viêm gan mạn tính, xơ gan và cuối cùng là ung thư gan.

Stress oxy hóa trong BGDR còn được chứng minh bởi hiệu quả điều trị của chất chống oxy hóa ngoại sinh và nội sinh đối với tổn thương gan do rượu, trong các nghiên cứu ở người và động vật thí nghiệm. Các chất chống oxy hóa được sử dụng như một chiến lược hợp lý trong điều trị bệnh gan mạn tính, có tác dụng bảo vệ, chống lại các tổn thương gan do rượu như các vitamin có tác dụng chống oxy hóa, các chất làm tăng glutathion như Silymarin, N-acetylcystein, S-adenosylmethionine) [44].

Tóm lại stress oxy hóa đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh bệnh gan do rượu [37].

1.5. Một số nghiên cứu về chỉ số chống oxy hóa trong máu ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

Theo nghiên cứu của El-Rahman và cs (2001) trên 22 BN xơ gan Child-Pugh C, 8 BN xơ gan Child-Pugh B, 20 BN xơ gan Child-Pugh A: kết quả chỉ số SOD ở nhóm BN xơ gan Child-Pugh C ($562,95 \pm 164,58$ u/ml) thấp hơn đáng kể so với nhóm BN xơ gan Child-Pugh B ($816,25 \pm 86,47$ u/ml) và nhóm BN xơ gan Child-Pugh A ($1168,85 \pm 190,12$ u/ml). Kết luận của nghiên cứu có giảm chỉ số chống oxy hóa và tăng stress oxy hóa ở BN theo mức độ xơ gan [42].

Kết quả nghiên cứu của Subhani và cs (2009), chỉ số SOD ở nhóm xơ gan rượu (4231 ng/ml) thấp hơn nhóm lạm dụng rượu chưa mắc bệnh gan (5630 ng/ml) và nhóm chứng (7541 ng/ml), còn chỉ số MDA thì ngược lại ở nhóm xơ gan do rượu (6,32 nmol/ml) cao hơn nhóm lạm dụng rượu chưa mắc bệnh gan (5,22 nmol/ml) và nhóm chứng (4,1 nmol/ml). Kết luận của nghiên cứu có giảm chỉ số chống oxy hóa và tăng stress oxy hóa ở cả BN xơ gan và người lạm dụng rượu [126].

Li và cs (2010) đã thông qua sự thay đổi chỉ số SOD, GPx và MDA để đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc Saponin chiết xuất từ cây *Panax japonicus* điều trị BGDR ở chuột, trước điều trị chỉ số chống oxy hóa giảm, sau điều trị chỉ số chống oxy hóa tăng lên [80]. Saponin có tác dụng bảo vệ cấu trúc và chức năng của ty thể bằng cách tăng chỉ số chống oxy hóa để loại bỏ các gốc tự do và dạng oxy hoạt động.

Tác giả Maithreyi và cs (2010) nghiên cứu trên 30 BN mắc BGDR và 30 người khỏe mạnh, thấy chỉ số MDA tăng cao ở nhóm bệnh so với nhóm chứng. Chứng tỏ có tăng sản xuất gốc tự do, hỗ trợ giả thuyết có tăng stress oxy hóa ở BN mắc BGDR [85].

Chen và cs (2011) đã nghiên cứu trên 17 BN xơ gan do rượu và 10 BN viêm gan do rượu, cho thấy chỉ số SOD và GPx trong máu ở nhóm viêm gan do rượu cao hơn nhóm xơ gan do rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết luận của nghiên cứu đã chỉ ra rằng chỉ số chống oxy hóa trong máu phụ thuộc vào mức độ tổn thương gan [31].

Nghiên cứu của Pujar và cs (2011) trên 100 BN mắc BGDR và 100 người khỏe mạnh, cho thấy giảm đáng kể chỉ số SOD ở nhóm bệnh ($587,22 \pm 190,96$ IU/g Hb), khi so với nhóm chứng ($739,74 \pm 154,88$ IU/g Hb), và tăng chỉ số MDA ở nhóm bệnh ($7,02 \pm 0,96$ nmol/ml) khi so với nhóm chứng ($1,97 \pm 0,66$ nmol/ml) với $p < 0,01$, chứng tỏ có giảm enzym chống oxy hóa và tăng stress oxy hóa ở BN mắc BGDR [108].

Kết quả nghiên cứu của Shinde và cs (2012) tiến hành trên 40 BN mắc BGDR và 40 người khỏe mạnh, cho thấy chỉ số SOD, GPx và MDA ở nhóm

bệnh cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Chỉ số chống oxy hoá tăng để đáp ứng với stress oxy hóa. Điều này hỗ trợ cho giả thuyết rằng peroxid hóa lipid và cơ chế chống oxy hoá giữ vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh BGDR. Đây là cơ sở khoa học cho sự phát triển liệu pháp chống oxy hoá trong điều trị BGDR [118].

Trong nghiên cứu của Singh và cs (2013) tiến hành trên 60 BN mắc BGDR và 20 người khỏe mạnh, cho thấy chỉ số MDA tăng cao đáng kể ở nhóm bệnh so với nhóm chứng, tác giả đã nhấn mạnh vai trò stress oxy hóa do rượu trong tổn thương gan, tăng chỉ số MDA nghĩa là tăng mức độ peroxid hóa lipid [122].

Nghiên cứu của Bhatt và cs (2016) đã đánh giá chỉ số SOD, GPx và MDA ở 30 BN viêm gan do rượu và 30 người khỏe mạnh, kết quả cho thấy chỉ số chống oxy hóa giảm ở BN viêm gan do rượu so với nhóm chứng. Kết luận của nghiên cứu: chỉ số chống oxy hoá giảm có liên quan đến stress oxy hoá hoặc giảm cơ chế chống oxy hóa ở những BN viêm gan do rượu [22].

Qua các nghiên cứu trên chúng tôi nhận thấy: Các tác giả đều khẳng định có giảm chỉ số chống oxy hóa, tăng stress oxy hóa và nhấn mạnh vai trò stress oxy hóa trong tổn thương gan do rượu. Tuy nhiên Bhatt và Chen nghiên cứu với số lượng BN hạn chế. El-Rahman chỉ nghiên cứu trên BN xơ gan, còn Bhatt chỉ nghiên cứu trên BN viêm gan. Maithreyi chỉ đánh giá chỉ số MDA, Subhani đánh giá 2 chỉ số SOD và MDA, Shinde và Bhatt đánh giá 3 chỉ số, chưa tác giả nào đánh giá 4 chỉ số trong đó có trạng thái chống oxy hóa toàn phần – TAS. Pujar không sinh thiết gan để đánh giá chỉ số chống oxy hóa trong máu theo các giai đoạn xơ hóa gan. Các tác giả chưa phân tích mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng với các chỉ số chống oxy trong máu BN mắc BGDR.

Ở Việt Nam xét nghiệm chỉ số trạng thái chống oxy hóa toàn phần – TAS, SOD, GPx và MDA trong máu mới triển khai tại một vài bệnh viện tuyến Trung ương chưa được đánh giá kỹ lưỡng trên nhóm BN mắc BGDR.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 2 nhóm (nhóm bệnh và nhóm chứng).

- *Nhóm bệnh*: Gồm 83 BN được chẩn đoán BGDR điều trị nội trú tại Khoa Nội tiêu hóa Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên và Khoa Nội tiêu hóa Bệnh viện Quân Y 103, từ 1/2015 đến 6/2017.

- *Nhóm chứng*: Gồm 35 sinh viên khỏe mạnh của Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên, không uống rượu, tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.

2.1.1. Nhóm bệnh

2.1.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

83 BN được chẩn đoán BGDR theo tiêu chuẩn của Hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) năm 2010 [101].

- Có điểm AUDIT từ 8 điểm trở lên (đối với nam ≤ 60 tuổi), từ 4 điểm trở lên (đối với nam > 60 , nữ giới).

- Có dấu hiệu lâm sàng của bệnh gan:

+ Viêm gan có các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, chậm tiêu, đau tức hạ sườn phải, vàng da, gan to.

+ Xơ gan có các triệu chứng của hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa và hội chứng suy tế bào gan.

- Có xét nghiệm enzym gan tăng: AST tăng < 500 U/L, ALT tăng < 200 U/L. AST/ALT > 2 . GGT tăng cao.

- Có kết quả mô bệnh học của BGDR: thoái hóa phì đại tế bào gan, ty thể không lồ, hiện diện thể Mallory, thâm nhiễm tế bào viêm trong các tiểu thùy, tăng sinh ống mật, tạo tổ chức xơ và gan nhiễm mỡ.

- BN có xét nghiệm đông máu đủ tiêu chuẩn để sinh thiết gan: tỷ lệ prothrombin $> 70\%$, tiểu cầu > 100 G/L.

- BN không có chống chỉ định sinh thiết gan.
- BN tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Loại khỏi nghiên cứu các BN sau:

- Gan nhiễm mỡ đơn thuần do rượu.
- Loại trừ bệnh gan do: sử dụng thuốc, hóa chất độc hại, tắc mật, ung thư, virus viêm gan B, virus viêm gan C.
- BN mắc các bệnh cấp tính, mạn tính khác kèm theo.
- BN hút thuốc lá.
- BN đang dùng chế phẩm có tác dụng chống oxy hóa.
- BN có chống chỉ định sinh thiết gan.

2.1.2. Nhóm chứng

35 sinh viên nam khỏe mạnh của trường Đại học Y Dược Thái Nguyên khỏe mạnh:

- + Không nghiện rượu: Điểm AUDIT âm tính, không uống rượu trước đó.
- + Không sử dụng chế phẩm có tác dụng chống oxy hóa.
- + Tiền sử cũng như hiện tại không mắc bệnh virus viêm gan B, virus viêm gan C.
- + Được khám lâm sàng kỹ lưỡng thấy hoàn toàn khỏe mạnh.
- + Được làm các xét nghiệm chức năng gan trong giới hạn bình thường.
- + Xét nghiệm HBsAg âm tính, Anti HCV âm tính.
- + Không sinh thiết gan.
- + Không mắc các bệnh cấp tính, mạn tính, không hút thuốc lá, không tiếp xúc với hóa chất độc hại.
- + Tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.

Nhóm chứng chọn ngẫu nhiên chỉ dùng để khảo sát chỉ số chống oxy hóa trong máu ở người trưởng thành khỏe mạnh, không dùng để so sánh với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm BN mắc BGDR.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, tiến cứu, có nhóm chứng so sánh.

2.2.2. Cách chọn mẫu

- Cỡ mẫu: sử dụng công thức tính cỡ mẫu mô tả một giá trị trung bình [2].

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{\delta^2}{(\varepsilon \cdot \mu)^2}$$

Trong đó:

n: Số BN mắc BGDR cần nghiên cứu.

$Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số giới hạn tin cậy, với mức tin cậy 95% $\rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

μ : Chỉ số chống oxy hóa trung bình ở BN mắc BGDR ước tính theo các nghiên cứu trước.

δ : Độ lệch chuẩn của chỉ số chống oxy hóa từ nghiên cứu trước.

ε : Độ chính xác tương đối, chọn $\varepsilon = 0,05$.

Theo nghiên cứu của Dahiru và cs (2007), trạng thái chống oxy hóa toàn phần TAS ở nhóm BGDR là $6,11 \pm 1,24$ mmol/g [32], thay vào công thức trên chúng tôi tính được $n = 63$.

Theo nghiên cứu của Deshpande và cs (2013), chỉ số SOD ở nhóm BGDR là $4,00 \pm 0,62$ U/gm/Hb [37], thay vào công thức trên chúng tôi tính được $n = 37$.

Theo nghiên cứu của Deshpande và cs (2013), chỉ số GPx ở nhóm BGDR là $9,28 \pm 1,39$ U/gm/Hb [37], thay vào công thức trên chúng tôi tính được $n = 34$.

Theo nghiên cứu của Zore và cs (2014), chỉ số MDA ở nhóm BGDR là $7,18 \pm 1,44$ nmol/ml [138], thay vào công thức trên chúng tôi tính được $n = 61$.

Như vậy cỡ mẫu tối thiểu nhóm bệnh $n = 63$.

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu theo chủ đích, trong quá trình thu thập số liệu chúng tôi đã chọn được 83 BN đủ tiêu chuẩn BGDR, đối chiếu

với cỡ mẫu được tính theo công thức tính trên thì số lượng BN như vậy đảm bảo độ tin cậy.

- Nhóm chứng: chọn ngẫu nhiên 35 nam sinh viên khỏe mạnh.

2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chỉ số TAS, SOD, GPx MDA trong máu bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

*** Đặc điểm chung:**

- Tuổi
- Giới
- Thời gian uống rượu
- Lượng rượu uống hàng ngày

*** Đặc điểm lâm sàng:**

- Triệu chứng cơ năng: chán ăn, chậm tiêu, rối loạn tiêu hóa, đau hạ sườn phải, nôn ra máu, đi ngoài phân đen.
- Triệu chứng thực thể: gan to, lách to, cổ trướng, tuần hoàn bàng hệ.
- Triệu chứng toàn thân: sốt, vàng da, gầy sút, sao mạch, lòng bàn tay son, da xạm, xuất huyết dưới da, phù.

*** Đặc điểm cận lâm sàng:**

- Một số chỉ số sinh hóa: ALT, AST, GGT, AST/ALT, bilirubin toàn phần, albumin, creatinin, glucose, cholesterol, triglycerid.
- Một số chỉ số huyết học: số lượng hồng cầu, số lượng tiểu cầu, hàm lượng hemoglobin, thể tích trung bình hồng cầu.
- Hình thái gan nhiễm mỡ: giọt lớn, giọt nhỏ, hỗn hợp
- Mức độ gan nhiễm mỡ: nặng, trung bình, nhẹ
- Vùng gan nhiễm mỡ: vùng 1, vùng 2, vùng 3
- Giai đoạn xơ hóa gan theo phân loại Metavir: F0, F1, F2, F3, F4
- Một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu: u hạt mỡ, thoái hóa dạng bọt do rượu, nhiễm sắc tố, thể Mallory, ty thể không lồ, biến đổi ưa toan tế bào gan.

*** Đặc điểm chỉ số TAS, SOD, GPx, và MDA trong máu:**

- Trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS trong máu: 83 mẫu bệnh và 35 mẫu chứng.
- Chỉ số chống oxy hóa SOD trong máu: 83 mẫu bệnh và 35 mẫu chứng.
- Chỉ số chống oxy hóa GPx trong máu: 83 mẫu bệnh và 35 mẫu chứng.
- Chỉ số MDA trong máu: 83 mẫu bệnh và 35 mẫu chứng.

2.2.3.2. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Phân tích mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với một số triệu chứng cơ năng, toàn thân, thực thể hay gặp: đau hạ sườn phải, gan to, vàng da.

- Phân tích mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với một số chỉ số sinh hóa: AST, ALT, AST/ALT, GGT, bilirubin TP, albumin, glucose.

- Phân tích mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với một số chỉ số huyết học: hồng cầu, hemoglobin, MCV, tiểu cầu.

- Phân tích mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với hình thái gan nhiễm mỡ, mức độ gan nhiễm mỡ, vùng gan nhiễm mỡ, giai đoạn xơ hóa gan, mức độ xơ hóa gan, giai đoạn của BGDR, một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu và điểm Child-Pugh.

- Phân tích mối tương quan giữa các chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu ở nhóm BN mắc BGDR.

Bảng 2.1. Biến số nghiên cứu

Tên biến số	Loại biến
Tuổi (năm)	Liên tục
Giới (nam, nữ)	Nhị phân
Thời gian uống rượu (năm)	Liên tục
Lượng rượu uống hàng ngày (ml)	Liên tục
Triệu chứng cơ năng (chán ăn, chậm tiêu, rối loạn tiêu hóa, đau hạ sườn phải, nôn ra máu, đi ngoài phân đen)	Phân loại
Triệu chứng thực thể (gan to, lách to, cổ trướng, tuần hoàn bàng hệ)	Phân loại
Triệu chứng toàn thân (sốt, vàng da, gày sút, sao mạch, lòng bàn tay son, da xám, xuất huyết dưới da, phù)	Phân loại
AST (U/L), ALT (U/L), AST/ALT, GGT (U/L)	Liên tục
Bilirubin toàn phần ($\mu\text{mol/L}$)	Liên tục
Albumin (g/L)	Liên tục
Glucose (mmol/L)	Liên tục
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	Liên tục
Cholesterol (mmol/L)	Liên tục
Triglycerid (mmol/L)	Liên tục
Hồng cầu (T/L)	Liên tục
Hemoglobin (g/L)	Liên tục
MCV (fl)	Liên tục
Số lượng tiểu cầu (G/L)	Liên tục
TAS (U/ml)	Liên tục
SOD (ng/ml)	Liên tục
GPx (pg/ml)	Liên tục
MDA (mmol/l)	Liên tục

Child-Pugh (A,B,C)	Phân loại
Hình thái gan nhiễm mỡ (giọt lớn, giọt nhỏ, hỗn hợp)	Phân loại
Mức độ gan nhiễm mỡ (nhẹ, trung bình, nặng)	Phân loại
Vùng gan nhiễm mỡ (vùng 1, vùng 2, vùng 3)	Phân loại
Giai đoạn xơ hóa gan (F0, F1, F2, F3, F4)	Phân loại
Giai đoạn bệnh gan do rượu (viêm gan, xơ hóa gan, xơ gan)	Phân loại
Một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu (u hạt mỡ, thoái hóa dạng bọt do rượu, nhiễm sắc tố, thể Mallory, ty thể không lồ, biến đổi ưa toan tế bào gan)	Phân loại

2.3. Phương pháp thu thập số liệu

2.3.1. Chọn bệnh nhân

Tất cả các BN mắc BGDR điều trị nội trú tại khoa Nội Tiêu hóa Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên và Bệnh viện Quân Y 103, những sinh viên khỏe mạnh của Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên đủ tiêu chuẩn lựa chọn và không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ.

2.3.2. Khám lâm sàng

- Đối tượng nghiên cứu (nhóm chứng và nhóm bệnh) được hỏi bệnh và khám lâm sàng trực tiếp, tỉ mỉ bởi nghiên cứu sinh. Sử dụng mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất (phụ lục 2), trong đó ghi đầy đủ các thông tin về tiền sử, bệnh sử, các dấu hiệu thăm khám lâm sàng nội khoa.

- Khai thác tuổi: tuổi của đối tượng nghiên cứu (nhóm chứng và nhóm bệnh) được tính đến năm tiến hành nghiên cứu, sau đó phân nhóm tuổi cách nhau mỗi 10 năm: 30 - 39 tuổi, 40 - 49 tuổi, 50 - 59 tuổi, 60 - 69 tuổi, và ≥ 70 tuổi.

- Khai thác tiền sử của đối tượng nghiên cứu (nhóm chứng và nhóm bệnh): nghề nghiệp, tiền sử nhiễm virus viêm gan B, virus viêm gan C, tiền sử dùng thuốc, tiền sử mắc các bệnh tự miễn, tiền sử mắc các bệnh mạn tính, tiền sử

hút thuốc lá, đối với nhóm bệnh hỏi thêm tiền sử dùng thuốc chống đông trước khi sinh thiết gan.

- Sàng lọc về sử dụng rượu: phỏng vấn đối tượng nghiên cứu (nhóm chứng và nhóm bệnh) dựa vào 10 câu hỏi AUDIT của WHO (phụ lục 1), sau đó tính điểm.

- Hỏi về thời gian uống rượu của nhóm bệnh: được tính từ khi bắt đầu uống rượu đến năm tiến hành nghiên cứu, chia thành các khoảng thời gian uống < 5 năm, 5 – 10 năm, 11 – 15 năm, > 15 năm.

- Hỏi về lượng rượu uống hàng ngày của nhóm bệnh: tính ra số ml BN uống mỗi ngày, chia thành các mức uống rượu < 500 ml, 500 – 1000 ml, > 1000 ml.

- Khai thác bệnh sử: đối tượng nghiên cứu (nhóm chứng và nhóm bệnh) được khai thác đầy đủ thời gian và hoàn cảnh khởi phát bệnh, phát hiện có hay không có các triệu chứng cơ năng như chán ăn, chậm tiêu, rối loạn tiêu hóa, đau hạ sườn phải, nôn ra máu, đi ngoài phân đen.

- Thăm khám lâm sàng: đối tượng nghiên cứu (nhóm chứng và nhóm bệnh) được thăm khám đầy đủ, chi tiết theo mẫu bệnh án thống nhất để xác định các triệu chứng toàn thân, thực thể. Phát hiện xem có hay không có các triệu chứng thực thể như gan to, lách to, cổ trướng, tuần hoàn bàng hệ. Phát hiện xem có hay không có triệu chứng toàn thân như sốt, vàng da, gày sút, sao mạch, lòng bàn tay son, da xạm, xuất huyết dưới da, phù.

2.3.3. Kỹ thuật xét nghiệm một số chỉ số sinh hóa máu, huyết học

Tiến hành trên 83 BN (nhóm bệnh) và 35 sinh viên khỏe mạnh (nhóm chứng). Thời điểm lấy máu là trước 9 giờ sáng, chưa ăn sáng. Trước đó chưa được dùng thuốc điều trị nào hoặc dùng chế phẩm nào có tác dụng chống oxy hóa.

2.3.3.1. Kỹ thuật xét nghiệm một số chỉ số sinh hóa máu

- Lấy mẫu và bảo quản: lấy 2 ml máu, bơm nhẹ máu vào thành ống nghiệm không để sủi bọt và tránh vỡ hồng cầu, đậy chặt nắp tuýp, lắc nhẹ 2

phút để máu trộn đều với heparin. Bảo quản mẫu ở nhiệt độ 2 – 8°C, mẫu được gửi tới khoa sinh hóa để xét nghiệm.

- Phương pháp: sau khi tách lấy huyết tương, các thông số xét nghiệm được thực hiện trên máy phân tích sinh hóa tự động đặt tại khoa (Khoa Sinh hóa Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên và Khoa Sinh hóa Bệnh viện Quân Y 103 đều sử dụng máy Olympus AU 640 của hãng Beckman Couter - Mỹ). Hóa chất, dịch chuẩn và kit sử dụng để xét nghiệm của hãng. Hệ thống tự động hoàn toàn. Các giá trị bình thường được chuẩn hóa theo máy đang áp dụng tại khoa.

Bảng 2.2. Phương pháp định lượng một số chỉ số sinh hóa máu

Tên xét nghiệm	Phương pháp
AST (U/L)	Đo quang động học (IFCC)
ALT (U/L)	Đo quang động học (IFCC)
GGT (U/L)	Đo quang động học (IFCC)
Bilirubin toàn phần ($\mu\text{mol/L}$)	Đo quang (DPD)
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	Đo quang động học (Jaffe)
Glucose (mmol/L)	Enzym đo quang (Hexokinase)
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	Enzym đo quang (Cholesterol oxidase)
Triglycerid (mmol/L)	Enzym đo quang (Glycerol phosphat oxydase)
Albumin (g/L)	Đo quang

2.3.3.2. Kỹ thuật xét nghiệm một số chỉ số huyết học

- Lấy mẫu và bảo quản: lấy 1 ml máu, bơm nhẹ máu vào thành ống nghiệm có chống đông bằng EDTA không để sủi bọt và tránh vỡ hồng cầu, đậy chặt nắp tuýp, lắc nhẹ 2 phút để chống đông nhưng không gây vỡ hồng cầu. Bảo quản mẫu ở nhiệt độ 2 - 8°C. Lắc đều khoảng 2 phút trước khi phân tích.

- Phân tích các chỉ số như: số lượng hồng cầu, công thức và số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, hàm lượng hemoglobin, prothrombin. Sử dụng máy phân tích đông máu tự động Compact Max hãng Stago của Đức (tại Khoa Huyết học - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên) và máy CA 1500, hãng Sysmex, của Nhật Bản (tại Khoa Huyết học - Bệnh viện Quân Y 103). Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng laser bằng máy xét nghiệm huyết học tự động Celltac F hãng Nihon Kohden của Nhật (tại Khoa Huyết học - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên) và máy Cell-Dyn 1700, của Mỹ (tại Khoa Huyết học - Bệnh viện Quân Y 103). Các giá trị bình thường được chuẩn hóa theo máy đang áp dụng tại khoa.

2.3.4. Kỹ thuật xét nghiệm chỉ số TAS, SOD, GPx, MDA trong máu

- Xét nghiệm chỉ số SOD, GPx, TAS, MDA trong máu tiến hành trên 83 BN (nhóm bệnh) và 35 người (nhóm chứng).

- Thời điểm lấy máu: trước 9 giờ sáng, chưa ăn sáng. Trước đó chưa được dùng thuốc điều trị nào hoặc dùng chế phẩm nào có tác dụng chống oxy hóa. Đã có đầy đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu.

- Lấy mẫu và bảo quản: lấy 4 ml máu, chống đông bằng EDTA. Mẫu được lưu trữ ngay trong hộp lạnh chuyên dụng (hoặc mẫu cho phép để ở nhiệt độ phòng từ 10-20 phút trước khi ly tâm).

Ly tâm mẫu 20 phút với tốc độ 3000 vòng/phút, tách huyết tương. Loại bỏ các mẫu bị đông, vẩn đục và có nhiều váng lipid. Lưu giữ huyết tương ở tủ lạnh âm sâu 80⁰C cho đến khi đủ số lượng mẫu, mang ra phân tích. Ly tâm mẫu một lần nữa sau khi rã đông trước khi phân tích. Tránh lặp lại chu kỳ làm đông-rã đông.

- Sử dụng phương pháp ELISA

- Nguyên tắc: Kháng thể đặc hiệu kháng với chỉ số cần xác định đã được gắn ở đáy giếng. Kháng thể này sẽ kết hợp với kháng nguyên (từ mẫu bệnh phẩm hoặc dung dịch chuẩn). Sau khi ủ và rửa chỉ còn phức hợp kháng

nguyên-kháng thể gắn vào đáy giếng. Kháng thể bắt sau đó được thêm vào. Sử dụng kháng thể bắt là HRP (Horseradish Peroxidase). Sau khi ủ, rửa, thêm cơ chất vào và đọc trên máy đo quang phổ.

- Sử dụng bộ kit ELISA định lượng SOD trong huyết tương ở người (Human Super Oxidase Dimutase), GPx trong huyết tương ở người (Human Glutathione Peroxidase), trạng thái chống oxy hóa toàn phần – TAS ở người (Human Total Antioxidant Satus), MDA trong huyết tương ở người (Human Malondialdehyde) của hãng Wkea - Trung Quốc.

- Đo hấp phụ cơ chất bằng máy đọc ELISA reader - hãng Thermocycler, của Đức.

- Quy trình định lượng các chỉ số theo hướng dẫn của nhà sản xuất, tiến hành tại Trung tâm nghiên cứu ứng dụng Y Sinh Dược học - Học viện Quân Y. Các bước tiến hành như sau:

Bước 1: Tạo đường cong chuẩn

+ *Pha loãng dung dịch thử chuẩn theo hướng dẫn của nhà sản xuất thành dung dịch TAS có nồng độ 0,5 U/ml:*

Tại các giếng chuẩn cho vào mỗi giếng 50 µl chất thử chuẩn đã pha loãng:

Giếng chuẩn G1 (Giếng 1 và 2): nồng độ 6 U/ml

Giếng chuẩn G2 (Giếng 3 và 4): nồng độ 4 U/ml

Giếng chuẩn G3 (Giếng 5 và 6): nồng độ 2 U/ml

Giếng chuẩn G4 (Giếng 7 và 8): nồng độ 1 U/ml

Giếng chuẩn G5 (Giếng 9 và 10): nồng độ 0,5 U/ml

Giếng trắng (blank) (giếng 11 và 12): cho thể tích nước cất (hoặc PBS) tương đương.

Giếng test: thêm 40 µl dung dịch chất thử chuẩn đã pha loãng có nồng độ 0,5 U/ml, 10 µl dung dịch mẫu (huyết tương).

+ *Pha loãng dung dịch thử chuẩn theo hướng dẫn của nhà sản xuất thành dung dịch SOD có nồng độ 30 ng/ml:*

Tại các giếng chuẩn cho vào mỗi giếng 50 μ l chất thử chuẩn đã pha loãng với nồng độ như sau:

Giếng chuẩn G1 (Giếng 1 và 2): nồng độ 360 ng/ml

Giếng chuẩn G2 (Giếng 3 và 4): nồng độ 240 ng/ml

Giếng chuẩn G3 (Giếng 5 và 6): nồng độ 120 ng/ml

Giếng chuẩn G4 (Giếng 7 và 8): nồng độ 60 ng/ml

Giếng chuẩn G5 (Giếng 9 và 10): nồng độ 30 ng/ml

Giếng trắng (blank) (giếng 11 và 12): cho thể tích nước cất (hoặc PBS) tương đương.

Giếng test: Thêm 40 μ l dung dịch chất thử chuẩn đã pha loãng có nồng độ 30 ng/ml, 10 μ l dung dịch mẫu (huyết tương).

+ *Pha loãng dung dịch thử chuẩn theo hướng dẫn của nhà sản xuất thành dung dịch GPx có nồng độ 15 pg/ml:*

Tại các giếng chuẩn cho vào mỗi giếng 50 μ l chất thử chuẩn đã pha loãng với nồng độ:

Giếng chuẩn G1 (Giếng 1 và 2): nồng độ 180 pg/ml

Giếng chuẩn G2 (Giếng 3 và 4): nồng độ 120 pg/ml

Giếng chuẩn G3 (Giếng 5 và 6): nồng độ 60 pg/ml

Giếng chuẩn G4 (Giếng 7 và 8): nồng độ 30 pg/ml

Giếng chuẩn G5 (Giếng 9 và 10): nồng độ 15 pg/ml

Giếng trắng (blank) (giếng 11 và 12): cho thể tích nước cất (hoặc PBS) tương đương.

Giếng test: thêm 40 μ l dung dịch chất thử chuẩn đã pha loãng có nồng độ 15 pg/ml, 10 μ l dung dịch mẫu (huyết tương).

+ *Pha loãng dung dịch thử chuẩn theo hướng dẫn của nhà sản xuất thành dung dịch MDA có nồng độ 0,5 mmol/ml:*

Tại các giếng chuẩn cho vào mỗi giếng 50 μ l chất thử chuẩn đã pha loãng:

Giếng chuẩn G1 (Giếng 1 và 2): nồng độ 6 mmol/ml

Giếng chuẩn G2 (Giếng 3 và 4): nồng độ 4 mmol/ml
Giếng chuẩn G3 (Giếng 5 và 6): nồng độ 2 mmol/ml
Giếng chuẩn G4 (Giếng 7 và 8): nồng độ 1 mmol/ml
Giếng chuẩn G5 (Giếng 9 và 10): nồng độ 0,5 mmol/ml
Giếng trắng (blank) (giếng 11 và 12): cho thể tích nước cất (hoặc PBS) tương đương.

Giếng mẫu: thêm 40 μ l dung dịch chất thử chuẩn đã pha loãng có nồng độ 0,5 mmol/ml, 10 μ l dung dịch mẫu (huyết tương).

Bước 2: Giếng trắng không cho mẫu và Enzym liên hợp, các bước khác được thực hiện tương tự. Thêm 40 μ l pha loãng mẫu vào giếng mẫu, sau đó thêm 10 μ l mẫu (pha loãng mẫu cuối cùng là 5 lần), lưu ý không chạm đầu col vào thành và đáy giếng trong khi thêm mẫu, sau đó trộn nhẹ nhàng.

Bước 3: dùng màng phủ lên các giếng, ủ trong 30 phút ở 37⁰C.

Bước 4: rửa 5 lần bằng nước cất, thấm khô bằng giấy thấm.

Bước 5: thêm 50 μ l kháng thể mang HRP vào từng giếng, trừ giếng trắng.

Bước 6: ủ như với bước 3.

Bước 7: rửa như với bước 4.

Bước 8: thêm 50 μ l cơ chất Chromogen Solution A và 50 μ l cơ chất Chromogen Solution B vào tất cả các giếng, đập nắp và ủ trong 30 phút ở 37⁰C.

Bước 9: cho 50 μ l dung dịch có acid để kết thúc phản ứng.

Bước 10: xác định mật độ quang học (Optical density - OD) của từng giếng trong 15 phút bằng máy đọc (ELISA reader).

- Xây dựng đường cong chuẩn và tính kết quả theo hướng dẫn của nhà sản xuất: Lấy nồng độ chuẩn theo chiều ngang, giá trị OD theo chiều dọc, vẽ đường cong chuẩn trên giấy kẻ ô vuông, tìm ra nồng độ tương ứng theo giá trị OD mẫu bởi đường cong mẫu, nhân với số lần pha loãng, hoặc tính theo đường thẳng phương trình hồi quy của đường cong chuẩn với nồng độ chuẩn

và giá trị OD, với giá trị OD mẫu trong phương trình, tính nồng độ mẫu, nhân với hệ số pha loãng, kết quả là nồng độ thực tế của mẫu.

- Ngưỡng phát hiện của bộ kit

- + TAS: 0,2 - 8 U/ml.

- + SOD: 12 – 480 ng/ml

- + GPx: 6 - 180 pg/ml.

- + MDA: 0,3 - 7 mmol/l

2.3.5. Thực hiện sinh thiết gan

- Chỉ tiến hành sinh thiết gan nhóm bệnh.

- Thời điểm: được tiến hành sau khi có kết quả xét nghiệm sinh hóa, huyết học, đông máu, miễn dịch.

- Kíp thủ thuật: gồm nghiên cứu sinh và bác sĩ của khoa Nội Tiêu hóa cùng thực hiện sinh thiết gan qua da dưới hướng dẫn của siêu âm.

- Chuẩn bị BN:

- + BN được khám lâm sàng tỉ mỉ, kiểm tra xét nghiệm đông máu đủ tiêu chuẩn, loại trừ các BN có chống chỉ định sinh thiết gan.

- + Để BN không bị chảy máu sau thủ thuật nên tránh dùng các loại thuốc trước khi sinh thiết gan: Aspirin, các thuốc kháng viêm không Steroid-NSAIDS như Ibuprofen (Motrin, Advil), Naproxen (Aleve), Warfarin (Coumadin), Ticlopidine (Ticlid), Clopidogrel (Plavix).

- + Đo mạch, nhiệt độ, huyết áp.

- + Giải thích đầy đủ cho BN về mục đích sinh thiết gan, quy trình thực hiện, nguy cơ tai biến có thể xảy ra, cho BN ký giấy cam kết đồng ý sinh thiết gan trước khi thực hiện thủ thuật.

- Chuẩn bị dụng cụ:

- + Bơm và kim tiêm, Novocain 1%, lọ đựng mẫu mô gan ghi tên tuổi BN (có chứa sẵn dung dịch Formon 10%), bông, gạc, băng dính, cồn Iod, cồn 70⁰, găng tay vô khuẩn, hộp chống sốc.

+ Chúng tôi dùng súng sinh thiết cắt tự động Pajunk của Đức dài 12cm, được làm từ hợp kim nhẹ, sử dụng nhiều lần, tiệt trùng bằng Cydex. Trong quá trình sử dụng chỉ cần thay kim Deltacut nên rất tiện và đảm bảo an toàn. Độ đâm sâu có thể điều chỉnh từ 15-22 mm, mẫu mô gan lấy được hình tròn.

+ Kim Deltacut dùng một lần: 16G x 150 mm.

+ Gắn kim vào súng sinh thiết. Lên cò súng 2 lần. Thử súng sinh thiết bằng chuyển ngưỡng an toàn nhấn nút kích hoạt. Lên cò lại như lần đầu, chọn độ sâu 22 mm.

+ Sinh thiết gan dưới hướng dẫn của siêu âm, sử dụng máy Aloka Prosound 6 của Nhật Bản, đầu dò 3,5 MHz.



Hình 2.1. Hình ảnh súng sinh thiết cắt Pajunk có gắn kim Deltacut dùng trong nghiên cứu



Hình 2.2. Hình ảnh kịp thủ thuật đang tiến hành sinh thiết gan dưới hướng dẫn của của siêu âm cho bệnh nhân



Hình 2.3. Hình ảnh kim sinh thiết trong nhu mô gan trên màn hình siêu âm



Hình 2.4. Hình ảnh mẫu mô gan của bệnh nhân thu được sau sinh thiết

- Phương pháp sinh thiết: Sinh thiết gan qua da dưới hướng dẫn của siêu âm. Sinh thiết gan kiểu tru-cut bằng súng sinh thiết cắt tự động. Các bước tiến hành như sau:

+ Tư thế BN: nằm ngửa, hai tay đưa lên đầu, bộc lộ vùng bụng và ngực, đầu quay về bên trái.

+ Test Novocain 1%

+ Siêu âm bụng để xác định vị trí sinh thiết an toàn, tránh túi mật, mạch máu lớn và đường mật lớn trong gan, các tạng (phổi, ruột...). Có thể cho BN hơi nghiêng trái khi cần thiết để tạo vị trí thuận lợi cho sinh thiết gan. Vị trí sinh thiết được chọn ở phân thùy VII, VIII, đường nách giữa tương ứng với vị trí nút kích hoạt chỉ điểm tình trạng lên cò. Đánh dấu vị trí sinh thiết.

+ Đeo găng vô khuẩn. Sát trùng vùng sinh thiết một khoảng rộng 30 cm x 30 cm. Gây tê da, dưới da, tổ chức cơ tại vị trí đánh dấu bằng 2ml Novocain 1%.

+ Bọc đầu dò siêu âm bằng găng vô khuẩn (bên trong găng có gel siêu âm). Đưa kim sinh thiết qua da, dưới da, cơ liên sườn tại vị trí đã đánh dấu dưới hướng dẫn của siêu âm. Luôn quan sát đầu kim và hướng đi của kim trong quá trình sinh thiết. Khi kim trong nhu mô gan và ở vị trí an toàn (tránh mạch máu, đường mật, túi mật), gạt cần súng sinh thiết từ chế độ an toàn sang chế độ bắn. Nhấn nút kích hoạt để thực hiện sinh thiết. Rút kim ra khỏi BN, kiểm tra đường đi của kim trên siêu âm, kiểm tra biến chứng sớm tại chỗ ngay sau sinh thiết (tụ máu, chảy máu...). Lấy mẫu mô gan ra khỏi kim, cẩn thận tránh để gãy khúc. Mẫu mô gan được cố định vào dung dịch Formol trung tính 10% gửi xuống Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Quân Y 103 trong vòng 24 h.

+ BN được băng ép và đưa trở lại phòng, nằm nghiêng phải và theo dõi.

- Theo dõi sau sinh thiết:

+ Theo dõi mạch, huyết áp trong 6 giờ đầu sau sinh thiết gan và trước khi BN xuất viện.

+ BN nằm bất động nghiêng phải liên tục trong 2 giờ đầu tiên để tăng hiệu quả băng ép cầm máu tại vị trí kim chọc, hạn chế đi lại trong vòng 6 giờ đầu.

- Mô bệnh học: mẫu mô gan được đúc trong Paraffin, cắt với lát mỏng 5 μm , dàn tiêu bản, sau đó nhuộm HE (Hematoxylin và Eosin). Tiêu bản được đọc dưới kính hiển vi quang học Leica DM 1000 LED của Đức, có gắn máy ảnh, với độ phóng đại từ 40 đến 1000 lần. Mẫu mô gan được đánh giá bởi bác sĩ Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Quân Y 103. Khi kết quả không giống nhau giữa 2 bác sĩ, 2 bác sĩ sẽ hội chẩn với nhau để đưa ra kết luận cuối cùng.

2.4. Tiêu chuẩn đánh giá dùng trong nghiên cứu

- Bộ câu hỏi đánh giá sử dụng rượu của tổ chức y tế thế giới (bộ câu hỏi AUDIT - WHO), điểm số AUDIT: từ 8 điểm trở lên (đối với nam ≤ 60 tuổi), từ 4 điểm trở lên (đối với nam > 60 , nữ giới) là nghiện rượu [17].

- Chẩn đoán bệnh gan do rượu theo hướng dẫn chẩn đoán của Hội nghiên cứu bệnh gan Hoa kỳ 2010 [101].

Bảng 2.3. Giá trị tham chiếu một số chỉ số huyết học

Tên chỉ số huyết học	Giá trị bình thường
Hồng cầu (T/L)	4,20 – 6,30
Hemoglobin (g/L)	120 – 180
Tiểu cầu (G/L)	140 – 440

- Xác định thiếu máu khi hồng cầu $< 4,2$ T/L, Hb < 120 g/L

- Giảm tiểu cầu khi tiểu cầu < 140 (G/L)

- MCV:

+ Hồng cầu to khi MCV > 100 fl

+ Hồng cầu bình thường khi MCV 80 – 100 fl

+ Hồng cầu nhỏ khi MCV < 80 fl

Bảng 2.4. Giá trị tham chiếu một số chỉ số sinh hóa máu

Tên xét nghiệm	Giá trị bình thường
AST (U/L)	0 – 40
ALT (U/L)	0 – 40
GGT (U/L)	11 – 50
Bilirubin TP ($\mu\text{mol/L}$)	0 – 17,1
Glucose (mmol/L)	3,9 – 5,9
Cholesterol (mmol/L)	3,9 – 5,2
Triglycerid (mmol/L)	0,46 – 2,3
Albumin (g/L)	35 – 52

- AST tăng khi > 40 U/L
- ALT tăng khi > 40 U/L
- GGT tăng > 50 U/L
- Bilirubin TP tăng khi $> 17,1$ $\mu\text{mol/L}$
- Glucose tăng khi $> 5,9$ mmol/L
- Cholesterol tăng khi $> 5,2$ mmol/L
- Triglycerid tăng khi $> 2,3$ mmol/L
- Albumin giảm khi < 35 g/L
- Mức độ tăng AST, ALT, GGT chia làm 3 nhóm:
 - + Nhóm 1: tăng < 2 lần
 - + Nhóm 2: từ 2 – 5 lần
 - + Nhóm 3: > 5 lần.
- Phân loại bệnh gan mạn tính theo bảng điểm Child-Pugh

Bảng 2.5. Bảng điểm Child-Pugh

Tiêu chuẩn để đánh giá	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumin (g/L)	> 35	28-35	< 28
Prothrombin (%)	> 60	40-60	< 40
Hội chứng não-gan	Không có	Tiền hôn mê	Hôn mê
Cổ trướng	không có	ít	nhiều

A: 5 – 6 điểm, B: 7 – 9 điểm, C: 10 – 15 điểm

- Tiêu chuẩn mẫu mô gan đạt yêu cầu: không chảy máu, không hoại tử, có ít nhất 6 khoảng cửa và chiều dài mẫu mô gan phải từ 1cm trở lên [47].

- Đánh giá hình thái gan nhiễm mỡ chia làm các nhóm sau [29]:

Giọt lớn: lipid chiếm toàn bộ tế bào chất của tế bào gan, đẩy lệch hạt nhân ra ngoài vi.

Giọt nhỏ: lipid phân phối đều trong tế bào chất của tế bào gan, không làm thay đổi vị trí hạt nhân.

Hỗn hợp: vừa nhiễm mỡ giọt lớn, vừa nhiễm mỡ giọt nhỏ.

- Đánh giá mức độ gan nhiễm mỡ chia làm các nhóm sau [72]:

Nhẹ: khi gan nhiễm mỡ từ 5 – 33%.

Trung bình: khi gan nhiễm mỡ từ 34 – 66%.

Nặng: khi gan nhiễm mỡ > 66%.

- Đánh giá vùng gan nhiễm mỡ chia làm các nhóm sau [72]:

Vùng 1: quanh tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy.

Vùng 2: trung gian.

Vùng 3: quanh khoảng cửa.

- Đánh giá giai đoạn xơ hóa gan theo phân loại Metavir [50]:

F0: không có xơ hóa gan.

F1 (xơ hóa nhẹ): xơ hóa quanh xoang (có hoặc không xơ hóa quanh tế bào).

F2 (xơ hóa vừa): xơ hóa khoảng cửa, rất ít các dải xơ.

F3 (xơ hóa nặng): xơ hóa khoảng cửa và quanh khoảng cửa, nhiều dải xơ.

F4: xơ gan.

- Đánh giá mức độ xơ hóa gan:

$F \geq F2$: xơ hóa đáng kể.

$F \geq F3$: xơ hóa nặng.

F4: xơ gan.

- Đánh giá một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu: u hạt mỡ, thoái hóa dạng bọt do rượu, nhiễm sắc tố, thể Mallory, ty thể khổng lồ, biến đổi ura toan tế bào gan.

2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập bằng bệnh án nghiên cứu, được mã hóa, nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1. Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, với chương trình SPSS 20.0. Trong khi xử lý số liệu dùng các thuật toán:

- Thống kê mô tả: các biến định tính được mô tả bằng số lượng và tỷ lệ %, các biến định lượng được mô tả bằng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn.

- Thống kê suy luận: sự khác biệt giữa 2 nhóm định tính được xác định bằng Chi-square test, giữa 2 biến định lượng bằng t-test.

- Với các phân phối chuẩn: so sánh trung bình của 2 nhóm độc lập bằng T-test, so sánh trung bình của 3 nhóm độc lập bằng phân tích phương sai Anova.

- Với các phân phối không chuẩn: so sánh trung vị của 2 nhóm độc lập bằng kiểm định Mann-Whitney, so sánh trung vị 3 nhóm độc lập bằng phân tích Kruskal-Wallis.

- Đánh giá:

+ $p > 0,05$: sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

+ $p < 0,05$: sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

+ $p < 0,01$: sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê.

- Phân tích hồi quy đơn biến với các phân phối không chuẩn bằng cách sử dụng hệ số tương quan Spearman's. Sau đó sử dụng bảng đánh giá hệ số tương quan để xác định hai tổng thể có tương quan với nhau hay không. Nếu:

$|\text{hệ số Spearman's}| \geq 0,7$: tương quan rất chặt chẽ.

$|\text{hệ số Spearman's}| = 0,5 - 0,7$: tương quan khá chặt chẽ

$|\text{hệ số Spearman's}| = 0,3 - 0,5$: tương quan mức độ vừa

$|\text{hệ số Spearman's}| < 0,3$: tương quan ít chặt chẽ

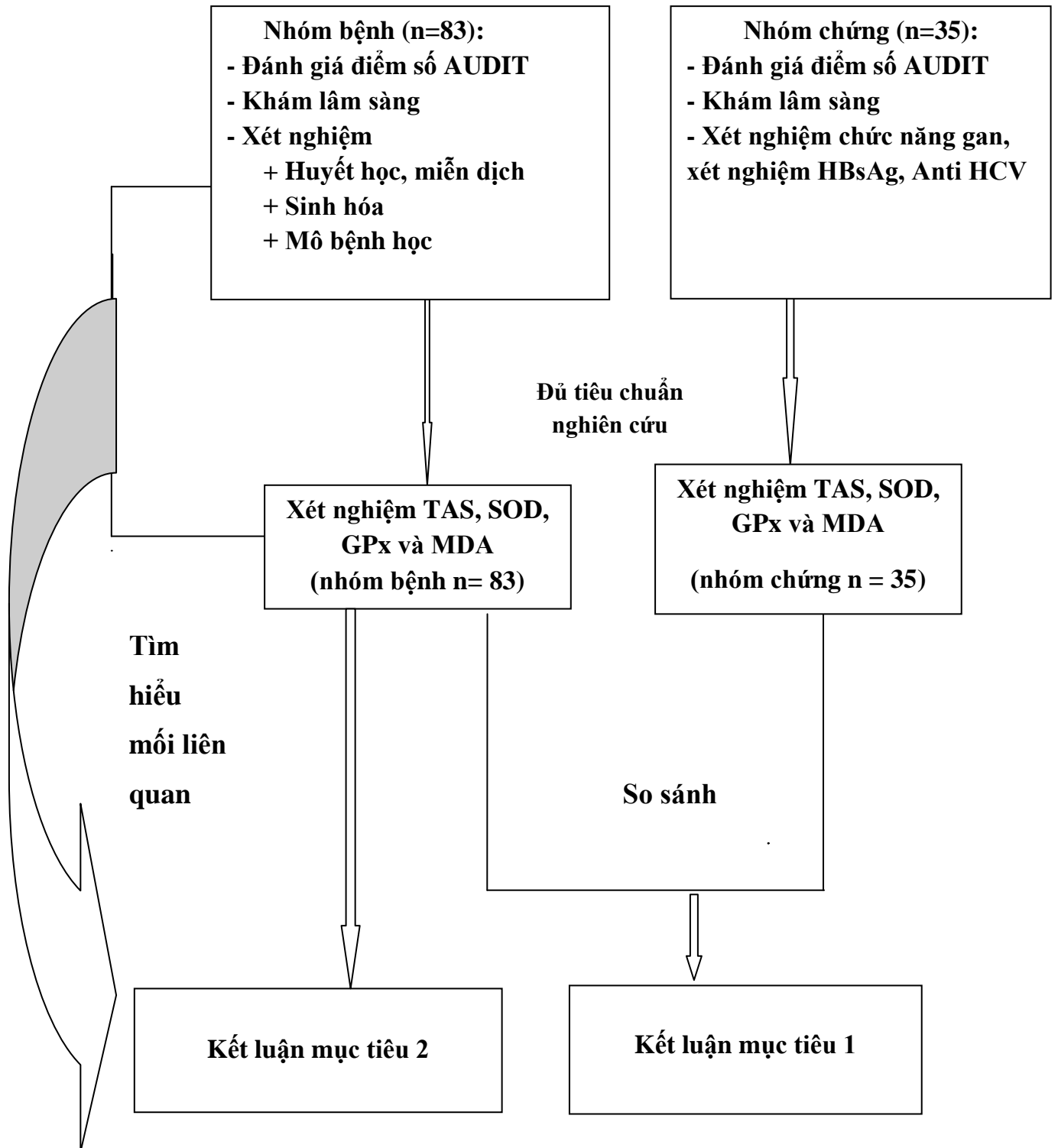
Hệ số Spearman's: dương (>0) là tương quan thuận

Hệ số Spearman's: âm (<0) là tương quan nghịch [5].

2.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

BN được giải thích, tư vấn trước khi tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các số liệu của cá nhân trong nghiên cứu đều được giữ bí mật. Khi BN yêu cầu không tham gia nghiên cứu thì chúng tôi sẽ ngừng nghiên cứu trên những BN đó, nhưng họ vẫn được đảm bảo tất cả quyền lợi chăm sóc và điều trị. BN được chăm sóc và điều trị nếu xảy ra tai biến trong khi tham gia nghiên cứu. Các xét nghiệm không nằm trong chế độ Bảo hiểm y tế chi trả, xét nghiệm chỉ số chống oxy hóa trong máu và đọc mô bệnh học gan do tác giả nghiên cứu trả tiền.

Tiến hành nghiên cứu theo sơ đồ sau:



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

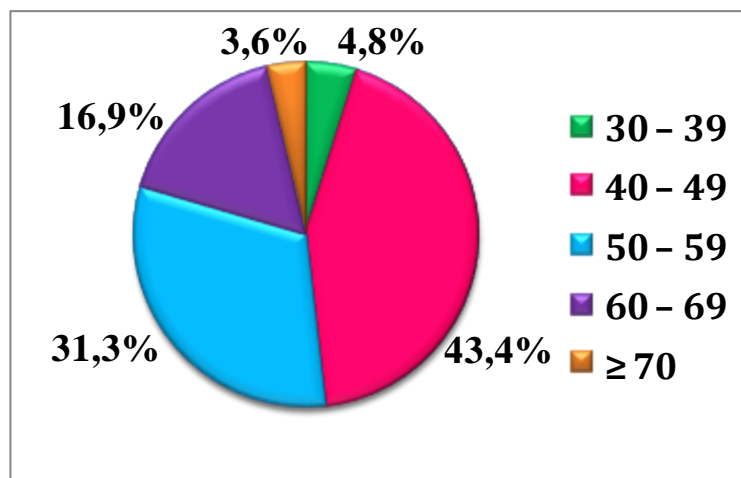
Chương 3

KẾT QUẢ

Qua nghiên cứu 83 BN mắc BGDR và 35 người khỏe mạnh chúng tôi thu được kết quả như sau

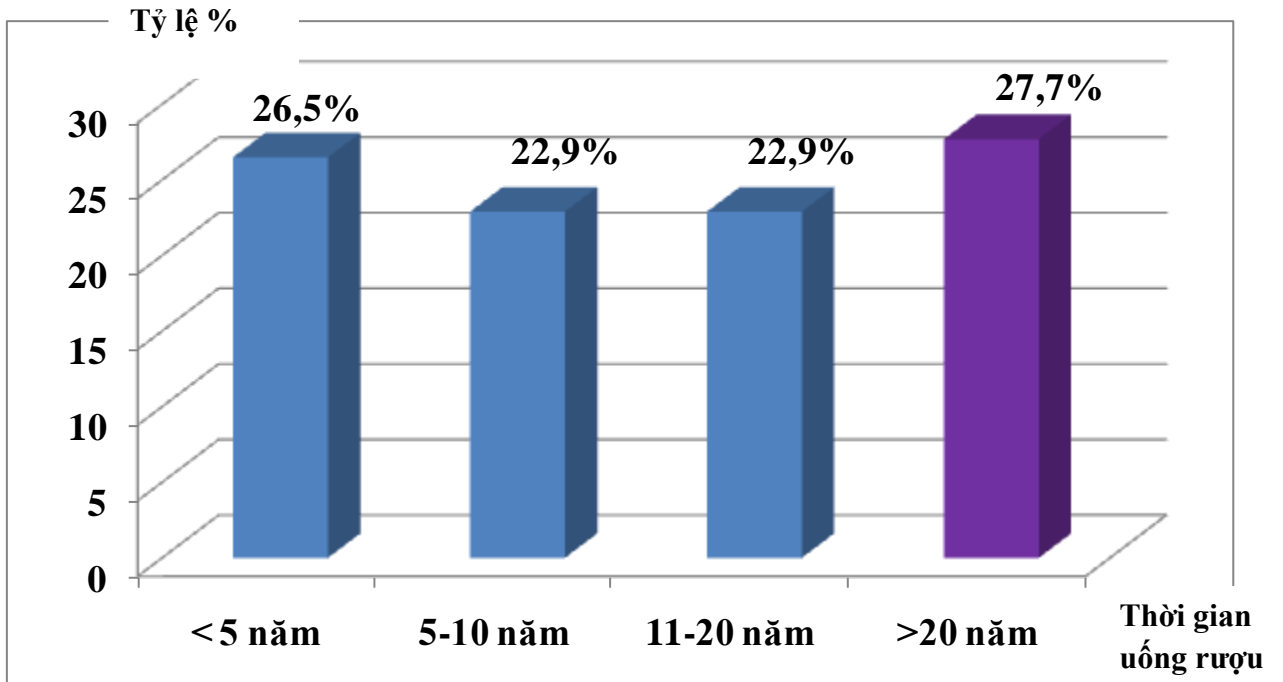
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

3.1.1. Đặc điểm chung



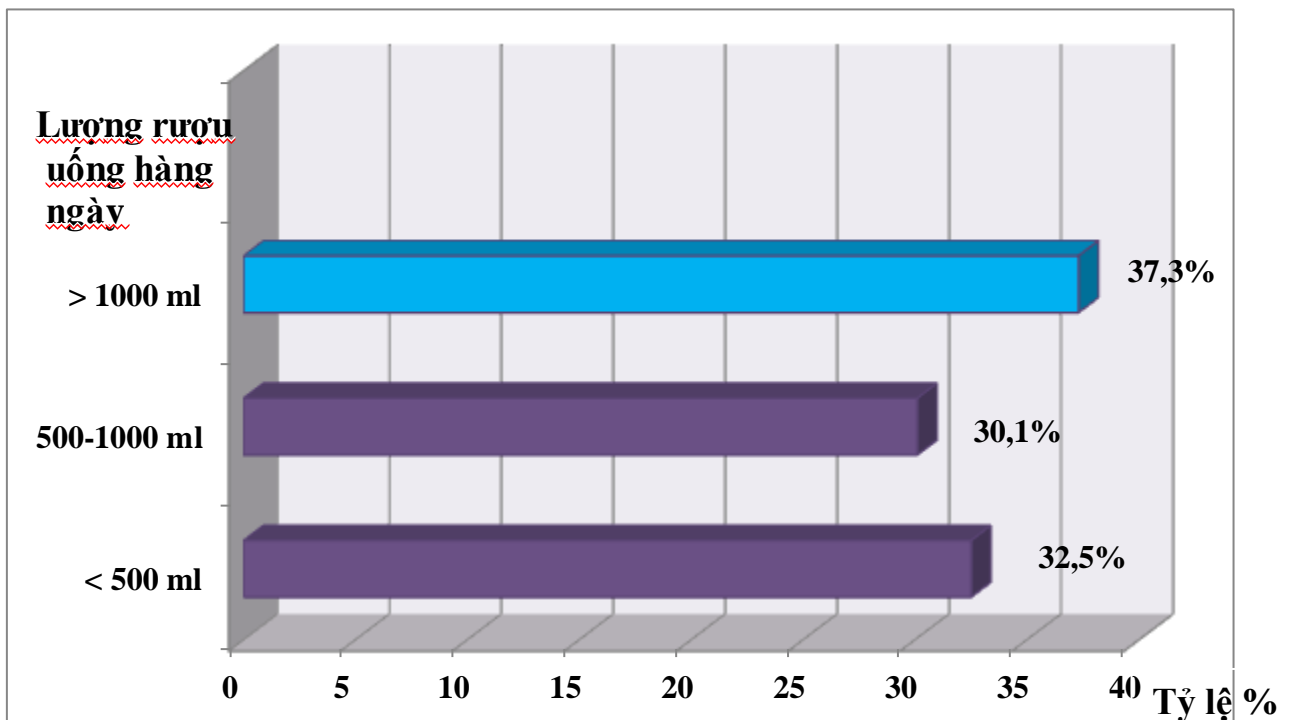
Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Nhận xét: Tuổi trung bình của BN mắc BGDR là $51,41 \pm 9,69$ năm, độ tuổi 40-49 hay gặp chiếm 43,4 %, không có BN nào < 30 tuổi. Số BN nam là 83, không có BN nữ nào.



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo thời gian uống rượu

Nhận xét: BN uống rượu trên 20 năm chiếm tỷ lệ 27,7%.



Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo lượng rượu uống hàng ngày

Nhận xét: BN uống lượng rượu > 1000 ml/ngày chiếm tỷ lệ 37,3%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.1. Triệu chứng cơ năng của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

Triệu chứng cơ năng	Số BN (n = 83)	Tỷ lệ %
Đau hạ sườn phải	21	25,3
Rối loạn tiêu hóa	8	9,6
Chán ăn	52	62,7
Chậm tiêu	6	7,2
Nôn ra máu	18	21,7
Phân đen	19	22,9

Nhận xét: Triệu chứng chán ăn chiếm tỷ lệ 62,7%, đau hạ sườn phải chiếm tỷ lệ 25,3%.

Bảng 3.2. Triệu chứng toàn thân của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

Triệu chứng toàn thân	Số BN (n = 83)	Tỷ lệ %
Sốt	4	4,8
Vàng da	56	67,5
Gầy sút	4	4,8
Sao mạch	23	27,7
Lòng bàn tay son	11	13,3
Da xạm	23	27,7
Xuất huyết dưới da	7	8,4
Phù	12	14,5

Nhận xét: Vàng da là triệu chứng toàn thân hay gặp chiếm tỷ lệ 67,5%.

Bảng 3.3. Triệu chứng thực thể của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

Triệu chứng thực thể	Số BN (n = 83)	Tỷ lệ %
Gan to	52	62,7
Tuần hoàn bàng hệ	13	15,7
Lách to	2	2,4
Cổ trướng	6	7,2

Nhận xét: Gan to là triệu chứng thực thể hay gặp chiếm tỷ lệ 62,7%.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.4. Kết quả xét nghiệm enzym gan của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

Xét nghiệm enzym gan	Số BN (n = 83)	Tỷ lệ %	
AST (U/L)	< 2 lần	16	19,3
	2 – 5 lần	65	78,3
	> 5 lần	2	2,4
	$\bar{X} \pm SD$	160,38 \pm 92,44	
ALT (U/L)	< 2 lần	64	77,1
	2 – 5 lần	19	22,9
	> 5 lần	0	0
	$\bar{X} \pm SD$	62,93 \pm 37,59	
GGT (U/L)	< 2 lần	3	3,6
	2 – 5 lần	29	34,9
	> 5 lần	51	61,4
	$\bar{X} \pm SD$	727,49 \pm 673,25	
AST/ALT	$\bar{X} \pm SD$	2,99 \pm 2,01	

Nhận xét: AST trung bình là 160,38 \pm 92,44 U/L. ALT trung bình là 62,93 \pm 37,59 U/L. GGT trung bình là 727,49 \pm 673,25 U/L. Tỷ lệ AST/ALT trung bình là 2,99 \pm 2,01.

Bảng 3.5. Kết quả xét nghiệm sinh hóa máu của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

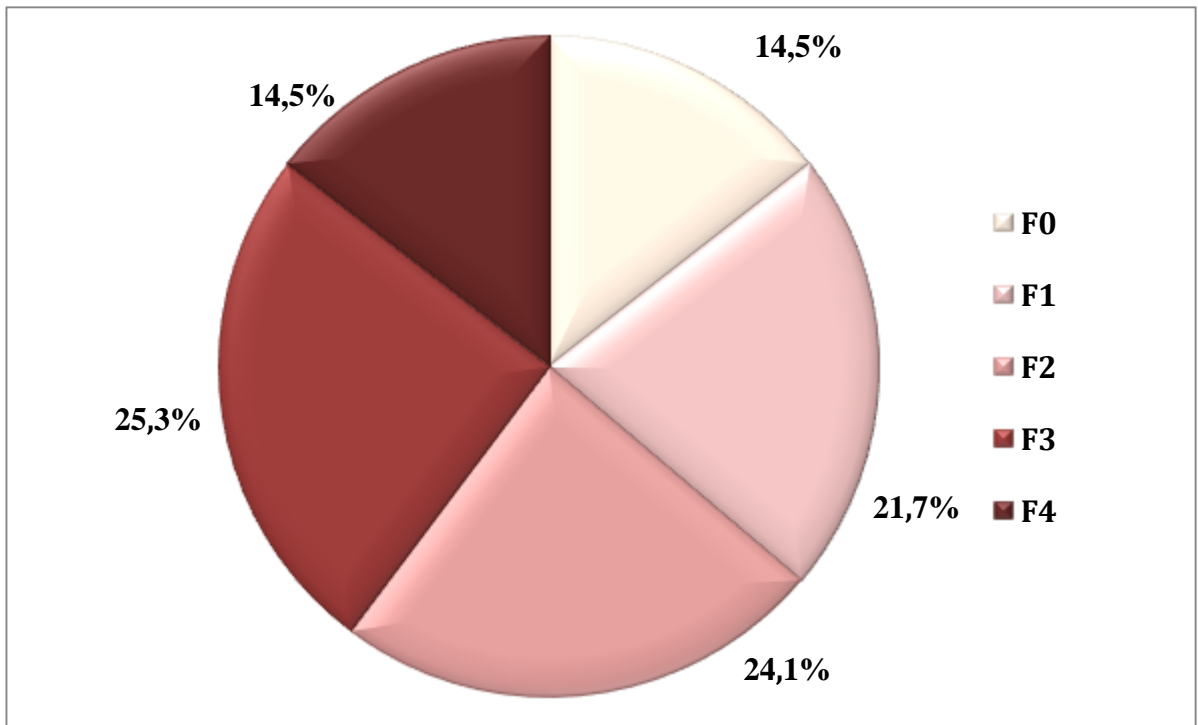
Chỉ tiêu		Số BN (n = 83)	Tỷ lệ %
Bilirubin toàn phần ($\mu\text{mol/L}$)	Tăng $\geq 17,1 \mu\text{mol/L}$	57	68,7
	Bình thường	26	31,3
	$\bar{X} \pm \text{SD}$	34,89 \pm 39,33	
Albumin (g/L)	Giảm $< 35 \text{ g/L}$	46	55,4
	Bình thường	37	44,6
Glucose (mmol/L)	Tăng $> 5,9 \text{ mmol/L}$	47	56,6
	Bình thường	36	43,4
Creatinin (mmol/L)	Tăng $> 111 \mu\text{mol/L}$	9	10,8
	Bình thường	74	89,2
Cholesterol (mmol/L)	Tăng $> 5,2 \text{ mmol/L}$	20	24,1
	Bình thường	63	75,9
Triglycerid (mmol/L)	Tăng $> 2,3 \text{ mmol/L}$	19	22,9
	Bình thường	64	77,1

Nhận xét: Tăng bilirubin toàn phần chiếm 68,7% và bilirubin toàn phần trung bình là 34,89 \pm 39,33 $\mu\text{mol/L}$, giảm albumin máu chiếm 55,4%, tăng glucose chiếm 56,6%, tăng creatinin máu chiếm 10,8%, tăng cholesterol máu chiếm 24,1%, tăng triglycerid máu chiếm 22,9%.

Bảng 3.6. Kết quả xét nghiệm một số chỉ số huyết học của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

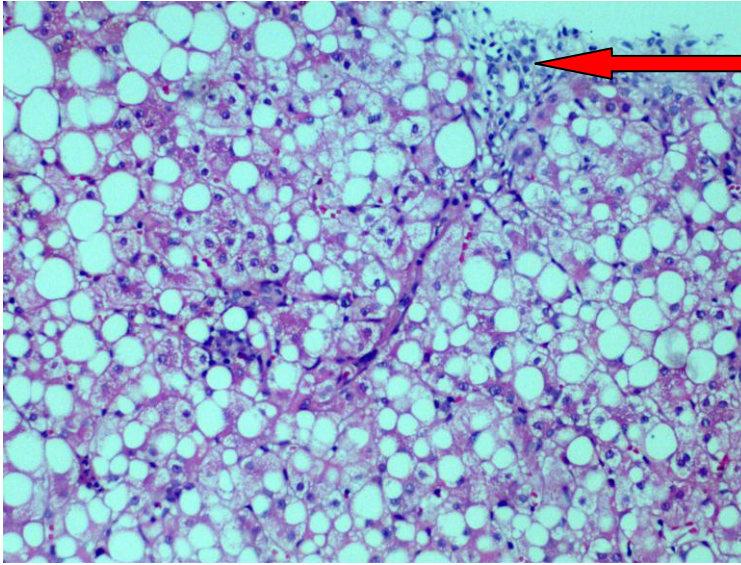
Chỉ số huyết học		Số BN (n = 83)	Tỷ lệ %
Hồng cầu (T/L)	Hồng cầu < 4,2 T/L	58	69,9
	$\bar{X} \pm SD$	3,61 ± 0,89	
Huyết sắc tố (g/L)	Huyết sắc tố < 120 g/L	42	50,6
	$\bar{X} \pm SD$	113,46 ± 30,09	
MCV (fl)	MCV > 100 fl	40	48,2%
	$\bar{X} \pm SD$	95,06 ± 19,22	
Tiểu cầu (G/L)	Tiểu cầu < 140 G/L	47	56,6%
	$\bar{X} \pm SD$	147,87 ± 84,17	

Nhận xét: BN mắc BGDR có số lượng hồng cầu < 4,2 T/L chiếm 69,9 %, BN lượng huyết sắc tố < 120 g/L chiếm 50,6%. MCV > 100 fl chiếm tỷ lệ 48,2%, MCV trung bình là 95,06 ± 19,22 fl. BN có số lượng tiểu cầu < 140 G/L chiếm 56,6%, tiểu cầu trung bình là 147,87 ± 84,17 G/L.



Biểu đồ 3.4. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn xơ hóa gan

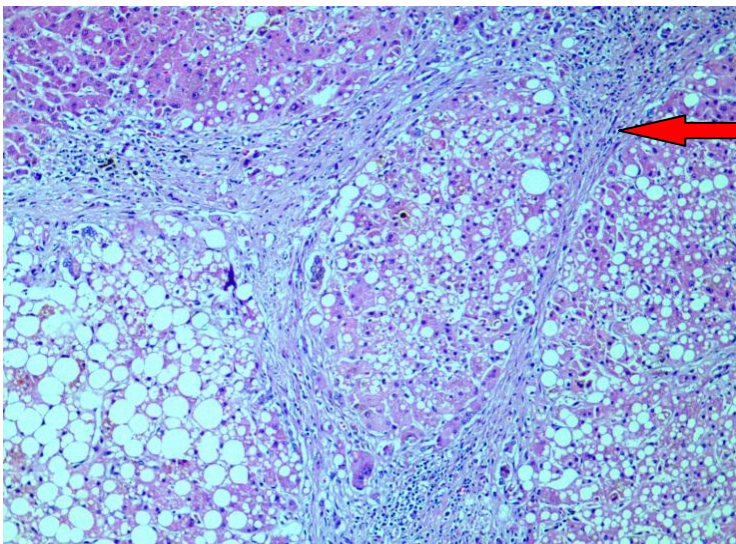
Nhận xét: Xơ hóa gan F2 và F3 chiếm tỷ lệ 24,1% và 25,3%, xơ gan thực sự và không xơ hóa gan F0 chiếm tỷ lệ 14,5%. Tỷ lệ xơ hóa gan đáng kể (F2 - F4) là 63,9%.



Hình ảnh thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính

Hình 3.5. Hình ảnh viêm gan do rượu (Đặng Văn T. 40 tuổi – Mã số: TN06)

Nhận xét: Kết quả mô bệnh học có gan nhiễm mức độ nặng, hình thái nhiễm mỡ giọt lớn là chủ yếu và có lẫn với cả gan nhiễm mỡ giọt nhỏ, thâm nhiễm nhiều bạch cầu đa nhân trung tính.



Hình ảnh các dải xơ

Hình 3.6. Hình ảnh xơ gan do rượu (Ngô Văn L. 53 tuổi - Mã số: TN49)

Nhận xét: Kết quả mô bệnh học có gan nhiễm mỡ giọt lớn và giọt nhỏ, thâm nhiễm nhiều bạch cầu đa nhân trung tính, hình thành các dải xơ

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa thời gian uống rượu với mức độ xơ hóa gan

		Mức độ xơ hóa						p
		Xơ hóa đáng kể (F \ge F2)		Xơ hóa nặng (F \ge F3)		Xơ gan (F4)		
		Có n(%)	Không n(%)	Có n(%)	Không n(%)	Có n(%)	Không n(%)	
Thời gian uống rượu (năm)	< 5	0	22(100)	0	22(100)	0	22(100)	< 0,001
	5-10	15(78,9)	4(21,1)	1(5,3)	18(94,7)	1(5,3)	18(94,7)	
	11 – 20	17(89,5)	2(10,5)	12(63,2)	7(36,8)	1(5,3)	18(94,7)	
	> 20	21(91,3)	2(8,7)	20(87)	3(13,0)	10(43,5)	13(56,5)	
Tổng số		53(63,9)	30(36,1)	33(39,8)	50(60,2)	12(14,5)	71(85,5)	

Nhận xét: Có sự liên quan giữa thời gian uống rượu với mức độ xơ hóa gan, với $p < 0,001$.

Bảng 3.8. Mối liên quan giữa lượng rượu uống hàng ngày với mức độ xơ hóa gan

		Mức độ xơ hóa						p
		Xơ hóa đáng kể (F \ge F2)		Xơ hóa nặng (F \ge F3)		Xơ gan (F4)		
		Có n(%)	Không n(%)	Có n(%)	Không n(%)	Có n(%)	Không n(%)	
Lượng rượu uống hàng ngày (ml)	< 500	2(7,4)	25(92,6)	0	27(100)	0	27(100)	< 0,001
	500 - 1000	20(80)	5(20)	2(8)	23(92)	1(4)	24(96)	
	>1 000	31(100)	0(0)	31(100)	0(0)	11(35,5)	20(64,5)	
Tổng số		53(63,9)	30(36,1)	33(39,8)	50(60,2)	12(14,5)	71(85,5)	

Nhận xét: Có sự liên quan giữa lượng rượu uống hàng ngày với mức độ xơ hóa gan, với $p < 0,001$.

Bảng 3.9. Đặc điểm gan nhiễm mỡ của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

Đặc điểm gan nhiễm mỡ		Số BN (n=83)	Tỷ lệ %
Hình thái gan nhiễm mỡ (n=77)	Giọt lớn	14	18,2
	Giọt nhỏ	7	9,1
	Hỗn hợp	56	72,7
Mức độ gan nhiễm mỡ (n=77)	Nhẹ	20	26
	Trung bình	30	39
	Nặng	27	35,1
Vùng gan nhiễm mỡ (n=77)	Vùng 1	73	94,8
	Vùng 2	55	71,4
	Vùng 3	56	72,7
Một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu	U hạt mỡ	5	6,0
	Thoái hóa dạng bọt do rượu	70	84,3
	Nhiễm sắc tố	46	55,4
	Thể Mallory	50	60,2
	Ty thể khổng lồ	53	63,4
	Biến đổi ưa toan tế bào gan	52	62,7

Nhận xét: Có 77/83 BN có gan nhiễm mỡ (chiếm tỷ lệ 92,8%), 6 BN không có gan nhiễm mỡ. Gan nhiễm mỡ hỗn hợp chiếm tỷ lệ 72,7%, gan nhiễm mỡ mức độ trung bình chiếm tỷ lệ 39%, gan nhiễm mỡ vùng 1 chiếm tỷ lệ 94,8%.

Thoái hóa dạng bọt do rượu chiếm tỷ lệ 84,3%, ty thể khổng lồ chiếm tỷ lệ 63,4%, thể Mallory chiếm tỷ lệ 60,2%.

3.1.4. Đặc điểm chỉ số chống oxy hóa trong máu

Bảng 3.10. Kết quả chỉ số chống oxy trong máu của nhóm bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu và nhóm chứng

Chỉ tiêu		n	95% CI	Trung vị	p
TAS (U/ml)	Nhóm bệnh	83	12,02 – 14,06	12,89	< 0,001
	Nhóm chứng	35	16,25 – 19,70	18,04	
SOD (ng/ml)	Nhóm bệnh	83	540,24 – 659,07	600,200	< 0,001
	Nhóm chứng	35	545,03 – 768,50	681,02	
GPx (pg/ml)	Nhóm bệnh	83	215,61 – 252,29	231,45	< 0,05
	Nhóm chứng	35	225,46 – 301,09	236,05	
MDA (mmol/l)	Nhóm bệnh	83	3,79 – 4,55	4,14	< 0,05
	Nhóm chứng	35	2,42 – 3,98	3,1	

Nhận xét: - Trung vị trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS trong máu nhóm bệnh (12,89 U/ml) thấp hơn so với nhóm chứng (18,04 U/ml), sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

- Trung vị chỉ số SOD máu ở nhóm bệnh (600,200 ng/ml) thấp hơn so với nhóm chứng (681,02 ng/ml), sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

- Trung vị chỉ số GPx trong máu ở nhóm bệnh (231,45 pg/ml) thấp hơn so với nhóm chứng (236,05 pg/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm bệnh (4,14 mmol/l) cao hơn so với nhóm chứng (3,1 mmol/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

3.2.1. Mối liên quan với đặc điểm chung

Bảng 3.11. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với tuổi của bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

		TAS (U/ml)		SOD (ng/ml)		GPx (pg/ml)		MDA (mmol/l)	
Tuổi	n	Trung vị (95% CI)	p	Trung vị (95% CI)	p	Trung vị (95% CI)	p	Trung vị (95% CI)	p
30 – 39	4	11,38	> 0,05	503,81	> 0,05	230,82	> 0,05	3,06	> 0,05
40 – 49	36	12,23 (10,81 – 13,44)		548,40 (499,91 – 683,21)		231,74 (209,23 – 252,75)		3,98 (3,30 – 4,25)	
50 – 59		26		13,78 (12,02 – 14,38)		591,98 (491,83-709,51)		223,40 (192,08 – 282,63)	
60 – 69	14			16,81		833,85		255,92	
≥ 70	3	12,89		613,29		312,34		6,07	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với tuổi ($p > 0,05$).

Bảng 3.12. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với thời gian uống rượu

Thời gian uống rượu	n	TAS (U/ml)		SOD (ng/ml)		GPx (pg/ml)		MDA (mmol/l)	
		Trung vị (95% CI)	P	Trung vị (95% CI)	p	Trung vị (95% CI)	p	Trung vị (95% CI)	P
< 5 năm	22	12,55 (11,09 – 13,70)	> 0,05	557,45 (482,87 – 648,75)	> 0,05	235,7 (221,09 – 290,78)	> 0,05	4,19 (3,42 – 4,63)	> 0,05
5-10 năm	19	12,23 (10,13 – 17,41)		659,07 (507,82 – 780,05)		192,08 (178,02 – 301,42)		3,49 (2,15 – 4,64)	
11-20 năm	19	13,79 (11,91 – 17,18)		604,73 (543,74 – 887,65)		240,66 (220,07 – 275,67)		3,79 (3,01 – 4,14)	
> 20 năm	23	14,03 (11,53 – 14,56)		600,86 (503,98 – 708,67)		235,25 (210,21 – 264,39)		5,05 (3,96 – 5,57)	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với thời gian uống rượu ($p > 0,05$).

Bảng 3.13. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với lượng rượu uống hàng ngày

		TAS (U/ml)		SOD (ng/ml)		GPx (pg/ml)		MDA (mmol/l)	
Lượng rượu uống hàng ngày	n	Trung vị (95% CI)	p	Trung vị (95% CI)	P	Trung vị (95% CI)	p	Trung vị (95% CI)	p
< 500 ml	27	11,62 (10,45 – 13,47)	> 0,05	565,52 (493,20 – 631,34)	> 0,05	233,12 (221,09 – 269,22)	> 0,05	4,07 (3,38 – 4,49)	> 0,05
500 – 1000 ml	25	13,79 (12,08 – 17,41)		718,95 (507,82 – 780,05)		215,61 (181,40 – 301,42)		4,13 (3,13 – 4,53)	
> 1000 ml	31	14,03 (12,02 – 15,11)		583,10 (535,44 – 697,16)		235,25 (210,21 – 272,33)		4,74 (3,57 – 5,21)	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với lượng rượu uống hàng ngày ($p > 0,05$).

3.2.2. Mối liên quan với đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.14. Mối liên quan giữa trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS (U/ml) trong máu với triệu chứng lâm sàng hay gặp

TAS (U/ml)		N	95 % CI	Trung vị	p
Triệu chứng cơ năng					
Đau hạ sườn phải	Không	62	11,53 – 13,97	12,69	> 0,05
	Có	21	11,24 – 16,14	13,92	
Vàng da	Không	27	11,52 – 15,4	12,32	> 0,05
	Có	56	11,62 – 14,06	12,94	
Gan to	Không	31	12,32 – 15,28	13,17	> 0,05
	Có	52	11,53 – 13,92	12,23	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS trong máu với triệu chứng lâm sàng hay gặp ở nhóm BN mắc BGDR ($p > 0,05$).

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa chỉ số SOD (ng/ml) trong máu với triệu chứng lâm sàng hay gặp

SOD (ng/ml)		N	95 % CI	Trung vị	p
Triệu chứng cơ năng					
Đau hạ sườn phải	Không	62	547,42 – 709,40	623,59	< 0,05
	Có	21	453,98 – 613,29	490,61	
Vàng da	Không	27	525,07 – 733,5	659,07	> 0,05
	Có	56	513,99 – 637,99	574,83	
Gan to	Không	31	535,44 – 709,51	613,29	> 0,05
	Có	52	494,44 – 677,99	574,83	

Nhận xét: Trung vị chỉ số SOD trong máu ở nhóm có đau hạ sườn phải (490,6 ng/ml) thấp hơn so với nhóm không đau hạ sườn phải (623,59 ng/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa chỉ số SOD trong máu với triệu chứng vàng da và gan to ($p > 0,05$).

Bảng 3.16. Mối liên quan giữa chỉ số GPx (pg/ml) trong máu với triệu chứng lâm sàng hay gặp

GPx (pg/ml)		N	95 % CI	Trung vị	p
Triệu chứng cơ năng					
Đau hạ sườn phải	Không	62	220,58 – 286,48	239,97	< 0,05
	Có	21	180,64 – 235,25	208,42	
Vàng da	Không	27	191,82 – 301,19	230,09	> 0,05
	Có	56	216,71 – 253,33	235,94	
Gan to	Không	31	211,38 – 256,55	235,25	> 0,05
	Có	52	211,99 – 263,81	230,99	

Nhận xét: Trung vị chỉ số GPx trong máu ở nhóm có đau hạ sườn phải (208,42 pg/ml), thấp hơn so với nhóm không có triệu chứng đau hạ sườn phải (239,97 pg/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa chỉ số GPx trong máu với triệu chứng vàng da và gan to ($p > 0,05$).

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa chỉ số MDA (mmol/l) trong máu với triệu chứng lâm sàng hay gặp

MDA (mmol/l)		N	95 % CI	Trung vị	p
Triệu chứng cơ năng					
Đau hạ sườn phải	Không	62	3,79 – 4,70	4,15	> 0,05
	Có	21	3,01 – 4,70	3,96	
Vàng da	Không	27	3,21 – 4,22	3,96	> 0,05
	Có	56	3,81 – 4,75	4,48	
Gan to	Không	31	4,15 – 5,58	4,76	< 0,05
	Có	52	3,21 – 4,22	3,82	

Nhận xét: Trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm có gan to (3,82 mmol/l) thấp hơn nhóm không có triệu chứng gan to (4,76 mmol/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa chỉ số MDA trong máu với triệu chứng đau hạ sườn phải và vàng da ($p > 0,05$).

3.2.3. Mối liên quan với đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS (U/ml) trong máu với một số chỉ số sinh hóa máu

Chỉ số sinh hóa		TAS (U/ml)	N	95 % CI	Trung vị	p
Bilirubin toàn phần	Tăng $\geq 17,1 \mu\text{mol/L}$		57	11,53 – 14,03	12,89	$> 0,05$
	Bình thường		26	11,52 – 16,05	13,01	
Albumin	Giảm $< 35 \text{ g/L}$		46	11,56 – 13,79	12,88	$< 0,05$
	Bình thường		37	11,78 – 15,07	14,03	
Glucose	Tăng $> 5,9 \text{ mmol/L}$		47	11,9 – 14,03	12,78	$> 0,05$
	Bình thường		36	11,30 – 15,52	12,94	

Nhận xét: Trung vị TAS trong máu ở nhóm có giảm albumin (12,88 U/ml) thấp hơn so với nhóm không giảm albumin (14,03 U/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa chỉ số SOD (ng/ml) trong máu với một số chỉ số sinh hóa máu

Chỉ số sinh hóa		SOD (ng/ml)	N	95 % CI	Trung vị	p
Bilirubin toàn phần	Tăng $\geq 17,1 \mu\text{mol/L}$		57	506,06 – 637,99	549,38	$> 0,05$
	Bình thường		26	566,21 – 824,07	707,44	
Albumin	Giảm $< 35 \text{ g/L}$		46	513,99 – 631,34	574,83	$> 0,05$
	Bình thường		37	504,11 – 742,01	637,99	
Glucose	Tăng $> 5,9 \text{ mmol/L}$		47	520,17 – 613,93	566,21	$> 0,05$
	Bình thường		36	504,11 – 724,98	677,39	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số SOD trong máu với một số chỉ số sinh hóa máu ($p > 0,05$).

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa chỉ số GPx (pg/ml) trong máu với một số chỉ số sinh hóa máu

Chỉ số sinh hóa		GPx (pg/ml)	N	95 % CI	Trung vị	p
Bilirubin toàn phần	Tăng $\geq 17,1 \mu\text{mol/L}$		57	221,09 – 253,33	235,25	$> 0,05$
	Bình thường		26	179,99 – 301,19	214,25	
Albumin	Giảm $< 35 \text{ g/L}$		46	221,54 – 275,93	235,94	$> 0,05$
	Bình thường		37	194,37 – 255,28	215,61	
Glucose	Tăng $> 5,9 \text{ mmol/L}$		47	200,91 – 241,55	221,09	$> 0,05$
	Bình thường		36	229,65 – 301,31	245,09	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số GPx trong máu với các chỉ số sinh hóa máu ($p > 0,05$).

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa chỉ số MDA (mmol/l) trong máu với một số chỉ số sinh hóa máu.

Chỉ số sinh hóa		MDA (mmol/l)	n	95 % CI	Trung vị	p
Bilirubin toàn phần	Tăng $\geq 17,1 \mu\text{mol/L}$		57	3,50 – 4,71	4,16	$> 0,05$
	Bình thường		26	3,21 – 4,98	4,07	
Albumin	Giảm $< 35 \text{ g/L}$		46	4,15 – 4,95	4,62	$< 0,05$
	Bình thường		37	3,13 – 3,98	3,49	
Glucose	Tăng $> 5,9 \text{ mmol/L}$		47	3,60 – 4,71	4,13	$> 0,05$
	Bình thường		36	3,40 – 4,66	4,15	

Nhận xét: Trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm giảm albumin (4,62 mmol/l) cao hơn so với nhóm không giảm albumin (3,49 mmol/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa chỉ số MDA trong máu với bilirubin toàn phần và glucose ($p > 0,05$).

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS (U/ml) trong máu với enzym gan

Enzym gan \ TAS (U/ml)		n	95 % CI	Trung vị	p
AST (U/L)	< 2 lần	16	10,03 – 13,79	11,34	> 0,05
	2-5 lần	65	12,23 – 14,92	13,17	
	> 5 lần	2	-	10,02	
ALT (U/L)	< 2 lần	64	11,62 – 14,11	12,83	> 0,05
	2-5 lần	19	11,42 – 16,90	13,17	
GGT (U/L)	< 2 lần	3	-	12,89	> 0,05
	2-5 lần	29	10,46 – 13,79	12,02	
	> 5 lần	51	12,23 – 14,38	13,76	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS trong máu với enzym gan ($p > 0,05$).

Bảng 3.23. Mối liên quan giữa chỉ số SOD (ng/ml) trong máu với enzym gan

Enzym gan \ SOD (ng/ml)		n	95 % CI	Trung vị	p
AST (U/L)	< 2 lần	16	484,77 – 827,17	557,45	> 0,05
	2-5 lần	65	540,24 – 695,71	609,18	
	>5 lần	2	-	503,24	
ALT (U/L)	< 2 lần	64	547,42 – 695,71	600,53	> 0,05
	2-5 lần	19	467,37 – 780,05	507,82	
GGT (U/L)	< 2 lần	3	-	695,71	> 0,05
	2-5 lần	29	524,72 – 780,05	583,10	
	>5 lần	51	506,07 – 653,91	566,21	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số SOD trong máu với enzym gan ($p > 0,05$).

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa chỉ số GPx (pg/ml) trong máu với enzym gan

Enzym gan \ GPx (pg/ml)		n	95% CI	Trung vị	p
AST (U/L)	< 2 lần	16	208,42 – 335,67	231,74	> 0,05
	2-5 lần	65	212,10 – 254,97	231,45	
	> 5 lần	2	-	232,21	
ALT (U/L)	< 2 lần	64	221,54 – 272,33	237,45	< 0,05
	2-5 lần	19	179,99 – 239,28	200,91	
GGT (U/L)	< 2 lần	3	-	293,52	> 0,05
	2-5 lần	29	204,73 – 236,76	221,09	
	> 5 lần	51	215,61 – 255,28	236,63	

Nhận xét: Trung vị chỉ số GPx trong máu ở nhóm ALT tăng 2-5 lần (200,91 pg/ml) thấp hơn so với nhóm ALT < 2 lần (237,45 pg/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa chỉ số GPx trong máu với enzym AST và GGT ($p > 0,05$).

Bảng 3.25. Mối liên quan giữa chỉ số MDA (mmol/l) trong máu với enzym gan

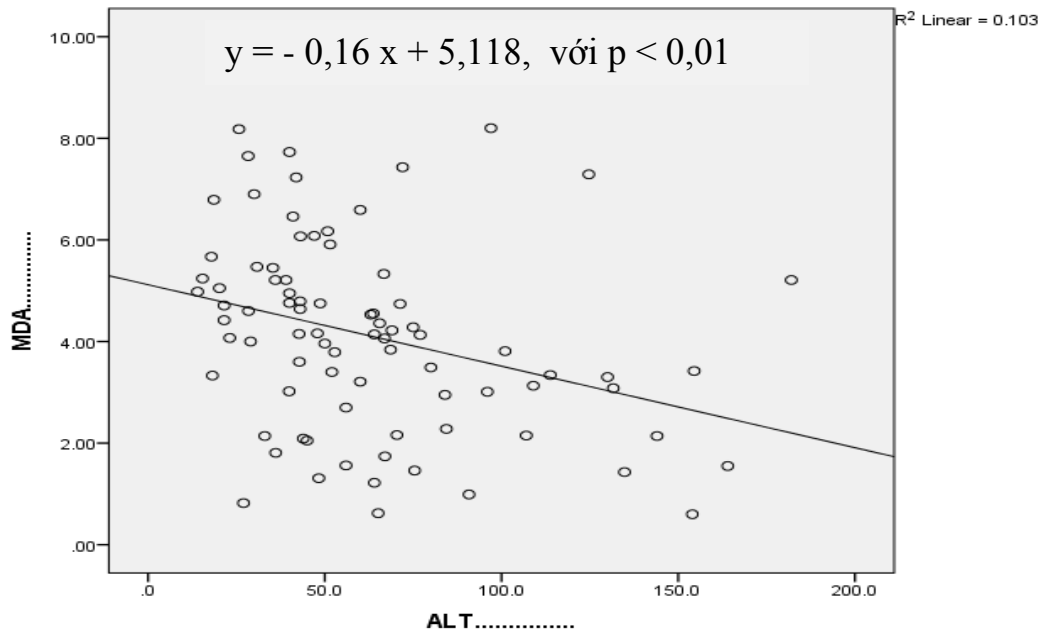
Enzym gan \ MDA (mmol/l)		n	95% CI	Trung vị	p
AST (U/L)	< 2 lần	16	3,96 – 5,24	4,57	> 0,05
	2-5 lần	65	3,40 – 4,55	4,13	
	>5 lần	2	-	2,97	
ALT (U/L)	< 2 lần	64	4,13 – 4,76	4,48	< 0,05
	2-5 lần	19	2,28 – 3,34	3,08	
GGT (U/L)	< 2 lần	3	-	6,07	> 0,05
	2-5 lần	29	3,96 – 4,87	4,22	
	>5 lần	51	3,33 – 4,32	3,81	

Nhận xét: Trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm ALT tăng 2-5 lần (3,08 mmol/l) thấp hơn so với nhóm ALT tăng < 2 lần (4,48 mmol/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa chỉ số MDA trong máu với AST và GGT ($p > 0,05$).

Bảng 3.26. Mối tương quan giữa TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với enzym gan, tỉ lệ AST/ALT, GGT, bilirubin toàn phần

TAS (U/ml)		TAS (U/ml)	SOD (ng/ml)	GPx (pg/ml)	MDA (mmol/l)
AST(U/L)	Hệ số Spearman' s	0,070	- 0,09	0,001	- 0,219
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
	n	83	83	83	83
AST/ALT	Hệ số Spearman' s	0,073	- 0,124	0,020	0,147
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	n	83	83	83	83
GGT(U/L)	Hệ số Spearman' s	0,050	- 0,047	0,007	- 0,225
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
	n	83	83	83	83
Bilirubin TP (μmol/L)	Hệ số Spearman' s	- 0,050	- 0,060	0,115	0,160
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	n	83	83	83	83

Nhận xét: Chỉ số MDA trong máu quan nghịch mức độ yếu với AST ($r = - 0,219$, $p < 0,05$), MDA tương quan nghịch mức độ yếu với GGT ($r = - 0,225$, $p < 0,05$).



Biểu đồ 3.5. Mối tương quan giữa ALT với MDA

Nhận xét: Có sự tương quan nghịch mức độ vừa giữa tăng chỉ số MDA với giảm ALT trong máu ($r = -0,395$, $p < 0,01$). Phương trình hồi quy: $y = -0,16x + 5,118$.

Bảng 3.27. Mối tương quan giữa TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với một số chỉ số huyết học

Chỉ số chống oxy hóa		TAS	SOD	GPx	MDA
		(U/ml)	(ng/ml)	(pg/ml)	(mmol/l)
Chỉ số huyết học					
Hồng cầu (T/L)	Hệ số Spearman' s	0,081	0,074	- 0,155	- 0,291
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
	n	83	83	83	83
Huyết sắc tố (g/L)	Hệ số Spearman' s	0,124	0,113	- 0,093	- 0,196
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	n	83	83	83	83
MCV(fl)	Hệ số Spearman' s	0,103	0,110	0,147	0,209
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	n	83	83	83	83
Tiểu cầu (G/L)	Hệ số Spearman' s	0,153	0,087	- 0,113	- 0,166
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	n	83	83	83	83

Nhận xét: MDA tương quan nghịch mức độ yếu với hồng cầu ($r = - 0,291$, $p < 0,05$). Không có mối tương quan giữa TAS, SOD và GPx với các chỉ số huyết học ($p > 0,05$).

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với chỉ tiêu gan nhiễm mỡ

Chi tiêu gan nhiễm mỡ	TAS (U/ml)			SOD (ng/ml)			GPx (pg/ml)			MDA (mmol/l)		
	n	Trung vị (95%CI)	p	n	Trung vị (95%CI)	p	n	Trung vị (95%CI)	p	n	Trung vị (95%CI)	p
Không nhiễm mỡ	6	11,7 (-)	> 0,05	6	652,63	> 0,05	6	204,73 (-)	> 0,05	6	4,05 (-)	> 0,05
Có nhiễm mỡ	77	12,98 (12,12 – 14,03)		77	583,10 (535,44 – 656,63)		77	235,25 (221,09 – 253,33)		77	4,15 (3,62 – 4,60)	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với chỉ tiêu gan nhiễm mỡ ($p > 0,05$).

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa TAS (U/ml) trong máu với đặc điểm gan nhiễm mỡ

Đặc điểm nhiễm mỡ		TAS (U/ml)		n	95% CI	Trung vị	p
Hình thái gan nhiễm mỡ (n=77)	Giọt lớn			14	9,98 – 16,14	13,06	> 0,05
	Giọt nhỏ			7	9,32 – 17,41	11,52	
	Hỗn hợp			56	12,02 – 14,25	13,15	
Mức độ gan nhiễm mỡ (n=77)	Nhẹ			20	10,45 – 15,53	12,65	> 0,05
	Trung bình			30	11,06 – 15,04	13,15	
	Nặng			27	11,53 – 15,02	12,78	
Vùng gan nhiễm mỡ (n=77)	Vùng 1	Có		73	12,32 – 14,11	13,17	< 0,05
		Không		4	-	9,99	
	Vùng 2	Có		55	11,97 – 14,38	13,17	> 0,05
		Không		22	10,45 – 14,92	12,28	
	Vùng 3	Có		56	12,02 – 14,11	13,15	> 0,05
		Không		21	10,45 – 14,97	12,32	

Nhận xét: Trung vị TAS trong máu ở nhóm có gan nhiễm mỡ vùng 1 (13,17 U/ml) cao hơn so với nhóm không có gan nhiễm mỡ vùng 1 (9,99 U/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS trong máu với hình thái và mức độ gan nhiễm mỡ ($p > 0,05$).

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa chỉ số SOD (ng/ml) trong máu với đặc điểm gan nhiễm mỡ

SOD (ng/ml)		n	95% CI	Trung vị	p	
Đặc điểm nhiễm mỡ						
Hình thái gan nhiễm mỡ (n=77)	Giọt lớn	14	459,06 – 887,65	612,64	> 0,05	
	Giọt nhỏ	7	427,7 – 872,0	505,98		
	Hỗn hợp	56	535,44 – 665,98	591,65		
Mức độ gan nhiễm mỡ (n=77)	Nhẹ	20	459,06 – 824,07	537,02	> 0,05	
	Trung bình	30	513,15 – 724,98	606,75		
	Nặng	27	531,51 – 648,75	583,10		
Vùng gan nhiễm mỡ (n=77)	Vùng 1	Có	73	535,44 – 671,14	600,20	> 0,05
		Không	4	-	487,10	
	Vùng 2	Có	55	540,24 – 696,43	600,86	> 0,05
		Không	22	459,06 – 781,66	527,62	
	Vùng 3	Có	56	540,24 – 644,94	591,65	> 0,05
		Không	21	490,61 – 824,07	566,21	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số SOD trong máu với đặc điểm gan nhiễm mỡ ($p > 0,05$).

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa chỉ số GPx (pg/ml) trong máu với đặc điểm gan nhiễm mỡ

GPx (pg/ml)		n	95 % CI	Trung vị	p	
Đặc điểm nhiễm mỡ						
Hình thái gan nhiễm mỡ (n=77)	Giọt lớn	14	180,64 – 369,15	225,21	> 0,05	
	Giọt nhỏ	7	189,09 – 239,28	230,19		
	Hỗn hợp	56	221,32 – 269,22	235,94		
Mức độ gan nhiễm mỡ (n=77)	Nhẹ	20	180,64 – 301,19	218,14	> 0,05	
	Trung bình	30	230,09 – 301,42	246,71		
	Nặng	27	211,35 – 264,08	230,53		
Vùng gan nhiễm mỡ (n=77)	Vùng 1	Có	73	216,71 – 253,19	233,12	> 0,05
		Không	4	-	260,92	
	Vùng 2	Có	55	221,54 – 269,22	236,63	> 0,05
		Không	22	180,64 – 272,33	218,14	
	Vùng 3	Có	56	221,09 – 269,22	235,94	> 0,05
		Không	21	186,74 – 301,19	230,19	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số GPx trong máu với đặc điểm gan nhiễm mỡ ($p > 0,05$).

Bảng 3.32. Mối liên quan giữa chỉ số MDA (mmol/l) trong máu với đặc điểm gan nhiễm mỡ

MDA (mmol/l)		n	95 % CI	Trung vị	p	
Đặc điểm nhiễm mỡ						
Hình thái gan nhiễm mỡ (n=77)	Giọt lớn	14	2,14 – 5,21	3,47	< 0,05	
	Giọt nhỏ	7	1,22 – 4,0	1,56		
	Hỗn hợp	56	3,93 – 4,95	4,54		
Mức độ gan nhiễm mỡ (n=77)	Nhẹ	20	1,74 – 4,09	3,07	< 0,05	
	Trung bình	30	3,95 – 4,74	4,26		
	Nặng	27	3,34 – 5,45	4,74		
Vùng gan nhiễm mỡ (n=77)	Vùng 1	Có	73	3,66 – 4,71	4,22	> 0,05
		Không	4	-		
	Vùng 2	Có	55	4,10 – 4,76	4,55	< 0,05
		Không	22	1,91 – 3,81	3,07	
	Vùng 3	Có	56	4,06 – 4,85	4,54	< 0,05
		Không	21	2,05 – 4,13	3,13	

Nhận xét: Trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm gan nhiễm mỡ giọt nhỏ (1,56 mmol/l), thấp hơn so với gan nhiễm mỡ giọt lớn (3,47 mmol/l) và gan nhiễm mỡ hỗn hợp (4,54 mmol/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm có gan nhiễm mỡ vùng 2 (4,55 mmol/l) và vùng 3 (4,54 mmol/l), cao hơn nhóm không có nhiễm mỡ gan vùng 2 (3,07 mmol/l) và vùng 3 (3,13 mmol/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm gan nhiễm mỡ gan (4,74 mmol/l) cao hơn so với nhóm gan nhiễm mỡ vừa (4,26 mmol/l) và gan nhiễm mỡ nhẹ (3,07 mmol/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với chỉ tiêu xơ hóa gan

Chỉ tiêu xơ hóa gan	TAS (U/ml)			GPx (pg/ml)			SOD (ng/ml)			MDA (mmol/l)		
	n	Trung vị (95% CI)	p	n	Trung vị (95% CI)	p	n	Trung vị (95% CI)	P	n	Trung vị (95% CI)	p
Không có xơ hóa (F0)	12	12,67 (11,16 – 13,76)	> 0,05	12	230,77 (209,17- 335,67)	> 0,05	12	505,12 (446,52- 636,73)	> 0,05	12	4,26 (3,3- 4,88)	> 0,05
Có xơ hóa (F1, F2, F3, F4)	71	12,89 (11,72 – 14,38)		71	233,12 (212,1- 252,29)		71	604,73 (548,4- 697,16)		71	4,13 (3,60 – 4,62)	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với xơ hóa gan ($p > 0,05$).

Bảng 3.34. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với giai đoạn xơ hóa gan

		TAS (U/ml)		SOD (ng/ml)		GPx (pg/ml)		MDA (mmol/l)	
Giai đoạn xơ hóa gan	n	Trung vị (95% CI)	p	Trung vị (95% CI)	P	Trung vị (95% CI)	P	Trung vị (95% CI)	p
F2	20	15,22 (11,77 – 17,83)	> 0,05	737,46 (616,40 – 979,55)	< 0,05	217,84 (186,56 – 334,51)	> 0,05	4,14 (3,13 – 4,53)	> 0,05
F3	21	12,61 (11,53 – 15,96)		581,60 (484,83 – 774,53)		235,25 (200,91 – 272,33)		4,6 (3,34 – 5,23)	
F4	12	14,05 (11,53 – 14,64)		570,55 (503,98 – 683,21)		236,92 (199,72 – 374,4)		4,9 (3,53 – 5,67)	

Nhận xét: Trung vị chỉ số SOD trong máu ở nhóm xơ hóa gan F2 (737,46ng/ml) cao hơn so với xơ hóa gan F3 và F4 (581,60 ng/ml; 570,55 ng/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa chỉ số TAS, GPx và MDA trong máu với giai đoạn xơ hóa gan ($p > 0,05$).

Bảng 3.35. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với các giai đoạn của bệnh gan do rượu

Giai đoạn bệnh	TAS (U/ml)			SOD (ng/ml)			GPx (pg/ml)			MDA (mmol/l)		
	n	Trung vị (95% CI)	p	n	Trung vị (95% CI)	p	n	Trung vị (95% CI)	p	n	Trung vị (95% CI)	p
Viêm gan (F0)	12	12,67 (11,15 – 13,76)	> 0,05	12	505,12 (428,14-648,75)	> 0,05	12	230,77 (209,17 – 335,67)	> 0,05	12	4,26 (3,3 – 5,21)	> 0,05
Xơ hóa gan (F1,F2,F3)	59	12,87 (11,53 – 14,92)		59	609,18 (557,45 – 721,97)		59	233,12 (209,74 – 251,30)		59	4,0 (3,4- 4,28)	
Xơ gan (F4)	12	14,05 (10,6 – 14,66)		12	570,55 (508,99 – 683,21)		12	236,92 (204,07 – 360,17)		12	4,9 (3,96- 5,67)	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với các giai đoạn của BGDR ($p > 0,05$).

Bảng 3.36. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với điểm Child-Pugh

Child-Pugh	TAS (U/ml)			SOD (ng/ml)			GPx (pg/ml)			MDA (mmol/l)		
	n	Trung vị (95% CI)	p	n	Trung vị (95% CI)	p	n	Trung vị (95% CI)	p	n	Trung vị (95% CI)	p
A	47	14,06 (12,13 – 15,28)	< 0,05	47	683,21 (565,52 – 742,01)	> 0,05	47	230,19 (206,08 – 250,90)	> 0,05	47	3,96 (3,34- 4,19)	> 0,05
B	34	12,70 (11,30 – 13,17)		34	548,40 (506,13- 613,29)		34	230,99 (212,10- 272,33)		34	4,58 (3,93 – 4,76)	
C	2	10,14 (-)		2	684,67 (-)		2	284,88 (-)		2	3,71 (-)	

Nhận xét: Trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS trong máu có liên quan với điểm Child-Pugh: Trung vị TAS trong máu ở nhóm Child-Pugh A (14,06 U/ml) cao hơn Child-Pugh B (12,70 U/ml) và Child-Pugh C (10,14 U/ml) với $p < 0,05$.

Bảng 3.37. Mối liên quan giữa TAS (U/ml) trong máu với một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu hay gặp

TAS (U/ml)		n	95 % CI	Trung vị	p
Chỉ tiêu tổn thương					
Thoái hóa dạng bọt do rượu	Không	13	11,16 – 13,92	13,13	> 0,05
	Có	70	11,78 – 14,38	12,88	
Thê Mallory	Không	33	11,16 – 15,52	12,23	> 0,05
	Có	50	12,11 – 14,38	13,73	
Ty thể khổng lồ	Không	30	11,11 – 13,73	12,61	> 0,05
	Có	53	11,91 – 14,92	13,79	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS trong máu với một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu hay gặp ($p > 0,05$).

Bảng 3.38. Mối liên quan giữa chỉ số SOD (ng/ml) trong máu với một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu hay gặp

SOD (ng/ml)		n	95 % CI	Trung vị	p
Chỉ tiêu tổn thương					
Thoái hóa dạng bột do rượu	Không	13	466,79 – 637,47	506,13	> 0,05
	Có	70	547,42 – 697,16	602,90	
Thể Mallory	Không	33	566,39 – 872,00	724,98	< 0,05
	Có	50	506,74 – 613,61	557,45	
Ty thể khổng lồ	Không	30	493,56 – 613,29	513,99	> 0,05
	Có	53	574,13 – 721,90	659,07	

Nhận xét: Trung vị chỉ số SOD trong máu ở nhóm có thể Mallory (557,45ng/ml) thấp hơn so với nhóm không có thể Mallory (724,98 ng/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa chỉ số SOD trong máu với thoái hóa dạng bột do rượu và ty thể khổng lồ ($p > 0,05$).

Bảng 3.39. Mối liên quan giữa chỉ số GPx (pg/ml) trong máu với một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu hay gặp

GPx (pg/ml)		n	95 % CI	Trung vị	p
Chỉ tiêu tổn thương					
Thoái hóa dạng bọt do rượu	Không	13	216,71 – 335,67	231,45	> 0,05
	Có	70	211,99 – 252,29	231,83	
Thể Mallory	Không	33	191,82 – 326,33	230,19	> 0,05
	Có	50	216,71 – 252,75	232,29	
Ty thể không lồ	Không	30	209,17 – 239,28	230,90	> 0,05
	Có	53	212,06 – 275,67	235,25	

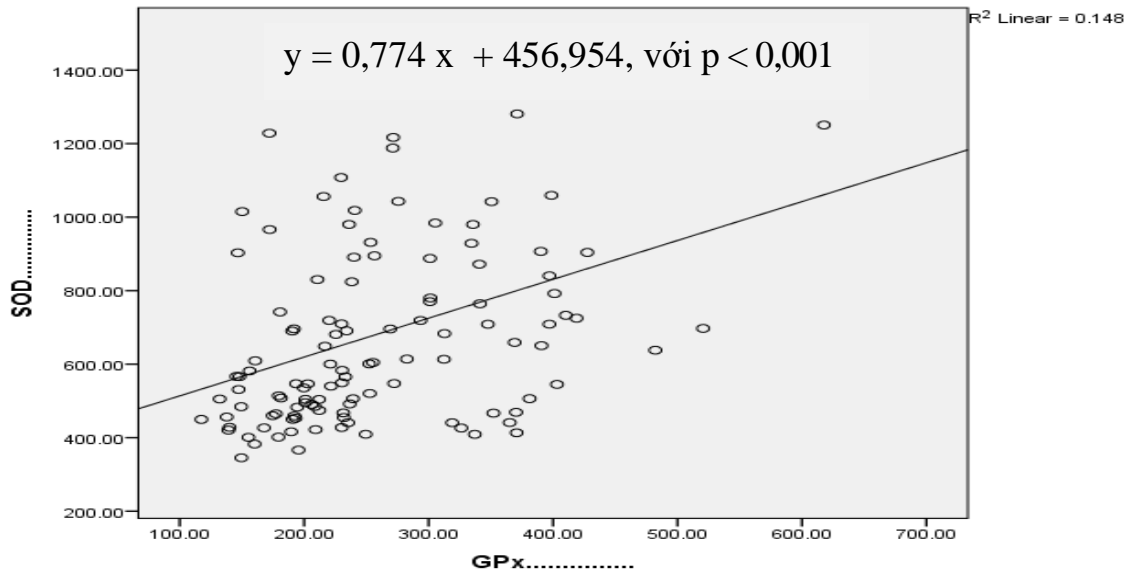
Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số GPx trong máu với một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu hay gặp ($p > 0,05$).

Bảng 3.40. Mối liên quan giữa chỉ số MDA (mmol/l) trong máu với một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu hay gặp

MDA (mmol/l)		n	95 % CI	Trung vị	p
Chỉ tiêu tổn thương					
Thoái hóa dạng bọt do rượu	Không	13	3,42 – 5,0	4,36	> 0,05
	Có	70	3,49 – 4,57	4,10	
Thể Mallory	Không	33	3,30 – 4,16	4,00	> 0,05
	Có	50	3,79 – 4,85	4,39	
Ty thể không lồ	Không	30	3,32 – 4,36	3,94	> 0,05
	Có	53	3,79 – 4,95	4,28	

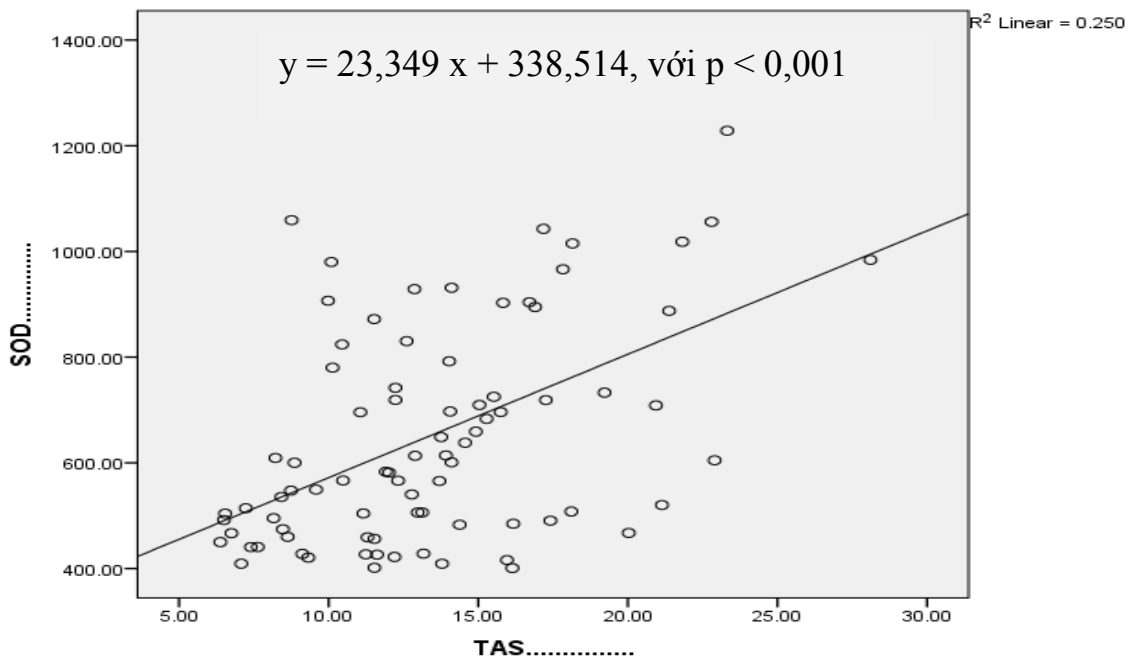
Nhận xét: Không có mối liên quan giữa chỉ số MDA trong máu với một số chỉ tiêu tổn thương gan do rượu hay gặp ($p > 0,05$).

3.2.4. Mối tương quan giữa các chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu



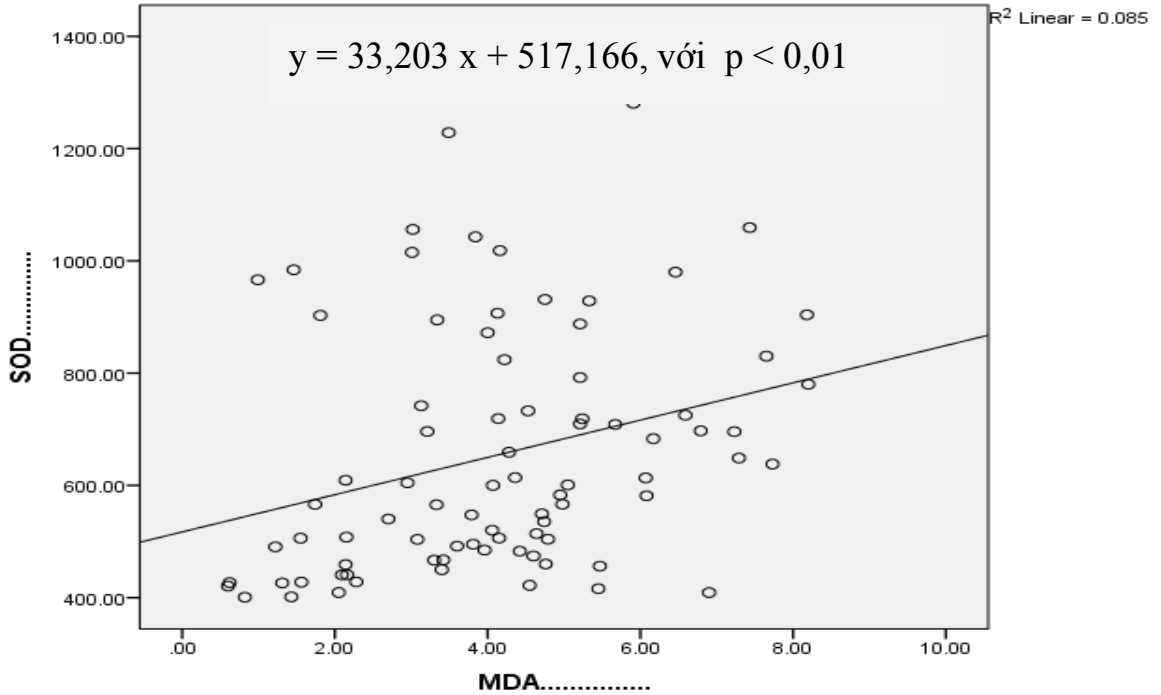
Biểu đồ 3.6. Mối tương quan giữa GPx với SOD

Nhận xét: Có sự tương quan thuận mức độ vừa giữa chỉ số GPx với chỉ số SOD ($r = 0,365$, $p < 0,001$). Phương trình hồi quy: $y = 0,774 x + 456,954$.



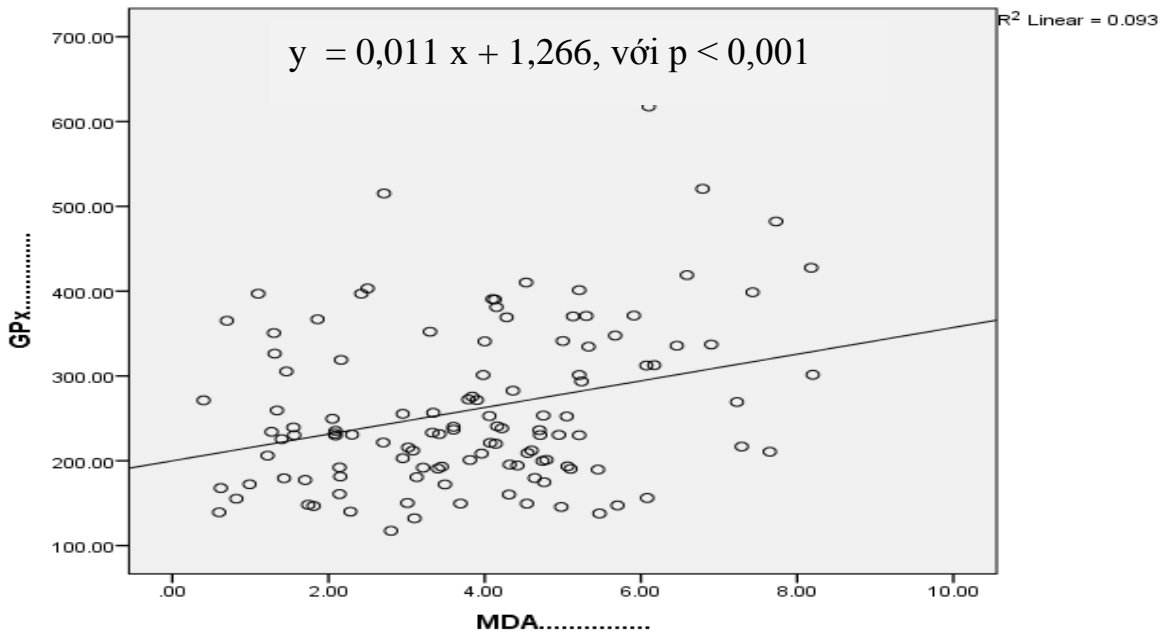
Biểu đồ 3.7. Mối tương quan giữa TAS với SOD

Nhận xét: Có sự tương quan thuận mức độ vừa giữa TAS với SOD ($r = 0,445$, với $p < 0,001$). Phương trình hồi quy: $y = 23,349 x + 338,514$.



Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa MDA với SOD

Nhận xét: Có sự tương quan thuận mức độ vừa giữa chỉ số MDA với chỉ số SOD trong máu ($r = 0,350$, $p < 0,01$). Phương trình hồi quy: $y = 33,203 x + 517,166$.



Biểu đồ 3.9. Mối tương quan giữa MDA với GPx

Nhận xét: Có sự tương quan thuận mức độ vừa giữa MDA với GPx trong máu ($r = 0,443$, với $p < 0,0001$). Phương trình hồi quy: $y = 0,011 x + 1,266$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, và chỉ số TAS, SOD, GPx, MDA trong máu ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

4.1.1. Đặc điểm chung

Đặc điểm về tuổi

- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.1) hay gặp là nhóm tuổi từ 40-49 (43,4%), cũng giống tác giả Huang và cs (2017) [55], Nguyễn Duy Cường, Nguyễn Thanh Thủy, nhưng có tỷ lệ thấp hơn của Nguyễn Duy Cường (44,3%), cao hơn của Nguyễn Thanh Thủy (39,8%), khác với Nguyễn Thị Song Thao hay gặp là nhóm tuổi 50-59 (43,8%) [10].

Quan sát biểu đồ 3.1 cho thấy số BN trên 40 tuổi chiếm đa số. Nhìn chung, bệnh gan mạn tính thường gặp ở lứa tuổi trung niên, vì bệnh gan mạn tính thường xảy ra sau khi nguyên nhân gây xơ hóa (rượu) tấn công vào gan dẫn đến hủy hoại tế bào gan, tình trạng xơ hóa gan diễn biến nhiều năm. Như vậy BN đã bắt đầu uống rượu ở tuổi trưởng thành và mắc BGDR sau 10-20 năm, và xơ gan thực sự ở tuổi 50-60.

- Ở người trung niên, do có kinh nghiệm cuộc sống và thu nhập ổn định, nên họ hay tham dự các sự kiện xã hội và sử dụng nhiều đồ uống có cồn. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng tỷ lệ nghiện rượu tăng dần theo các nhóm tuổi, đặc biệt tăng cao ở độ tuổi 45-49 và cao nhất là độ tuổi 55-59. Theo thống kê tại Anh năm 2012, khoảng 30% các ca tử vong liên quan đến rượu ở độ tuổi 40, đa số các ca tử vong do BGDR ở độ tuổi 50-59.

- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của nhóm BN mắc BGDR là $51,41 \pm 9,69$ năm, cao hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Duy Cường ($49,04 \pm 8,42$ năm) [3], Wang và cs ($49,47 \pm 10,31$ năm) [134], Singh ($42,85 \pm 12,36$ năm) [121], thấp hơn của Deleuran (58 năm) [36]. Như vậy lứa tuổi BGDR

cũng tương đồng với các tác giả, gặp chủ yếu ở độ tuổi đang lao động, do vậy nghiện rượu ảnh hưởng rất lớn đến sự phát triển kinh tế xã hội.

Đặc điểm về giới tính

- Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 83 BN nam và không có BN nữ nào, do thu thập số liệu ở bệnh viện quân đội (BN nam là chủ yếu), hơn nữa ở Việt Nam phụ nữ rất ít uống rượu, ít tham gia các sự kiện xã hội, ít có cơ hội lạm dụng rượu hơn so với nam giới, nên ít mắc BGDR. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của các tác giả như Hoàng Trọng Thăng, Nguyễn Thị Dụ, Ngô Chí Hiếu. Qua các nghiên cứu cho thấy tại Việt Nam tỷ lệ phụ nữ mắc BGDR thấp hơn so với các nước phương Tây. Ở nước ngoài phân bố giới thường gặp 90% là nam, 10% là nữ. Nghiên cứu của Singh và cs (2010) tỷ lệ nam/nữ là 37/1 [121], nghiên cứu của Wang và cs (2016) tỷ lệ nam/nữ là 85/1 [134].

- Mặc dù tỷ lệ nghiện rượu ở nam giới cao hơn, nhưng phụ nữ lạm dụng rượu dễ gây tổn thương gan hơn, bệnh tiến triển nhanh và nặng hơn so với nam giới. Ngược lại tổn thương gan do virus viêm gan B và virus viêm gan C ở nữ lại tiến triển chậm hơn nam giới [117].

Tiền sử uống rượu

- Số BN uống rượu trên 20 năm chiếm tỷ lệ 27,7% (biểu đồ 3.2), số BN uống > 1000 ml/ngày chiếm tỷ lệ 37,3% (biểu đồ 3.3). Theo y văn, uống rượu nhiều và kéo dài mới có thể mắc bệnh gan mạn tính, nguy cơ của BN mắc BGDR có liên quan đến thời gian uống rượu và lượng rượu uống hàng ngày.

- Uống nhiều rượu, dù chỉ trong một vài ngày, có thể dẫn đến gan nhiễm mỡ. Viêm gan thường xảy ra khi sử dụng rượu trong một thời gian dài, ít xảy ra khi sử dụng một lượng rượu lớn trong thời gian ngắn. Thời gian uống rượu càng kéo dài, càng tăng nguy cơ tổn thương gan, gan càng không có khả năng hồi phục. Mann và cs (2003) cũng quan sát thấy số lượng rượu và thời gian sử dụng rượu có liên quan chặt chẽ với tổn thương gan [86].

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

- Trong quá trình thu thập số liệu chúng tôi hay gặp những BN với các biểu hiện của hội chứng cai, tuy nhiên chúng tôi không chọn các đối tượng này vì khó hợp tác khi sinh thiết gan.

- Gan nhiễm mỡ do rượu thường không có triệu chứng, viêm gan do rượu có các triệu chứng như mệt mỏi, đau hạ sườn phải, vàng da, sốt, gan to... còn xơ gan do rượu có các biểu hiện của hội chứng suy tế bào gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Theo nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng đau hạ sườn phải chiếm 25,3% (bảng 3.1), thấp hơn của Nguyễn Thế Phiệt (77,5%) [8].

- Theo y văn, gan to là một trong những triệu chứng thường gặp của BGDR. Trong BGDR gan thường to hơn bệnh gan do viêm gan virus ở cùng mức độ bệnh. Ở BGDR, gan to do rượu ức chế vận chuyển glycoprotein và albumin mới được tế bào gan tổng hợp, do acetaldehyd kết hợp với ống nội bào làm hư hỏng các ống này vốn là đường dẫn của protein, nước được giữ lại trong tế bào gan tương ứng với lượng protein đã mất làm tế bào gan phồng to lên [57]. Gan to ra còn do nhiễm mỡ gan. Quan sát bảng 3.3, tỷ lệ BN có gan to (62,7%) cao hơn theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Song Thao (28,1%) [10]. Do nhóm nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là BN bệnh gan mạn tính còn bù, còn của Nguyễn Thị Song Thao là những BN xơ gan giai đoạn mất bù, tình trạng xơ hóa lâu ngày đã làm cho gan teo nhỏ lại. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của Mendenhall và cs (87%), của Lischner và cs (81%) do đối tượng nghiên cứu của 2 nhóm tác giả này chỉ là những BN viêm gan cấp chưa có xơ hóa gan [18].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ vàng da (67,5%) (bảng 3.2) thấp hơn của Nguyễn Văn Nam (92,1%), của Nguyễn Thị Chi (86%) và của Nguyễn Thị Song Thao (80%) [10], cao hơn của Mendenhall và cs (60%) Lischner và cs (37%) [18]. Theo Nguyễn Xuân Huyền cổ trướng và vàng da

là những yếu tố tiên lượng nặng của bệnh. Theo y văn, vàng da gặp 100% các trường hợp viêm gan cấp do rượu mức độ nặng.

- Cơ chế của cổ trướng trong xơ gan là do giảm albumin, tăng áp lực tĩnh mạch cửa, hội chứng gan thận... Trong nghiên cứu của chúng tôi, để tránh tai biến sau thủ thuật, những BN cổ trướng nhiều chúng tôi không chọn vào sinh thiết gan, nên trong kết quả nghiên cứu chỉ có một vài BN có cổ trướng mức độ ít. Tỷ lệ cổ trướng theo nghiên cứu của Mendenhall và cs chiếm 57%, theo nghiên cứu của Lischner và cs chiếm 35% [18].

4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

*** AST:**

Trong bệnh gan nói chung và bệnh gan mạn nói riêng, tăng enzym gan là dấu hiệu thường gặp nhất gợi ý tổn thương tế bào gan, tuy nhiên enzym gan bình thường cũng không loại trừ tổn thương tế bào gan. Ở BGDR, tăng enzym gan do tổn thương các bào quan trong tế bào gan là chính, chứ không phải do hoại tử cả tế bào như trong bệnh gan do virus viêm gan, do thuốc. Do đó aminotransferase tăng vừa phải chứ không tăng cao như trong tổn thương gan do virus, do thuốc. AST tăng nhưng < 500 U/L gặp trong 99% các trường hợp, tăng nhưng < 300 U/L gặp trong 95% các trường hợp BGDR [12].

Tất cả BN của chúng tôi đều có tình trạng tổn thương gan trên mô bệnh học, nhưng theo bảng 3.4 cho thấy 78,3% BN có tăng AST từ 2 lần trở lên. AST trung bình là $160,38 \pm 92,44$ U/L (phù hợp với y văn, AST ở BGDR tăng < 500 U/L). Kết quả của chúng tôi cao hơn một số tác giả dưới đây (bảng 4.1), có lẽ do các BN của chúng tôi thường xét nghiệm thấy AST tăng cao mới nhập viện, còn đối tượng nghiên cứu của các tác giả được phát hiện bệnh sớm hơn.

Bảng 4.1. Kết quả AST ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu theo một số tác giả

Tác giả	n	AST (U/L) ở BN mắc BGDR
Nguyễn Thị Minh Hồng và cs (2015) [7]	60	140,06 ± 60,11
Maithreyi và cs (2010) [85]	30	45,54 ± 2,52
Mirunalini và cs (2010) [91]	20	80 ± 21
Pujar và cs (2011) [108]	100	86,4 ± 24,66
Singh và cs (2013) [122]	60	63,6 ± 8,7

- Các mức AST > 500 U/L hiếm gặp ở BN mắc BGDR, nếu thấy tăng ở mức này có thể nguyên nhân gây bệnh gan là do thuốc hoặc do virus viêm gan. Kundu và cs (2012), nghiên cứu trên 50 BN viêm gan do rượu và 50 BN viêm gan do virus viêm gan B, kết quả là AST ở nhóm viêm gan do rượu ($182,36 \pm 96,14$ U/L) thấp hơn so với nhóm do virus viêm gan B ($243,20 \pm 189,30$ U/L), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [74].

- AST còn phụ thuộc với lượng rượu uống hàng ngày thể hiện qua kết quả nghiên cứu của 2 tác giả:

+ Das và cs (2005) quan sát thấy AST ở BN mắc BGDR nhóm uống rượu < 80g alcohol/ngày ($54,44 \pm 2,36$ U/L) thấp hơn so với nhóm uống > 80g alcohol/ngày ($134,52 \pm 12,49$ U/L), với $p < 0,05$ [35].

+ Deshpande và cs (2013) quan sát thấy AST ở BN mắc BGDR nhóm uống < 150g alcohol/ngày ($130,29 \pm 43,92$ U/L) thấp hơn so với nhóm uống > 150g alcohol/ngày ($135,14 \pm 42,36$ U/L), với $p < 0,001$ [37].

***ALT:**

- Giả thiết giải thích cơ chế ALT tăng không nhiều trong tổn thương gan do rượu (thường < 200 U/L): ở BN nghiện rượu có sự suy giảm pyridoxal 5-phosphate (là dạng hoạt động của vitamin B6), là cofactor để tổng hợp ALT ở

gan [81], ALT là một enzym có chủ yếu trong dịch nội bào, mà ở BGDR tổn thương bào quan chứ không hoại tử cả tế bào.

- Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.4 cho thấy 77,1% BN có tăng ALT dưới 2 lần. ALT trung bình là $62,93 \pm 37,59$ U/L. Các tác giả sau cũng quan sát thấy ALT tăng (nhưng dưới 200 U/L), tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi:

Bảng 4.2. Kết quả ALT ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu theo một số tác giả

Tác giả	n	ALT (U/L) ở BN mắc BGDR
Nguyễn Thị Minh Hồng và cs (2015) [7]	60	$68,46 \pm 48,27$
Gupta và cs (2005) [51]	60	$48,55 \pm 18,80$
Theo Pujar và cs (2010) [107]	50	Viêm gan rượu $81,92 \pm 24,02$ xơ gan rượu là $91,77 \pm 25,3$
Maithreyi và cs (2010) [85]	30	$53,72 \pm 0,76$
Mirunalini và cs (2010) [91]	20	$124,2 \pm 15,7$
Singh và cs (2010) [121]	38	$79,69 \pm 66,49$
Pujar và cs (2011) [108]	100	$49,9 \pm 10,59$

- ALT có liên quan với lượng rượu uống hàng ngày qua kết quả nghiên cứu của Das và cs (2005), ALT ở nhóm uống rượu < 80 g alcohol/ngày ($47,56 \pm 2,24$ U/L) thấp hơn so với nhóm uống rượu > 80 g alcohol/ngày ($91,7 \pm 8,88$ U/L), cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [35].

- ALT tăng trên 200 U/L hiếm gặp ở BN mắc BGDR, nếu thấy tăng ở mức này cần nghĩ đến bệnh gan do ngộ độc thuốc hoặc do virus viêm gan. Theo Kundu và cs (2012), nghiên cứu trên 50 BN viêm gan do rượu và 50 BN viêm gan B thấy ALT ở nhóm viêm gan do rượu ($147,70 \pm 95,98$ U/L) thấp hơn so với nhóm viêm gan B ($301,50 \pm 233,55$ U/L), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [74].

***AST/ALT:**

- Trong BGDR, tỷ lệ AST/ALT thường > 2 , trong một số nghiên cứu hơn 80% BN đạt tỷ lệ này. Tỷ lệ AST/ALT > 3 gợi ý tổn thương gan do rượu mức độ nặng và khẳng định BGDR chắc chắn hơn. AST $>$ ALT trong BGDR do: AST tăng vì tổn thương ty thể và ALT giảm do cạn kiệt pyridoxal 5-phosphate ở gan người nghiện rượu, AST có nhiều trong bào quan, còn ALT ở dịch nội bào, mà BGDR tổn thương bào quan nhiều hơn là tổn thương cả tế bào. Hơn nữa tổn thương cả tế bào cơ vân, cơ tim ở BGDR làm tăng AST hơn ALT [107]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.4, AST $>$ ALT, tỷ lệ AST/ALT trung bình là $2,99 \pm 2,01$. Các tác giả sau (bảng 4.3) cho kết quả nghiên cứu AST $>$ ALT, tỷ lệ AST/ALT > 2 ở BN mắc BGDR, cơ bản cũng giống kết quả nghiên cứu của chúng tôi:

Bảng 4.3. Kết quả tỷ lệ AST/ALT ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu theo một số tác giả

Tác giả	n	AST/ALT ở BN mắc BGDR
Gupta và cs (2005) [51]	60	$2,33 \pm 0,95$
Pujar và cs (2010) [107]	50	Viêm gan do rượu là $1,91 \pm 3,08$, xơ gan rượu là $1,60 \pm 1,8$
Singh D. và cs (2010) [121]	38	$1,24 \pm 0,81$

- Nyblom và cs (2004) thấy tỷ lệ AST/ALT ở nhóm xơ gan do rượu ($2,6 \pm 1,9$), cao hơn so với nhóm có hội chứng cai rượu ($1,0 \pm 0,6$) và ở nhóm lạm dụng, phụ thuộc rượu ($1,7 \pm 1,0$), với $p < 0,0001$. BN uống rượu nhiều nhưng không có tổn thương gan nặng tỷ lệ AST/ALT < 1 [98]. Chúng tôi tỷ lệ AST/ALT có giá trị trong chẩn đoán BGDR.

- Tác giả Huang và cs (2017) cũng nghiên cứu thấy tỷ lệ AST/ALT có liên quan với mức độ bệnh: ở nhóm viêm gan do rượu mức độ nặng tỷ lệ AST/ALT cao nhất ($2,08 \pm 1,23$), rồi đến nhóm xơ gan do rượu ($1,44 \pm 0,96$),

nhóm viêm gan do rượu mức độ nhẹ ($0,66 \pm 0,72$) và nhóm gan nhiễm mỡ do rượu ($0,62 \pm 0,51$), với $p < 0,05$ [55].

- Khi tỷ lệ AST/ALT < 2 , cần nghĩ đến nguyên nhân tổn thương gan không phải do rượu. Y văn này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Kundu và cs (2012), tiến hành trên 50 BN viêm gan do rượu và 50 BN viêm gan B, kết quả tỷ lệ AST/ALT ở nhóm viêm gan B ($0,79 \pm 0,20$), thấp hơn nhóm viêm gan do rượu ($1,38 \pm 0,37$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,05$) [74]. Wang và cs (2016), quan sát thấy tỷ lệ AST/ALT ở nhóm BGDR (1,66), cao hơn so với nhóm bệnh gan không do rượu (0,52), với $p < 0,001$ [134]. Như vậy tỷ lệ AST/ALT là một chỉ số rất hữu ích để phân biệt BGDR và bệnh gan không do rượu.

*** GGT:**

- Là enzym có nhiều trong các tế bào gan, ngoài ra còn có ở thận, thành ống mật, ruột, tim, não, tụy, lách...nên GGT có độ đặc hiệu thấp trong chẩn đoán bệnh lý gan mật và có thể tăng lên do rượu hoặc do thuốc. Trong huyết thanh người nghiện rượu, GGT tăng cao và thường tỷ lệ thuận với lượng rượu sử dụng, nhưng thay đổi giữa người này với người khác. Ở người nghiện rượu nặng kéo dài, GGT tăng khoảng 70-80% trường hợp. Vì thế, GGT huyết thanh được sử dụng rộng rãi để sàng lọc lạm dụng rượu. Bảng 3.4 cho thấy 61,4% trường hợp có tăng enzym GGT từ 5 lần trở lên, GGT trung bình là $727,49 \pm 673,25$ U/L. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả sau:

Bảng 4.4. GGT ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu theo một số tác giả

Tác giả	n	GGT (U/L) ở BN mắc BGDR
Nguyễn Thị Minh Hồng và cs (2015) [7]	60	$604,87 \pm 458$
Gupta và cs (2005) [51]	60	$81,8 \pm 12,4$
Maithreyi và cs (2010) [85]	30	$93,78 \pm 4,90$
Mirunalini và cs (2010) [91]	20	$226,7 \pm 28,8$
Pujar và cs (2011) [108]	100	$124,28 \pm 25,00$

- Sở dĩ có sự khác biệt này là do BN của chúng tôi có mức GGT tăng cao phải nhập viện điều trị.

- GGT tương quan thuận với lượng rượu sử dụng hàng ngày thể hiện qua kết quả nghiên cứu của các tác giả:

+ Das và cs (2005), quan sát thấy GGT ở BN mắc BGDR nhóm uống rượu < 80g alcohol/ngày ($52,16 \pm 3,14$ U/L), thấp hơn ở nhóm uống rượu > 80g alcohol/ngày ($242,48 \pm 29,22$ U/L), cao hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [35].

+ Deshpande và cs (2013), cũng quan sát thấy GGT ở BN mắc BGDR nhóm uống < 150g alcohol/ngày ($30,27 \pm 17,97$ U/ml), thấp hơn ở nhóm uống > 150g alcohol/ngày ($37,78 \pm 20,37$ U/ml), cao hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) [37].

* *Bilirubin toàn phần*

- Khi một lượng lớn tế bào gan bị tổn thương thì nồng độ bilirubin tăng, phản ánh mức độ nặng của bệnh. Chúng tôi quan sát thấy bilirubin TP trung bình là $34,89 \pm 39,33$ $\mu\text{mol/L}$ (bảng 3.5). Tương đương với kết quả của Nguyễn Thị Minh Hồng và cs (2015), bilirubin TP là $33,46 \pm 14,44$ $\mu\text{mol/L}$ [7].

- Kết quả nghiên cứu của Nyblom và cs (2004) bilirubin TP trung bình là $95,9 \pm 133$ $\mu\text{mol/L}$, cao hơn so với kết quả của chúng tôi vì đối tượng nghiên cứu của tác giả là những BN xơ gan do rượu mất bù, còn của chúng tôi có cả viêm gan và xơ gan do rượu còn bù [98].

- Theo kết quả nghiên cứu của Pujar và cs (2011), bilirubin TP ở nhóm BGDR ($2,93 \pm 0,75$ mg/dl), cao hơn so với nhóm chứng ($0,76 \pm 0,32$ mg/dl), với $p < 0,01$ [108].

- Nghiên cứu của Deshpande và cs (2013), có kết quả bilirubin TP ở BN mắc BGDR nhóm uống < 150g alcohol/ngày ($5,77 \pm 3,51$ mg/dl) thấp hơn so với nhóm uống > 150g alcohol/ngày ($6,20 \pm 2,78$ mg/dl) cao hơn nhóm

chúng, với $p < 0,0001$ [37]. Như vậy mức tăng bilirubin có liên quan với lượng rượu uống hàng ngày.

***Albumin**

- Bảng 3.5 cho thấy tỷ lệ BN ở nhóm có albumin máu giảm (55,4%), cao hơn so với nhóm có albumin máu bình thường (44,6%), tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Rượu có thể trực tiếp ảnh hưởng đến tổng hợp albumin, ethanol làm chậm tốc độ dị hoá protein ở gan [35], xơ gan do rượu có mức albumin cao hơn đáng kể so với BN xơ gan do virus viêm gan ở cùng mức độ tổn thương gan trên mô bệnh học [73].

*** Hồng cầu và hemoglobin**

- Trong nghiên cứu chúng tôi có thực hiện xét nghiệm huyết học. Kết quả theo bảng 3.6 bệnh nhân BGDR có số lượng hồng cầu $< 4,2$ T/L chiếm 69,9%, hồng cầu trung bình là $3,61 \pm 0,89$ T/L. Huyết sắc tố trung bình là $113,46 \pm 30,09$ g/L, BN có lượng huyết sắc tố < 120 g/L chiếm 50,6%. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có thiếu máu nhưng chỉ thiếu máu mức độ nhẹ. Nguyên nhân thiếu máu: chảy máu do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản, thiếu acid folic và vitamin B12 (do thiếu hụt dinh dưỡng ở người nghiện rượu), cường lách, ức chế trực tiếp của ethanol lên tủy xương.

*** MCV**

- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi số BN có hồng cầu to chiếm 48,2% (bảng 3.6). Ở BN mắc BGDR chỉ số MCV thường lớn hơn 95 fl, có thể do tác động trực tiếp của rượu lên tủy xương, rượu gây độc trực tiếp lên tế bào gốc tạo máu, rượu làm giảm hấp thu vitamin B12 và acid folic [100]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi MCV trung bình là $95,06 \pm 19,22$ fl (bảng 3.6) phù hợp với y văn. Kết quả nghiên cứu của các tác giả sau cũng thấy $MCV > 95$ fl:

Bảng 4.5. Kết quả MCV trung bình ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu theo một số tác giả

Tác giả	N	MCV (fl) ở BN mắc BGDR
Nguyễn Thị Minh Hồng và cs (2015) [7]	60	96,07 ± 8,20
Costa và cs (2007) [30]	30	95,84 ± 7,33
Wang và cs (2016) [134]	86	98,84 ± 8,64

- Do thời gian sống của hồng cầu là 120 ngày, nên MCV vẫn tăng cao trong vòng 3 tháng mặc dù sau đó có ngừng uống rượu. MCV liên quan chặt chẽ với việc sử dụng rượu, là dấu hiệu tiên lượng nặng [100]. Kết quả nghiên cứu của Das và cs (2005) cũng phù hợp với ý kiến, tác giả còn quan sát thấy MCV trung bình ở nhóm uống rượu < 80g alcohol/ngày ($94,63 \pm 0,64$ fl), thấp hơn so với nhóm uống rượu > 80g alcohol/ngày ($101 \pm 0,6$ fl), cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [35]. Chứng tỏ chỉ số MCV có liên quan đến lượng alcohol sử dụng hàng ngày.

- Tác giả Huang và cs (2017), quan sát thấy MCV có liên quan với mức độ bệnh, MCV trung bình ở nhóm viêm gan do rượu mức độ nặng là $103,3 \pm 12,5$ fl, xơ gan do rượu là $94,2 \pm 10,38$ fl, viêm gan do rượu mức độ nhẹ là $91,8 \pm 7,8$ fl và gan nhiễm mỡ do rượu là $91,05 \pm 6$ fl [55].

- Kết quả nghiên cứu của Wang và cs (2016), MCV ở nhóm BN mắc BGDR ($98,84 \pm 8,64$ fl), cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh gan không do rượu ($89,60$ fl), với $p < 0,001$ [134]. Như vậy chỉ số MCV rất hữu ích để phân biệt BGDR và bệnh gan không do rượu.

*** Tiêu cầu**

- Giảm tiểu cầu thường gặp ở những BN có bệnh gan mạn tính và chiếm khoảng 76% số BN xơ gan. Mức độ giảm tiểu cầu là một yếu tố tiên lượng nặng, đặc biệt nếu giảm tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$. Giảm tiểu cầu kể cả chất lượng và số

lượng ở những BN mắc bệnh gan mạn tính [84]. Theo y văn, cơ chế giảm tiểu cầu ở bệnh gan do giảm sản xuất tiểu cầu trong tủy xương, cường lách, giảm sản xuất thrombopoietin và yếu tố tự miễn [53]. Trong BGDR, do rượu ức chế tủy xương giảm sản xuất tiểu cầu, rượu còn tác dụng trực tiếp trên lipid tiểu cầu, hệ thống truyền tin thứ hai [92].

- Kết quả tiểu cầu trung bình là $147,87 \pm 84,17$ G/L (bảng 3.6). Kết quả của chúng tôi tương đương với Nguyễn Thị Minh Hồng và cs (2015), số lượng tiểu cầu là $153,07 \pm 61,82$ G/L [7].

- Theo Costa (2007), nghiên cứu trên 30 BN mắc BGDR có tiểu cầu trung bình là $74,36 \pm 34,76$ $10^3/\mu\text{L}$ [30]. Có lẽ do số lượng BN bị xơ hóa nặng, đặc biệt là xơ gan của chúng tôi ít hơn so với nghiên cứu của Costa. Hơn nữa trong nghiên cứu của chúng tôi có làm thủ thuật sinh thiết gan, nên chỉ chọn những BN mắc BGDR có số lượng tiểu cầu trong giới hạn an toàn, để BN không bị tai biến chảy máu sau sinh thiết, nên số lượng tiểu cầu cao hơn trong nghiên cứu của Costa.

****Đặc điểm mô bệnh học***

Những BN đủ tiêu chuẩn, chúng tôi sẽ tiến hành sinh thiết gan qua da dưới hướng dẫn của siêu âm. Súng sinh thiết cắt Pajunk là dụng cụ sinh thiết tự động làm bằng hợp kim, nhẹ, dễ sử dụng, sinh thiết gan nhanh chóng, thuận tiện, rút ngắn được thời gian làm thủ thuật. Trong khi thủ thuật viên đang đẩy kim thì bác sỹ siêu âm tỳ đầu dò và giữ ổn định trên mặt da. Các hướng kim không bị lệch trong khi sinh thiết là do người cầm đầu dò không hướng lên màn hình, nên không làm xê dịch vị trí đầu dò, do vậy quá trình sinh thiết của chúng tôi rất thuận lợi. Mẫu mô gan thu được là do kim và nòng súng di chuyển ngược chiều nên thời gian kim nằm trong nhu mô ngắn, hơn nữa đây là kim cắt nên không gây dập nát tổ chức nhiều, đa số BN chỉ đau tức nhẹ, chịu đựng được. Kích thước kim thích hợp nên có thể nhìn rõ trên màn hình. Đầu dò phát góc quét lớn, máy siêu âm độ phân giải cao nên chủ động

chọn vị trí sinh thiết tránh được đường mật, túi mật, mạch máu lớn và các tạng lân cận, do vậy các BN trong nhóm nghiên cứu không xảy ra tai biến gì. Chúng tôi thu được kết quả mô bệnh học như sau:

- 92,8% (77/83) các trường hợp có gan nhiễm mỡ (bảng 3.9). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với y văn là 90% người uống rượu có gan nhiễm mỡ. Gan nhiễm mỡ do rượu là sự tích tụ các giọt lipid, biểu hiện đầu tiên khi uống rượu quá mức, đây là đặc điểm mô bệnh học phổ biến nhất của BGDR.

- Bảng 3.9 cho thấy hình thái gan nhiễm mỡ hỗn hợp (tức là vừa gan nhiễm mỡ giọt nhỏ và vừa gan nhiễm mỡ giọt lớn) hay gặp ở đối tượng nghiên cứu (72,7%). Theo y văn, kiểu gan nhiễm mỡ giọt lớn hoặc hỗn hợp hay gặp trong gan nhiễm mỡ do rượu.

- Mức độ nhiễm mỡ nhẹ khi gan nhiễm mỡ từ 5-33%, trung bình khi gan nhiễm mỡ từ 34-66% và nặng khi gan nhiễm mỡ > 66% [72], kết quả nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.9 gan nhiễm mỡ mức độ vừa (39%) chiếm tỷ lệ cao hơn gan nhiễm mỡ mức độ nhẹ và nặng. Gan nhiễm mỡ vùng trung tâm (vùng 1) chiếm tỷ lệ 94,8%.

- Thoái hóa bọt do rượu thường gặp ở gan nhiễm mỡ do rượu: tế bào gan phồng lên với các hạt trong bào tương, các hạt này thường phân tán thành các sợi mảnh. Nhân tế bào nhỏ và bắt màu đậm (tăng sắc). Bọt hình thành do giữ nước và mất khả năng tiết protein của các vi ống từ tế bào gan [131]. Rượu làm tổn thương màng ty thể và làm ty thể to lên ở người BGDR. Ty thể phồng to tạo nên các thể hình cầu trong bào tương, trong BGDR ty thể khổng lồ phong phú hơn bệnh gan không do rượu [131]. Bên trong những tế bào gan thường thấy các thể Mallory do sự ngưng tập các protein nội bào.

- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thoái hóa bọt do rượu (84,3%), ty thể khổng lồ (63,4%), thể Mallory (60,2%) là những đặc điểm mô bệnh học hay gặp. Theo y văn, thể Mallory (thấy ở 76% các trường hợp BN mắc

BGDR), thoái hóa bọt do rượu, ty thể khổng lồ là những đặc điểm mô bệnh học đặc trưng ở BN mắc BGDR [131].

- Stress oxy hoá gây ra bởi rượu sẽ kích hoạt tế bào hình sao ở gan sản xuất một lượng lớn collagen. Sau khi tổn thương gan cấp tính, các tế bào nhu mô tái sinh và thay thế các tế bào gan chết. Nếu tổn thương gan tiếp diễn và không hồi phục, tế bào gan được thay thế bằng collagen sợi kép [105]. Xơ hoá gan là do chuyển dạng của tế bào sao thành tế bào xơ non. Cả acetaldehyd và lipid aldehyd đều kích thích tổng hợp collagen từ tế bào hình sao [57]. Cytokine TGF- β (Transforming Growth Factor-beta) do tế bào Kuffer sản xuất ra kích thích sự xơ hóa gan ở người nghiện rượu. Xơ gan có thể tiến triển từ hiện tượng xơ hoá gan mà không qua viêm gan cấp do rượu [48], [129]. Tổn thương xơ hóa gây đảo lộn cấu trúc gan, bóp nẹt tổ chức gan lành, mức độ xơ hóa phụ thuộc vào tần suất tái phát, thời gian bị bệnh và mức độ bệnh. Tiến trình phát triển từ xơ hóa gan và cuối cùng dẫn đến xơ gan là đặc điểm phổ biến ở tất cả BN bệnh gan mạn tính. Tổn thương xơ hóa cho phép đánh giá giai đoạn của bệnh. Theo phân loại Metavir: xơ hóa gan nhẹ là xơ hóa quanh xoang (F1), xơ hóa gan vừa là xơ hóa khoảng cửa (F2), xơ hóa nặng là nhiều dải xơ ở khoảng cửa và quanh khoảng cửa (F3) và xơ gan (F4) [49]. Nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả ở biểu đồ 3.4, xơ hóa gan F2 (24,1%) và F3 (25,3%) chiếm tỷ lệ cao nhất, xơ hóa gan F4 chiếm tỷ lệ thấp nhất (14,5%).

- Naveau và cs (2005), nghiên cứu về các chỉ điểm không xâm lấn trong đánh giá mức độ xơ hóa gan, có đối chiếu với sinh thiết gan, ở 221 BN mắc BGDR. Tác giả đã phân giai đoạn xơ hóa theo Metavir, kết quả là: F0 (7%), F1 (29%), F2 (22%), F3 (11%), F4 (31%) [95].

- Popescu (2012) đã đánh giá mức độ xơ hóa gan ở 51 BN viêm gan do rượu theo phân loại của Metavir: xơ hóa gan F0 (19,51%), F1(14,6%), F2 (29,2%), F3 (29,2%), F4 (7,3%) [105].

- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Popescu, xơ hóa gan F2 chiếm tỷ lệ cao nhất, xơ hóa gan F4 chiếm tỷ lệ thấp nhất. Nhưng khác với kết quả nghiên cứu của Naveau, xơ hóa gan F4 chiếm tỷ lệ cao nhất, không xơ hóa gan (F0) chiếm tỷ lệ thấp nhất.

- Hướng dẫn thực hành lâm sàng của các Hội bệnh gan trên Thế giới, đều nêu rõ vai trò quan trọng của đánh giá mức độ xơ hóa gan trong theo dõi và điều trị bệnh. Những BN có xơ hóa gan đáng kể ($F \geq F2$) sẽ được chỉ định điều trị ngay, để tránh tiến triển thành xơ hóa gan nặng. Đối với BN có xơ hóa gan nặng ($F \geq F3$), cần theo dõi đặc biệt để phát hiện biến chứng (ung thư gan, giãn vỡ tĩnh mạch thực quản).

- Trong nghiên cứu của chúng tôi xơ hóa gan mức độ đáng kể (F2-F4: 63,9%), cao hơn Trần Thị Khánh Tường (45,5%) [9], cao hơn Sami (60,0%) [111], vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những BN mắc BGDR (hiện tượng xơ hóa gan là đặc điểm mô bệnh học nổi bật ở BN mắc BGDR), còn đối tượng nghiên cứu của Trần Thị Khánh Tường là bệnh gan mạn do nhiều nguyên nhân khác nhau: rượu, thuốc, virus viêm gan. Đối tượng nghiên cứu của Sami là bệnh gan mạn do virus viêm gan C.

4.1.4. Đặc điểm chỉ số chống oxy hóa trong máu

Trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS

- TAS là tình trạng chống oxy hóa toàn phần của huyết tương dựa trên khả năng ức chế của các chất chống oxy hóa. TAS chống lại những ảnh hưởng có hại của các gốc tự do và hiện tượng peroxid có hại đối với cơ thể. Trong nhiều nghiên cứu, TAS được dùng làm chỉ số để đánh giá tổng quát nhất về tình trạng hoạt động của hệ thống chống oxy hóa của cơ thể, biểu thị tính sẵn sàng ứng phó của cơ thể đối với stress oxy hóa. Khảo sát giá trị TAS có ý nghĩa vô cùng quan trọng trong việc dự báo khả năng đáp ứng cơ thể với hiệu quả loại bỏ gốc tự do sinh ra. Theo Trần Văn Bảo (2001) nghiên cứu trên công nhân tiếp xúc với xăng chì, quan sát thấy có sự giảm TAS huyết tương

khi nồng độ chì máu tăng. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng (2013), TAS huyết tương ở lô chuột gây độc bằng chì acetat thấp hơn so với lô đối chứng [1].

- Hiệu quả loại bỏ gốc tự do được thể hiện qua nghiên cứu của Dahiru trên chuột. Tác giả đã nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan chống lại gốc tự do của lá *Ziziphus mauritiana* thông qua đánh giá trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS. Kết quả trước điều trị, TAS ở nhóm có BGDR ($6,11 \pm 1,24$ mMol/g) thấp hơn so với nhóm chứng ($15,25 \pm 1,07$ mMol/g), sau điều trị thì TAS ở nhóm bệnh lại tăng lên ($13,93 \pm 1,14$ mMol/g) [32]. Kết quả của nghiên cứu này chỉ ra rằng chiết xuất aqueous của lá *Ziziphus mauritiana* có thể ngăn ngừa tổn thương gan mạn tính bằng cách tăng trạng thái chống oxy hóa toàn phần và ức chế quá trình peroxid hóa lipid trong gan.

- Bảng 3.10 trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung vị trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS trong máu ở nhóm bệnh ($12,89$ U/ml) thấp hơn so với nhóm chứng ($18,04$ U/ml). Kết quả này cho thấy bắt đầu biểu thị sự đáp ứng của cơ thể với loại bỏ gốc tự do sinh ra, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Như vậy là có sự hiện diện của tình trạng stress oxy hóa, thể hiện bằng sự giảm tình trạng chống oxy hóa toàn phần - TAS trong máu.

Bhatt và cs (2016) nghiên cứu sự biến đổi các dấu ấn sinh học phát hiện stress oxy hóa trong BN viêm gan do rượu, tiến hành trên 30 BN tuổi từ 18 – 70, kết quả trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS ở nhóm bệnh ($2,10 \pm 0,02$ U/ml) thấp hơn so với nhóm chứng ($2,80 \pm 0,03$ U/ml), với $p < 0,001$ [22]. Trạng thái chống oxy hóa toàn phần giảm ở BN viêm gan do rượu có thể liên quan đến tăng oxy hóa hoặc giảm cơ chế chống oxy hóa. Cho thấy một sự mất cân bằng giữa các chất oxy hóa và hệ thống chống oxy hóa trong cơ thể con người trong tình trạng bệnh lý.

Chỉ số SOD

- SOD là một enzym chống oxy hóa rất cơ bản, làm hạ thấp nồng độ O_2^{\cdot} (chất khởi đầu cho phản ứng tạo sinh tất cả các dạng oxy hoạt động). Chỉ số SOD càng cao thì O_2^{\cdot} càng giảm.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi qua bảng 3.10, trung vị chỉ số SOD trong máu nhóm bệnh (600,200 ng/ml) thấp hơn so với nhóm chứng (681,02 ng/ml), sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Chúng tôi ở BN mắc BGDR, để giảm dạng oxy hoạt động, enzym SOD được huy động để xúc tác cho phản ứng chuyển O_2^{\cdot} thành O_2 và nước, tình trạng này kéo dài sẽ làm giảm SOD trong máu. Điều này giải thích vì sao SOD trong máu nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

- Các enzym chống oxy hóa GPx và SOD bảo vệ cơ thể khỏi stress oxy hóa. Enzym thu nhặt gốc tự do như SOD, GPx là tuyến phòng thủ di động đầu tiên chống oxy hóa, loại bỏ O_2^{\cdot} và H_2O_2 trước khi chúng tương tác với nhau để tạo thành gốc OH^{\cdot} độc hại hơn [31]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ số SOD ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng. Một số tác giả sau cũng quan sát thấy chỉ số SOD ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng:

+ Subhani và cs (2009), nghiên cứu mức 5'-nucleotidase huyết thanh, stress oxy hóa và tình trạng chống oxy hóa ở 25 người nghiện rượu, 25 BN xơ gan, 25 người nhóm chứng, tuổi từ 35-70, kết quả chỉ số SOD ở nhóm xơ gan (4231 ng/ml), thấp hơn so với nhóm nghiện rượu chưa mắc bệnh gan (5630 ng/ml), và nhóm chứng (7541 ng/ml), với $p < 0,05$ [126]. Chỉ số SOD thấp hơn ở BN xơ gan và người nghiện rượu cho thấy stress oxy hóa có thể gây ra sự phá hủy cấu trúc gan. Chỉ số SOD thấp hơn đáng kể ở nhóm BN xơ gan so với nhóm nghiện rượu, nó chỉ ra rằng stress oxy hóa ảnh hưởng sâu sắc đến BN xơ gan hơn so với người nghiện rượu.

+ Mirunalini và cs (2010) nghiên cứu hiệu quả chữa bệnh của tỏi tươi đối với BN mắc BGDR thông qua sự thay đổi chỉ số SOD. Kết quả là trước điều trị

chỉ số SOD ở nhóm bệnh ($1,01 \pm 0,16$ U/mg Hb), thấp hơn so với nhóm chứng ($1,54 \pm 0,16$ U/mg Hb), với $p < 0,05$. Sau điều trị bằng tỏi, chỉ số SOD tăng lên ($1,42 \pm 0,15$ U/mg Hb) [91]. Chứng tỏ có tăng chỉ số chống oxy hóa sau khi dùng tỏi tươi. Tỏi đã ngăn cản hình thành O_2^{\bullet} và H_2O_2 bằng cách tăng hoạt tính của SOD. Tỏi tăng hoạt động chống oxy hoá bằng cách thu nhậ gốc tự do, tăng cường các enzym chống oxy hóa và tăng glutathione trong các tế bào.

+ Chen và cs (2011) nghiên cứu tình trạng chống oxy hoá ở 27 BN mắc BGDR vùng Đông Nam Đài Loan, kết quả chỉ số SOD ở nhóm bệnh ($3,0 \pm 0,2$ U/mg Hb), thấp hơn so với nhóm chứng ($9,5 \pm 1,6$ U/mg Hb), với $p < 0,05$ [31].

+ Kashinakunti và cs (2011) đã nghiên cứu chỉ số MDA huyết thanh, vitamin chống oxy hóa và enzym chống oxy hóa, tiến hành trên 100 BN mắc BGDR, kết quả cho thấy chỉ số SOD ở nhóm bệnh ($587,22 \pm 190,96$ U/g Hb), thấp hơn so với nhóm chứng ($739,74 \pm 154,88$ U/g Hb), với $p < 0,01$ [108]. Chứng tỏ stress oxy hóa có vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh của BGDR. Chỉ số chống oxy hóa giảm do được sử dụng nhiều để chống lại gốc tự do.

+ Bhatt và cs (2016) nghiên cứu tình trạng stress oxy hóa ở 30 BN viêm gan do rượu, kết quả chỉ số SOD ở nhóm bệnh ($16,05 \pm 0,09$ U/ml RBCs), thấp hơn so với nhóm chứng ($19,95 \pm 0,05$ U/ml RBCs), với $p < 0,001$ [22].

- Kết quả nghiên cứu của một số tác giả cho thấy chỉ số SOD nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng:

+ Janani và cs (2010) nghiên cứu về các vitamin chống oxy hóa và enzym chống oxy hóa ở BN mắc BGDR tiến hành trên 30 BN và 30 người nhóm chứng. Kết quả chỉ số SOD ở nhóm bệnh ($13,11 \pm 0,85$ U/mg protein), cao hơn so với nhóm chứng ($8,02 \pm 0,61$ U/mg protein), với $p < 0,001$. Giảm chỉ số chống oxy hóa không có bản chất enzym như acid ascorbic và vitamin E, ủng hộ giả thuyết rằng có tăng stress oxy hóa ở BN mắc BGDR [59]. Như vậy enzym chống oxy hóa tăng để đáp ứng với stress oxy hóa.

+ Shinde và cs (2012), nghiên cứu về stress oxy hóa và tình trạng chống oxy hóa ở 40 BN mắc BGDR, kết quả chỉ số SOD ở nhóm bệnh ($10,50 \pm 1,28$ U/gm Hb), cao hơn so với nhóm chứng ($5,70 \pm 0,48$ U/gm Hb), với $p < 0,01$ [118]. Enzym chống oxy hóa tăng có thể là sự thích ứng ban đầu với sự gia tăng các tác nhân oxy hóa.

- Qua các nghiên cứu cho thấy có cả tăng và giảm chỉ số SOD ở BN mắc BGDR. Tăng chỉ số SOD có thể là một phản ứng thích nghi đối với stress oxy hóa gây ra bởi rượu, dẫn đến điều chỉnh kịp thời hoạt động của enzym đối với stress oxy hóa. Ở giai đoạn đầu của bệnh, chỉ số SOD tăng, do tăng hoạt động dập tắt gốc tự do, để chuyển O_2^{\cdot} thành H_2O_2 , nhưng nếu tình trạng này kéo dài sẽ làm cho chỉ số SOD giảm, đây có thể là lý do tại sao có sự khác biệt giữa các kết quả nghiên cứu về chỉ số SOD của các tác giả khác nhau ở BN mắc BGDR.

- Chỉ số SOD thay đổi còn phụ thuộc vào nguyên nhân gây bệnh gan. Tác giả Bhardwaj khi so sánh tình trạng oxy hóa ở 44 BN mắc BGDR và 32 BN bệnh gan không do rượu, đã quan sát thấy chỉ số SOD ở nhóm BGDR (2,4 U/ml), cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh gan không do rượu (0,68 U/ml), khi so với nhóm chứng (1,12 U/ml), với $p = 0,0001$ [21].

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy rượu gây ra stress oxy hóa thông qua làm tăng nồng độ các gốc tự do và cơ thể phản ứng bằng cách tăng chỉ số SOD để làm giảm nồng độ gốc tự do trong đó có O_2^{\cdot} . Tình trạng này kéo dài sẽ làm giảm SOD trong máu.

Chỉ số GPx

- Sau khi SOD xúc tác phản ứng để dập tắt các gốc tự do trong cơ thể, sinh ra H_2O_2 , GPx và catalase sẽ tiếp tục thu nhận H_2O_2 . GPx là enzym xúc tác cho phản ứng loại bỏ các loại peroxid hữu cơ và vô cơ. Nó loại bỏ LOOH bằng cách kết thúc chuỗi phản ứng peroxid hóa lipid. GPx có tác dụng chống lại những tổn thương gây nên bởi quá trình oxy hóa. Chỉ số GPx phụ thuộc vào

nồng độ H_2O_2 , khi nồng độ H_2O_2 cao thì chỉ số GPx giảm và ngược lại. Ở BN mắc BGDR, để giảm nồng độ O_2^{\cdot} ; SOD biến đổi các O_2^{\cdot} thành H_2O_2 , dẫn đến H_2O_2 tăng sinh một lượng lớn, do đó làm cho chỉ số GPx giảm.

- Điều này giải thích kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.10, chỉ số GPx ở nhóm bệnh (231,45 pg/ml) thấp hơn so với nhóm chứng (236,05 pg/ml), với $p < 0,05$. Giảm chỉ số chống oxy hóa hỗ trợ giả thuyết rằng stress oxy hóa giữ vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của BGDR. Một số tác giả sau cũng quan sát thấy GPx nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng:

+ Mirunalini và cs (2010), nghiên cứu hiệu quả chữa bệnh của tỏi tươi đối với BN mắc BGDR, cho thấy chỉ số GPx trước điều trị ở nhóm bệnh ($1,24 \pm 0,11$ U/mg Hb) thấp hơn so với nhóm chứng ($2,01 \pm 0,11$ U/mg Hb), sau điều trị chỉ số GPx ở nhóm bệnh lại tăng lên ($1,91 \pm 0,14$ U/mg Hb), với $p < 0,05$ [91]. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỏi tươi bảo vệ mô gan bằng cách tăng hoạt động enzym chống oxy hóa để chống lại sự oxy hóa.

+ Li và cs (2010) đã thông qua sự thay đổi chỉ số SOD, GPx và MDA để đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc Saponin chiết xuất từ cây *Panax japonicus* điều trị BGDR ở chuột, trước điều trị chỉ số SOD và GPx giảm, sau điều trị 2 chỉ số này tăng lên [80]. Như vậy Saponin có tác dụng bảo vệ cấu trúc và chức năng của ty thể, bằng cách tăng chỉ số enzym chống oxy hóa để loại bỏ các gốc tự do và dạng oxy hoạt động.

+ Bhatt và cs (2016) nghiên cứu các dấu ấn sinh học phát hiện stress oxy hóa ở 30 BN viêm gan do rượu và 30 người khỏe mạnh, kết quả chỉ số GPx ở nhóm bệnh ($2,88 \pm 0,03$ u/ml HC), thấp hơn so với nhóm chứng ($4,14 \pm 0,03$ u/ml HC), với $p < 0,001$ [22].

- Kết quả nghiên cứu của một số tác giả thấy GPx nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng:

+ Chen và cs (2011), nghiên cứu tình trạng chống oxy hóa ở 27 BN mắc BGDR vùng Đông Nam Đài Loan, kết quả chỉ số GPx ở nhóm bệnh ($34,4 \pm 4,2$ U/gHb), cao hơn so với nhóm chứng ($27,9 \pm 2,2$ U/g Hb), với $p < 0,05$ [31].

+ Shinde và cs (2012), nghiên cứu về stress oxy hóa và tình trạng chống oxy hóa ở 40 BN mắc BGDR, thấy chỉ số GPx ở nhóm bệnh ($43,62 \pm 1,36$ U/gm Hb), cao hơn so với nhóm chứng ($26,07 \pm 2,30$ U/gm Hb), với $p < 0,01$ [118].

+ Janani và cs (2010) nghiên cứu về các vitamin chống oxy hóa và enzym chống oxy hóa ở 30 BN mắc BGDR và 30 người nhóm chứng. Kết quả chỉ số GPx ở nhóm bệnh ($44,98 \pm 1,36$ U/gm Hb), cao hơn so với nhóm chứng ($26,06 \pm 1,47$ U/gm Hb), với $p < 0,001$ [59]. Giảm chất oxy hóa không có bản chất enzym như acid ascorbic, vitamin E ủng hộ giả thuyết rằng có tăng stress oxy hóa ở BN mắc BGDR. Chỉ số enzym chống oxy hóa tăng để đáp ứng với stress oxy hóa. Giảm vitamin chống oxy hóa ủng hộ giả thuyết rằng peroxid hóa lipid là một yếu tố quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của BGDR, hệ thống chống oxy hóa giảm ở những BN này. Những phát hiện này cũng cung cấp cơ sở khoa học để phát triển các liệu pháp điều trị mới, chẳng hạn như bổ sung vitamin chống oxy hóa.

GPx là enzym cảm ứng stress oxy hóa, đóng vai trò quan trọng trong duy trì tính toàn vẹn và chức năng của màng tế bào. GPx tăng để chống lại các tác động của stress oxy hóa. GPx bảo vệ hiệu quả, chống lại tổn thương tế bào, bởi vì nó loại bỏ hydrogen peroxide và lipid peroxy làm giảm sử dụng chất glutathion. Tăng enzym chống oxy hóa có thể là một cơ chế thích ứng ban đầu với tăng stress oxy hóa.

Chỉ số MDA

Trong cơ thể khỏe mạnh, quá trình peroxid hóa lipid là một quá trình chuyển hóa bình thường xảy ra ở tế bào trong các mô và tổ chức. Tác dụng là để điều hòa tính thấm của màng sinh học và các enzym liên kết màng. Trong trường hợp cơ thể tăng sinh quá mức các dạng oxy hoạt động (stress oxy hóa),

khi đó quá trình peroxid hóa lipid xảy ra mạnh ở nhiều nơi trong cơ thể và kéo dài sẽ gây tổn hại đến các tế bào, cơ quan trong cơ thể, hậu quả là tác động đến các màng sinh học, tổn thương đại phân tử sinh học như protein, ADN.

- Kết quả nghiên cứu theo bảng 3.10, trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm bệnh (4,14 mmol/l) cao hơn so với nhóm chứng (3,1 mmol/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Như vậy là có tăng stress oxy hóa và tổn hại hệ thống chống oxy hóa ở BN mắc BGDR. Các con đường chính trong quá trình chuyển hóa rượu liên quan đến enzym alcohol dehydrogenase, chuyển hóa rượu thành acetaldehyd độc hại, nó tương tác với các protein và các chất béo trong tế bào có thể dẫn đến sản sinh thể hệ các gốc tự do làm tổn thương tế bào. Sản xuất nhiều các gốc tự do, như đã được chứng minh bởi tăng chỉ số MDA trong máu, ủng hộ giả thuyết về cơ chế bệnh sinh có tăng stress oxy hóa ở BN mắc BGDR. Trong nghiên cứu này các sản phẩm của quá trình peroxid hóa lipid, nghĩa là chỉ số MDA trong máu đã tăng lên.

- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có chỉ số MDA trong máu ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng cũng phù hợp với các tác giả sau:

+ Gupta và cs (2005) nghiên cứu mức độ peroxid hóa lipid và tình trạng chống oxy hóa ở 20 người nghiện rượu và 20 người khỏe mạnh, kết quả chỉ số MDA huyết thanh ở nhóm bệnh ($7,97 \pm 1,40$ mmol/l), cao hơn so với nhóm chứng ($3,48 \pm 0,63$ mmol/l), với $p < 0,01$ [51].

+ Subhani (2009), nghiên cứu mức 5'-nucleotidase huyết thanh, stress oxy hóa và tình trạng chống oxy hóa ở 25 người nghiện rượu, 25 BN xơ gan, 25 người nhóm chứng, từ 35-70 tuổi, kết quả chỉ số MDA ở nhóm xơ gan (6,32 nmol/ml), cao hơn nhóm nghiện rượu (5,22 nmol/ml), và nhóm chứng (4,1nmol/ml), với $p < 0,05$ [126]. Chỉ số MDA cao hơn ở cả nhóm BN xơ gan và người nghiện rượu đã chứng tỏ stress oxy hóa cao hơn ở BN xơ gan cũng như ở người nghiện rượu. Chỉ số MDA ở BN xơ gan cao hơn so với người nghiện rượu phản ánh sự tổn thương oxy hóa đối với gan rõ ràng hơn, vì xơ gan là hậu

quả của tình trạng tổn thương gan kéo dài do nhiều nguyên nhân như rượu, virus... Sự tạo thành gốc tự do từ các lipoprotein gây peroxid hóa lipid, dẫn đến tăng cao chỉ số MDA.

+ Maithreyi và cs (2010) nghiên cứu sự peroxid hóa lipid và chất chống oxy hoá ở 30 BN mắc BGDR và 30 người khỏe mạnh, kết quả chỉ số MDA huyết thanh ở nhóm bệnh ($10,81 \pm 1,64$ nmol/gmHb), cao hơn so với nhóm chứng ($5,18 \pm 1,22$ nmol/gmHb), với $p < 0,001$ [85]. Kết quả của nghiên cứu cho thấy tăng sản xuất gốc tự do của oxy chứng minh bằng MDA cao hơn và có tăng stress oxy hoá ở BN mắc BGDR.

+ Pujar và cs (2011), nghiên cứu chỉ số MDA huyết thanh, vitamin chống oxy hóa và enzym chống oxy hóa trên 100 BN mắc BGDR và 100 người khỏe mạnh, kết quả cho thấy chỉ số MDA huyết thanh ở nhóm bệnh ($7,02 \pm 0,96$ nmol/ml), cao hơn so với nhóm chứng ($1,97 \pm 0,66$ nmol/ml), với $p < 0,01$. Các chất chống oxy hóa có bản chất không enzym như Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E cũng giảm. MDA là dấu hiệu có độ nhạy trong đánh giá tổn thương gan do rượu [108].

- Theo Kundu và cs (2012), nghiên cứu stress oxy hóa ở BN viêm gan do rượu và do virus, thấy chỉ số MDA huyết thanh ở nhóm viêm gan do rượu ($12,43 \pm 2,01$ nmol/mgHb) và nhóm do virus viêm gan B ($12,42 \pm 2,18$ nmol/mg Hb) không có sự khác biệt, tuy nhiên cả 2 nhóm đều cao hơn nhóm chứng, $p < 0,05$ [74].

+ Shinde và cs (2012), nghiên cứu về stress oxy hóa và tình trạng chống oxy hoá ở 40 BN mắc BGDR và 40 người khỏe mạnh, kết quả chỉ số MDA huyết thanh ở nhóm bệnh ($14,13 \pm 1,95$ nmol/ml), cao hơn so với nhóm chứng ($3,26 \pm 0,39$ nmol/ml), với $p < 0,01$ [118].

+ Nghiên cứu của Singh và cs (2013) đánh giá GGT và sự liên quan của nó với stress oxy hóa ở 60 người nghiện rượu và 20 người khỏe mạnh, kết quả chỉ số MDA huyết thanh ở nhóm bệnh ($9,02 \pm 1,21$ mmol/L), cao hơn so với

nhóm chứng ($3,61 \pm 0,63$ mmol/L), với $p < 0,001$ [122]. Chứng tỏ uống rượu quá mức làm tăng stress oxy hóa ở gan. Sử dụng các dấu ấn sinh học như GGT, MDA giúp phát hiện các yếu tố nguy cơ của BGDR.

+ Zore và cs (2014), nghiên cứu tình trạng chống oxy hóa và nồng độ kẽm ở 60 BN mắc BGDR và 20 người khỏe mạnh, kết quả cho thấy chỉ số MDA huyết thanh ở nhóm bệnh ($7,18 \pm 1,44$ nmol/ml), cao hơn nhóm chứng ($1,16 \pm 0,20$ nmol/ml), nồng độ kẽm nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng, với $p < 0,001$ [138]. Như vậy MDA có thể được sử dụng để phát hiện tổn thương gan do rượu và kẽm có vai trò như chất chống oxy hóa.

Ứng dụng vai trò là dấu ấn sinh học phát hiện sự peroxid hóa lipid và tình trạng tổn thương gan của MDA, tác giả Pourahmad và cs (2015) đã quan sát sự thay đổi chỉ số MDA để công bố tác dụng bảo vệ gan của cây Salep [106]. Giảm chỉ số MDA bởi cây Salep có thể do có chất chống oxy hóa trong loại cây này. Polyphenols và flavonoid có trong cây này có thể bảo vệ tế bào chống lại sự giảm Glutathione bằng cách tăng các enzym chống oxy hóa như Reductase, GPx và Catalase, do đó làm giảm H_2O_2 (tác nhân gây tổn thương các thành phần của tế bào).

Wang và cs (2016) sử dụng gốc và rễ khô của cây *Lindera aggregata* (LR) để điều trị BGDR ở chuột. Kết quả cho thấy các chất chiết xuất từ LR có thể ức chế CYP2E1 trong mô gan, làm giảm chỉ số MDA và tăng chỉ số SOD ở trong huyết thanh và gan với các mức độ khác nhau [139]. Như vậy, chiết xuất từ LR có hiệu quả bảo vệ gan do stress oxy hóa gây ra bởi rượu. Kết quả của nghiên cứu cho thấy chiết xuất LR có tác dụng điều trị tổn thương gan do rượu, do tác dụng chống viêm và hoạt động chống oxy hóa của LR.

Zhou và cs (2017) nghiên cứu tác dụng bảo vệ của nước chanh trên tổn thương gan do rượu ở chuột. Tác giả quan sát thấy nước chanh có tác dụng bảo vệ tổn thương gan do rượu ở chuột (thể hiện giảm ALT và AST huyết thanh) và giảm quá trình peroxid hóa lipid (giảm chỉ số MDA) [136]. Tác

dụng bảo vệ gan liên quan đến khả năng chống oxy hóa của nước chanh. Nước chanh (có vitamin chống oxy hóa) có thể phòng ngừa và điều trị tổn thương gan do rượu.

4.2. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

4.2.1. Liên quan với đặc điểm lâm sàng

Để sàng lọc nghiện rượu, chúng tôi sử dụng bộ câu hỏi AUDIT của WHO, sau đó đánh giá về lượng rượu uống hàng ngày và thời gian sử dụng rượu ở những đối tượng nghiện rượu này. Có mối liên quan giữa mức độ xơ hóa gan với thời gian sử dụng rượu và lượng rượu uống hàng ngày, với $p < 0,001$ (bảng 3.7, bảng 3.8). Kết quả này phù hợp với y văn, có sự đồng thuận về mối liên quan giữa số lượng rượu đã uống và tiến triển của BGDR [123]. Có sự tương quan đáng kể giữa mức sử dụng rượu bình quân đầu người với tỷ lệ xơ gan do rượu, tỷ lệ tử vong do xơ gan rượu giữa các nước [99].

- Deshpande và cs (2013) nghiên cứu sự liên quan giữa lượng rượu đã sử dụng với dấu ấn sinh học phát hiện stress oxy hóa và vai trò của nó trong bệnh sinh và sự tiến triển của xơ gan, tiến hành trên 50 BN mắc BGDR. Kết quả chỉ số SOD ở nhóm BN mắc BGDR ở nhóm uống $< 150\text{g alcohol/ngày}$ ($4,00 \pm 0,62$ U/gm/Hb), cao hơn so với nhóm BN uống $> 150\text{g alcohol/ngày}$ ($3,26 \pm 0,64$ U/gm/Hb), và cả 2 nhóm này đều thấp hơn so với nhóm chứng ($6,97 \pm 1,69$ U/gm/Hb), với $p < 0,0001$. Chỉ số GPx ở nhóm BN mắc BGDR uống $< 150\text{g alcohol/ngày}$ ($9,28 \pm 1,39$ U/gm/Hb), cao hơn so với nhóm BN uống $> 150\text{g alcohol/ngày}$ ($8,38 \pm 1,05$ U/gm/Hb), cả 2 nhóm đều thấp hơn so với nhóm chứng ($13,04 \pm 1,74$ U/gm/Hb), với $p < 0,0001$. Chỉ số MDA huyết thanh ở nhóm BN uống $< 150\text{g alcohol/ngày}$ ($9,23 \pm 1,29$ nmol/ml), thấp hơn so với nhóm BN uống $> 150\text{g alcohol/ngày}$ ($10,76 \pm 1,03$ nmol/ml), cao hơn so với nhóm chứng, với $p < 0,001$ [37]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Deshpande cho thấy có liên quan đáng kể giữa stress oxy hóa ở các nhóm với lượng rượu

uống vào hàng ngày khác nhau, lượng alcohol đã sử dụng càng nhiều thì chỉ số SOD, GPx càng giảm, chỉ số MDA càng tăng. Những kết quả này gợi ý rằng giảm chỉ số enzym chống oxy hóa có liên quan đến lượng rượu đã sử dụng. Như vậy có một mối liên quan giữa hệ thống chống oxy hóa với sự gia tăng stress oxy hóa, giảm tương ứng chất chống oxy hóa giữa hai nhóm có mức tiêu thụ rượu khác nhau khi so với nhóm chứng. Khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi không thấy có mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với lượng rượu uống hàng ngày và thời gian sử dụng rượu, với $p > 0,05$ (bảng 3.12, bảng 3.13). Có lẽ trong nghiên cứu của chúng tôi BN đã uống một số loại rượu không rõ nồng độ cồn. Hơn nữa lạm dụng rượu là hành vi cá nhân mang độ nhạy cảm cao, do vậy khó khăn trong khai thác thời gian và mức độ sử dụng, mà phụ thuộc vào ước đoán của người trả lời. Cho nên chúng tôi khó đánh giá chính xác BN đã uống bao nhiêu g alcohol/ngày, chỉ ước lượng được số ml rượu đã uống/ngày và thời gian đã uống rượu. Bởi vậy khi phân tích không thấy mối liên quan giữa các chỉ số SOD, GPx, TAS và MDA trong máu với thời gian và lượng rượu đã uống.

- Bảng 3.15 và bảng 3.16, cho thấy có mối liên quan giữa chỉ số SOD và GPx trong máu với triệu chứng đau hạ sườn phải, trung vị SOD và GPx trong máu ở nhóm có đau hạ sườn phải (490,61 ng/ml và 208,42 pg/ml) thấp hơn so với nhóm không đau hạ sườn phải (623,59 ng/ml và 239,97 pg/ml), với $p < 0,05$. Như vậy có giảm chỉ số chống oxy hóa SOD và GPx ở BN có triệu chứng cơ năng hay gặp của bệnh lý gan mật (đau hạ sườn phải).

- Trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm có gan to (3,82 mmol/l) thấp hơn so với nhóm không có triệu chứng gan to (4,76 mmol/l), với $p < 0,05$ (bảng 3.17). Chỉ số MDA tăng tuyến tính với mức độ peroxid hóa lipid, như vậy mức độ peroxid hóa lipid giảm đi ở BN có gan to đây là những BN bệnh gan mạn tính còn bù, còn những BN xơ gan mất bù gan không to (quá trình xơ hóa kéo dài đã làm gan nhỏ lại) thì mức độ peroxid hóa lipid tăng lên.

4.2.2. Liên quan với đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.18 trung vị trạng thái chống oxy hóa toàn phần – TAS trong máu ở nhóm có giảm albumin (12,88 U/ml) thấp hơn nhóm không giảm albumin (14,03 U/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Như vậy trạng thái chống oxy hóa toàn phần trong máu giảm ở BN có giảm albumin máu.

Qua bảng 3.21 cho thấy trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm giảm albumin (4,62 mmol/l) cao hơn so với nhóm không giảm albumin (3,49 mmol/l), với $p < 0,05$. Chứng tỏ mức độ stress oxy hóa tăng lên, các gốc tự do tăng lên ở nhóm BN có giảm albumin máu, mà albumin là một chỉ tiêu ở bảng điểm Child-Pugh trong tiên lượng BN. Theo nghiên cứu của Das và cs (2017), những BN có viêm gan do rượu nặng, tăng đáng kể quá trình oxy hóa albumin, và albumin hoạt động như một chất chống oxy hóa, điều này thúc đẩy stress oxy hóa và tình trạng viêm ở BN viêm gan do rượu nặng [34].

- Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi trung vị chỉ số GPx trong máu ở nhóm ALT tăng 2-5 lần (200,91 pg/ml), thấp hơn so với nhóm ALT < 2 lần (237,45 pg/ml), với $p < 0,05$ (bảng 3.24). ALT hiện diện chủ yếu ở bào tương của tế bào gan, cho nên sự tăng ALT có độ nhạy và độ đặc hiệu trong các bệnh lý gan [4], [6]. Như vậy chỉ số GPx trong máu sẽ giảm đi khi mức độ tổn thương tế bào gan tăng lên. Có thể lý giải là do tác động của các tác nhân oxy hóa tăng lên, làm tổn thương nhiều đến tế bào gan, enzym chống oxy hóa GPx sẽ tăng hoạt động để bảo vệ tế bào gan đối với các tác nhân oxy hóa, quá trình này kéo dài sẽ làm cho chỉ số GPx trong máu giảm đi. Ứng dụng vào lâm sàng có thể dùng chỉ số GPx để đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan.

- Chúng tôi quan sát thấy trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm gan nhiễm mỡ hỗn hợp (4,54 mmol/l) cao hơn so với nhóm gan nhiễm mỡ giọt lớn (3,47 mmol/l) và nhóm gan nhiễm mỡ giọt nhỏ (1,56 mmol/l), với $p < 0,05$ (bảng 3.32), như vậy mức độ peroxid hóa lipid tăng lên ở BN có gan

nhiễm mỡ hỗn hợp. Theo y văn, gan nhiễm mỡ giọt lớn và hỗn hợp hay gặp ở BN mắc BGDR.

- Có mối liên quan giữa chỉ số MDA trong máu với vùng gan nhiễm mỡ, trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm có gan nhiễm mỡ vùng 2 (4,55 mmol/l) và vùng 3 (4,54 mmol/l) cao hơn so với nhóm không có gan nhiễm mỡ vùng 2 (3,07 mmol/l) và vùng 3 (3,13 mmol/l), với $p < 0,05$ (bảng 3.32). Mà chỉ số MDA tăng tuyến tính với mức độ peroxid hóa lipid. Như vậy ở BN có gan nhiễm mỡ vùng trung tâm tiêu thụ và vùng trung gian mức độ peroxid hóa lipid tăng lên.

- Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi có mối liên quan giữa chỉ số MDA trong máu với mức độ gan nhiễm mỡ, trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm gan nhiễm mỡ mức độ nặng (4,74 mmol/l) cao hơn so với nhóm gan nhiễm mỡ mức độ trung bình (4,26 mmol/l) và nhóm gan nhiễm mỡ mức độ nhẹ (3,07 mmol/l), với $p < 0,05$ (bảng 3.32), như vậy gan càng nhiễm mỡ nặng thì quá trình peroxid hóa lipid càng tăng, sản phẩm cuối cùng của quá trình này là chỉ số MDA đã tăng lên. Trên lâm sàng có thể sử dụng MDA để đánh giá mức độ gan nhiễm mỡ. Góp thêm một phương pháp nữa để đánh giá mức độ nhiễm mỡ gan ngoài Fibroscan, siêu âm, sinh thiết gan.

- Có mối liên quan giữa chỉ số SOD trong máu với giai đoạn xơ hóa gan. Trung vị chỉ số SOD trong máu ở nhóm xơ hóa gan F2 (737,46 ng/ml) cao hơn so với nhóm xơ hóa gan F3 và F4 (F3: 581,60 ng/ml; F4: 570,55 ng/ml), với $p < 0,05$ (bảng 3.34). Chỉ số SOD trong máu liên quan với mức độ xơ hóa gan, mức độ xơ hóa gan càng nặng thì chỉ số chống oxy hóa SOD trong máu càng giảm. Có lẽ do enzym chống oxy hóa SOD sẽ tăng hoạt động để bảo vệ gan khỏi quá trình xơ hóa gan do rượu, tình trạng này kéo dài sẽ làm cho chỉ số SOD trong máu giảm đi. Ứng dụng vào lâm sàng dùng chỉ số SOD để đánh giá mức độ xơ hóa gan. Góp thêm một phương pháp nữa để đánh giá mức độ xơ hóa gan ngoài Fibroscan, siêu âm, sinh thiết gan.

- Bảng 3.38 chỉ ra trung vị chỉ số SOD trong máu ở nhóm có thể Mallory (557,45 ng/ml) thấp hơn so với nhóm không có thể Mallory (724,98 ng/ml), như vậy chỉ số SOD trong máu giảm đáng kể ở những BN có đặc điểm mô bệnh học đặc trưng của BGDR (thể Mallory).

- Bảng điểm Child-Pugh được áp dụng rộng rãi để tiên lượng BN bệnh gan mạn tính, gồm có 2 chỉ tiêu lâm sàng và 3 chỉ tiêu cận lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi có phân tích mối liên quan giữa chỉ số SOD, GPx, TAS và MDA trong máu với điểm Child-Pugh. Chúng tôi không thấy có sự liên quan giữa chỉ số SOD trong máu với điểm Child-Pugh (bảng 3.36), khác với các tác giả:

+ Castele và cs (2002) nghiên cứu chỉ số các enzym chống oxy hoá trong huyết tương ở BN mắc BGDR theo các mức độ suy gan, tiến hành trên 32 BN mắc BGDR, 14 người nghiện rượu không mắc bệnh gan, 21 người khỏe mạnh, kết quả chỉ số SOD ở nhóm chúng (151 ± 7 U/mL), ở nhóm nghiện rượu chưa tổn thương gan (169 ± 14 U/mL), ở nhóm BN mắc BGDR Child-Pugh A (193 ± 22 U/mL), ở nhóm BN mắc BGDR Child-Pugh B (152 ± 14 U/mL), ở nhóm BN mắc BGDR Child-Pugh C (120 ± 13 U/mL), bệnh gan không do rượu Child-Pugh C (132 ± 20 U/mL) [28].

+ El-Rahman và cs (2001) đã nghiên cứu chỉ số SOD của 65 BN bệnh gan mạn ở Ai Cập, cho thấy chỉ số SOD ở nhóm BN xơ gan (1168,85 ± 190,12 u/ml) thấp hơn so với nhóm viêm gan (1634 ± 304,02 u/ml), chỉ số SOD ở nhóm BN xơ gan Child-Pugh C (562,95 ± 164,58 u/ml) thấp hơn so với nhóm BN xơ gan Child-Pugh B (816,25 ± 86,47 u/ml) và nhóm BN xơ gan Child-Pugh A (1168,85 ± 190 u/ml) [42]. Như vậy mức độ giảm chỉ số SOD phụ thuộc vào mức độ tổn thương tế bào gan, BN mắc viêm gan hay xơ gan và BN đang ở giai đoạn xơ gan còn bù hay mất bù.

Chúng tôi cũng không thấy có sự liên quan giữa chỉ số MDA trong máu với điểm Child-Pugh (bảng 3.36), khác với tác giả Moreno và cs (2016),

nghiên cứu đầu ấn sinh học phát hiện stress oxy hóa trên 57 BN mắc BGDR, kết quả chỉ số MDA ở nhóm BN mắc BGDR Child-Pugh A ($0,18 \pm 0,02$ nmol/mg), thấp hơn so với nhóm Child-Pugh B ($0,2 \pm 0,02$ nmol/mg), và nhóm Child-Pugh C ($0,3 \pm 0,1$ nmol/mg), với $p < 0,0001$ [93]. Chứng tỏ chỉ số MDA tăng lên có liên quan đến mức độ nặng của tổn thương gan.

Khi phân tích đơn lẻ từng chỉ số SOD, GPx và MDA trong máu với điểm Child-Pugh chúng tôi không thấy có mối liên quan, nhưng khi phân tích tổng trạng thái chống oxy hóa toàn phần – TAS trong máu lại thấy có sự liên quan với điểm Child-Pugh: Trung vị TAS trong máu của BN mắc BGDR ở nhóm Child-Pugh A (14,06 U/ml) cao hơn so với nhóm Child-Pugh B (12,70 U/ml) và nhóm Child-Pugh C (10,14 U/ml), với $p < 0,05$ (bảng 3.36). Chứng tỏ tổng trạng thái chống oxy hóa toàn phần trong máu sẽ giảm đi tương ứng với mức độ nặng của tổn thương gan. Đây là chỉ số để đánh giá tổng quát nhất về tình trạng hoạt động của hệ thống chống oxy hóa của cơ thể. Hệ thống chống oxy hoá có nhiều thành phần (có bản chất enzym như SOD, GPx... và bản chất không enzym như các vitamin có tác dụng chống oxy hóa) và sự thiếu hụt bất kỳ thành phần nào, đều có thể làm giảm tình trạng chống oxy hóa toàn phần của một cá thể. Có lẽ trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có chống oxy hóa có bản chất không enzym làm thay đổi TAS trong máu theo mức độ tổn thương gan. Trạng thái chống oxy hóa toàn phần – TAS trong máu có liên quan với điểm Child-Pugh. Mà điểm Child-Pugh dùng để tiên lượng BN xơ gan còn bù hay mất bù. Như vậy trên lâm sàng có thể thông qua chỉ số TAS để tiên lượng BN.

4.2.3. Mối tương quan giữa các chỉ số SOD, GPx, TAS và MDA trong máu nhóm bệnh.

Qua biểu đồ 3.6 SOD tương quan thuận mức độ vừa với GPx ($r = 0,365$, với $p < 0,001$). Chứng tỏ khi chỉ số SOD trong máu giảm (do SOD phải huy động nhiều để chuyển O_2^{\cdot} thành H_2O_2 dẫn đến SOD giảm), thì chỉ số GPx trong máu

cũng giảm theo (khi SOD được huy động nhiều thì H_2O_2 sẽ được sinh ra nhiều, mà chỉ số GPx phụ thuộc vào nồng độ H_2O_2 , khi nồng độ H_2O_2 cao thì chỉ số GPx giảm).

Biểu đồ 3.7 cho thấy chỉ số SOD trong máu tương quan thuận mức độ vừa với trạng thái chống oxy hóa toàn phần - TAS trong máu ($r = 0,445$ với $p < 0,0001$). Ở BN mắc BGDR, sự tác động của rượu và các sản phẩm chuyển hóa của nó sẽ tạo ra nhiều gốc tự do. Do một lượng lớn gốc tự do được tạo thành, cơ thể sẽ huy động toàn bộ hệ thống chống oxy hóa, bao gồm chống oxy hóa có bản chất enzym như SOD, GPx và chống oxy hóa không có bản chất enzym như Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E... để giảm gốc tự do, vì vậy tổng trạng thái chống oxy hóa toàn phần-TAS trong máu sẽ giảm.

Quan sát biểu đồ 3.9 cho thấy chỉ số GPx trong máu tương quan thuận mức độ vừa với chỉ số MDA trong máu ($r = 0,443$, với $p < 0,0001$). Biểu đồ 3.8 cho thấy kết quả là chỉ số SOD trong máu tương quan thuận mức độ vừa với chỉ số MDA trong máu ($r = 0,350$, với $p = 0,001$). Như vậy chỉ số SOD và GPx đều tương quan thuận mức độ vừa với chỉ số MDA. Chỉ số enzym chống oxy hóa SOD và GPx trong máu giảm tức là chất oxy hóa tăng lên, khi có sự mất cân bằng giữa chất oxy hóa và chống oxy hóa nghĩa là xuất hiện stress oxy hóa. MDA là dấu ấn sinh học phát hiện stress oxy hóa, đã tăng lên tương quan thuận với SOD và GPx.

Ở người lạm dụng rượu sự quá tải hệ thống enzym Cytochrom E1 đã tạo nên một lượng Acetaldehyt đáng kể trong gan, đây là chuỗi đầu tiên của việc tạo nên một lượng lớn các gốc tự do. Sự chống đỡ của tế bào gan với sự gia tăng quá mức các gốc tự do (stress oxy hóa) dẫn đến sự cạn kiệt của S Adenosyl Methionin, tiền chất của glutathion. Sự suy giảm và cạn kiệt chất chống oxy hóa quan trọng này là một trong những nguyên nhân gây những tổn thương nghiêm trọng của tế bào gan do rượu dẫn đến sự gia tăng chết theo chương trình cũng như kích thích tổ chức xơ phát triển. Do vậy glutathion là một cơ chất quan trọng trong điều trị BGDR. Sự biến đổi các chất chống oxy

hóa của nghiên cứu có ý nghĩa trên lâm sàng là: TAS càng giảm thì tiên lượng BN càng nặng. SOD giảm khi mức độ xơ hóa gan tăng lên. MDA càng tăng thì mức độ nhiễm mỡ gan càng tăng. Chỉ số GPx trong máu sẽ giảm đi khi mức độ tổn thương tế bào gan tăng lên.

Do chỉ số TAS, SOD, GPx, và MDA trong máu dao động rất lớn và phân bố không chuẩn nên chúng tôi dùng kiểm định Mann-Whitney so sánh trung vị của 2 nhóm độc lập và kiểm định Kruskal-Wallis khi so sánh trung vị của 3 nhóm độc lập. Tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy chưa có sự liên quan nhiều giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của BN mắc BGDR. Có lẽ do đối tượng, phạm vi, tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu còn bị hạn chế. Hơn nữa để quá trình sinh thiết gan không xảy ra tai biến gì sau thủ thuật, chúng tôi chỉ chọn những BN mắc BGDR giai đoạn còn bù. Nếu như đối tượng nghiên cứu là những BN mắc BGDR giai đoạn mất bù (được chẩn đoán phân loại bằng các kỹ thuật không xâm lấn), thì mối liên quan giữa chỉ số chống oxy hóa TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng có lẽ sẽ rõ ràng hơn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 83 BN mắc BGDR và 35 người nhóm chứng chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, và chỉ số TAS, SOD, GPx, MDA trong máu ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

- Tuổi trung bình mắc bệnh là $51,41 \pm 9,69$ năm, độ tuổi 40 – 49 chiếm 43,4 %.

- Triệu chứng lâm sàng thường gặp là: gan to (62,7%), vàng da (67,5%).

Trung bình AST là $160,38 \pm 92,44$ U/L. Trung bình ALT là $62,93 \pm 37,59$ U/L. Tỷ lệ AST/ALT trung bình là $2,99 \pm 2,01$.

- Kết quả mô bệnh học có gan nhiễm mỡ chiếm 92,8%, hay gặp là mức độ xơ hóa gan đáng kể (63,9%). BN có những đặc điểm mô bệnh học đặc trưng của BGDR như: thoái hóa dạng bọt do rượu (84,3%), ty thể khổng lồ (63,4%), thể Mallory (60,2%).

+ Trạng thái chống oxy hóa toàn phần-TAS trong máu ở nhóm bệnh ($12,89$ U/ml) thấp hơn so với nhóm chứng ($18,04$ U/ml), với $p < 0,001$.

+ Chỉ số chống oxy hóa SOD trong máu nhóm bệnh ($600,200$ ng/ml), thấp hơn so với nhóm chứng ($681,02$ ng/ml), với $p < 0,001$.

+ Chỉ số chống oxy hóa GPx trong máu ở nhóm bệnh ($231,45$ pg/ml) thấp hơn so với nhóm chứng ($236,05$ pg/ml), với $p < 0,05$.

+ Chỉ số MDA trong máu ở nhóm bệnh ($4,14$ mmol/l) cao hơn so với nhóm chứng ($3,2$ mmol/l), với $p < 0,05$.

2. Mối liên quan giữa chỉ số TAS, SOD, GPx và MDA trong máu với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu

- Trạng thái chống oxy hóa toàn phần trong máu có liên quan với điểm Child-Pugh: Trung vị TAS trong máu ở nhóm Child-Pugh A ($14,06$ U/ml) cao hơn so với nhóm Child-Pugh B ($12,70$ U/ml) và nhóm Child-Pugh C ($10,14$ U/ml), với $p < 0,05$.

- Chỉ số chống oxy hóa SOD trong máu có liên quan với mức độ xơ hóa gan: Trung vị SOD ở nhóm xơ hóa gan mức độ trung bình F2 (737,46 ng/ml) cao hơn so với nhóm xơ hóa gan mức độ nặng F3 (581,60 ng/ml) và xơ gan F4 (570,55 ng/ml), với $p < 0,05$.

- Chỉ số chống oxy hóa SOD trong máu có liên quan với thể Mallory: Trung vị chỉ số SOD trong máu ở nhóm có thể Mallory (557,45 ng/ml) thấp hơn so với nhóm không có thể Mallory (724,98 ng/ml), với $p < 0,05$.

- Chỉ số chống oxy hóa GPx trong máu giảm liên quan với mức độ tổn thương tế bào gan: trung vị GPx trong máu ở nhóm ALT tăng 2-5 lần (200,91 pg/ml) thấp hơn so với nhóm ALT < 2 lần (237,45 pg/ml), với $p < 0,05$.

- Có tăng mức peroxid hóa lipid ở những BN có giảm albumin máu: trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm giảm albumin (4,88 mmol/l) cao hơn so với nhóm không giảm albumin (3,81 mmol/l), với $p < 0,05$.

- Mức độ peroxid hóa lipid tăng lên có liên quan với gan nhiễm mỡ vùng quanh khoảng cửa và trung gian: trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm có gan nhiễm mỡ vùng 2 (4,55 mmol/l) và vùng 3 (4,54 mmol/l) cao hơn so với ở nhóm không có gan nhiễm mỡ vùng 2 (3,07 mmol/l) và vùng 3 (3,13 mmol/l), với $p < 0,05$.

- Mức độ peroxid hóa lipid tăng lên liên quan với mức độ gan nhiễm mỡ: trung vị chỉ số MDA trong máu ở nhóm gan nhiễm mỡ mức độ nặng (4,74 mmol/l) cao hơn so với nhóm gan nhiễm mỡ mức độ trung bình (4,26 mmol/l) và nhóm gan nhiễm mỡ mức độ nhẹ (3,07 mmol/l), với $p < 0,05$.

- GPx tương quan thuận mức độ vừa với MDA ($r = 0,443$, với $p < 0,0001$). SOD tương quan thuận mức độ vừa GPx ($r = 0,365$, với $p < 0,001$), SOD tương quan thuận mức độ vừa với TAS ($r = 0,445$ với $p < 0,0001$), SOD tương quan thuận mức độ vừa với MDA ($r = 0,350$, với $p = 0,001$).

KHUYẾN NGHỊ

1. Cần nghiên cứu sâu hơn về vai trò của các chỉ số chống oxy hóa trong máu ở BN mắc BGDR.
2. Nghiên cứu bổ sung các chất chống oxy hoá vào phác đồ điều trị BN mắc BGDR.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. **Lê Thị Thu Hiền, Nguyễn Quang Duật, Trịnh Xuân Tráng (2017).** “Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu”. *Tạp chí Y Học Việt Nam*, số 2, tháng 06/2017, tr 58-62

2. **Lê Thị Thu Hiền, Nguyễn Quang Duật, Trịnh Xuân Tráng (2017).** “Nghiên cứu hoạt độ enzym SOD, GPx, TAS và MDA ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu”. *Tạp chí Y Học Việt Nam*, số 2, tháng 06/2017, tr 111-113

3. **Lê Thị Thu Hiền, Nguyễn Quang Duật, Trịnh Xuân Tráng (2017).** “Mối liên quan giữa chỉ số SOD, GPx, TAS và MDA với một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu”. *Tạp chí Y học thực hành*, số 2, tháng 9/2017, tr 5-7

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. **Nguyễn Văn Bằng (2013)** "Nghiên cứu sự biến đổi một số chỉ số chống oxy hoá ở người tiếp xúc nghề nghiệp với chì vô cơ, tác dụng bảo vệ của sâm ngọc linh trên động vật thực nghiệm". *Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y, Hà Nội,*
2. **Vụ Khoa học và Đào tạo Bộ Y tế (2007)** "Xác định cỡ mẫu trong các nghiên cứu y tế". *Nhà xuất bản Y học,*
3. **Nguyễn Duy Cường (2014)** "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của xuất huyết tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan có nghiện rượu và không nghiện rượu". *Y học thực hành* 907 (3), tr. 59 - 62.
4. **Bùi Hữu Hoàng (2009)** "Xét nghiệm chức năng gan". *Triệu chứng học Nội khoa - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nhà xuất bản Y học,* tr. 147 - 155.
5. **Mai Văn Nam (2012)** "Giáo trình nguyên lý thống kê". *Nhà xuất bản văn hóa thông tin,* tr. 75 - 100.
6. **Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương (2005)** "Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng". *Tái bản lần thứ 12 có bổ sung. Nhà xuất bản Y học Hà Nội,* tr. 682 - 690.
7. **Nguyễn Thị Minh Hồng, Nguyễn Nhược Kim (2015)** "Đánh giá tác dụng của viên XG1 điều trị xơ gan do rượu giai đoạn Child - pugh B". *Tạp chí Nghiên cứu Y học,* 94 (2), tr. 110 - 118.
8. **Nguyễn Thế Phiệt (2016)** "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và biến đổi một số thông số cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan và xơ gan do rượu". <http://soyte.hatinh.gov.vn/read/de-tai-nghien-cuu-khoa-hoc/tintuc/>,
9. **Trần Thị Khánh Tường (2015)** "Nghiên cứu giá trị chẩn đoán xơ hóa gan bằng phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI ở các bệnh nhân viêm gan mạn". *Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế*
10. **Nguyễn Thị Song Thao (2008)** "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số xét nghiệm cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan có nghiện rượu". *Luận Văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội,*
11. **Nguyễn Bá Vượng (2011)** "Nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số chống oxy hóa ở công nhân tiếp xúc nghề nghiệp với trinitrotoluen trên động vật thực nghiệm và thăm dò tác dụng của Belaf". *Luận án Tiến sĩ y học, Học viện Quân y, Hà Nội,*

TIẾNG ANH

12. **Afroudakis A. P. (2000)** "Alcoholic liver disease. □ An overview". *Annals of Gastroenterology*, 13 (4), pp. 290-298.
13. **Ali S., Hussain S., Hair M., et al (2013)** "Comparison of Maddrey Discriminant Function, Child-Pugh Score and Glasgow Alcoholic Hepatitis Score in predicting 28-day mortality on admission in patients with acute hepatitis". *Ir J Med Sci*, 182 (1), pp . 63-68.
14. **Amini M., Runyon B. A. (2010)** "Alcoholic hepatitis: A clinician's guide to diagnosis and therapy". *World J Gastroenterol*, 16 (39), pp. 4905-4912.
15. **Anne E. D., John M. D. (2011)** "Alcoholic liver disease - Assessment and management". *Focus Current issues in alcohol. Australian Family Physician*, 40 (6), pp. 591 - 593.
16. **Arteel G., Marsano L., Mendez C., et al (2003)** "Advances in alcoholic liver disease". *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17 (4), pp. 625-647.
17. **Babor T. F., Biddle J. C. H., Saunders J. B., et al (2001)** "Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). Guidelines for Use in Primary Care - World Health Organization". *Second Edition*, pp. 2-32.
18. **Basra G., Basra S., Parupudi S. (2011)** "Symptoms and signs of acute alcoholic hepatitis". *World J Hepatol* 3(5), pp. 118-120.
19. **Basra S., Anand B. S. (2011)** "Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis ". *World J Hepatol*, 3 (5), pp. 108-113.
20. **Beier J. I., McClain C. J. (2013)** "Mechanisms and cell signaling in alcoholic liver disease". *Biol Chem*, 391 (11), pp. 1249-1264.
21. **Bhardwaj P., Madan K., Thareja S. (2008)** "Comparative redox status in alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease". *Hepatology International*, 2 (2), pp. 202-208.
22. **Bhatt S., Itagappa M., Sati B. (2016)** "Circadian Variation in Oxidative Stress Markers in Alcoholic Hepatitis Patients". *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci*, 5 (1), pp. 522-527.
23. **Birben E., Sahin U. M., Sackesen C., et al (2012)** "Oxidative Stress and Antioxidant Defense". *WAO Journal 2012*, 5, pp. 9-19.
24. **Blachier M., Leleu H., Radosavljevic P. M., et al (2013)** "The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data". *Journal of Hepatology*, 58 (3), pp. 593-608.
25. **Busch C. J. L, et al (2016)** "Biomarker for oxidative stress plays a major role in hepatic inflammation ". *Hepatology*, pp. 1-2.
26. **Kanel G. C. (2017)** "Differential Diagnoses of Alcoholic Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease". *Pathology of Liver Diseases*, Chapter 3, pp. 50-72.

27. **Cabezas J., Lucey M. R., Bataller R. (2016)** "Biomarkers for Monitoring Alcohol Use". *Clinical liver disease. An Official Learning Resource of AASLD*, 8 (3), pp. 59-63.
28. **Castele M. V. D., Zaman Z., Zeegers M. (2002)** "Blood antioxidant levels in patients with alcoholic liver disease correlate with the degree of liver impairment and are not specific to alcoholic liver injury itself". *Aliment Pharmacol Ther* 16, pp. 985-992.
29. **Celli R., Zhang X. (2014)** "Pathology of Alcoholic Liver Disease". *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2014, 2, pp. 103-109.
30. **Costa A. C., Ribeiro B., Costa E. (2007)** "Platelet indices in chronic alcoholic liver disease patients with thrombocytopenia". *Arq Gastroenterol*, 44 (3), pp. 201-204.
31. **Chen Y. L., Chen L. J., Bair M. J. (2011)** "Antioxidative status of patients with alcoholic liver disease in southeastern Taiwan". *World J Gastroenterol*, 17 (8), pp. 1063-1070.
32. **Dahiru D., Obidoa O. (2007)** "Pretreatment of albino rats with aqueous leaf extract of *Ziziphus mauritiana* protects against alcohol-induced liver damage". *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 6 (2), pp. 705-710.
33. **Dam M.K., Flensburg-Madsen T., Eliassen M, et al (2013)** "Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study". *Scand J Gastroenterol* 48 (5), pp. 585-591.
34. **Das S., Maras J. S., Hussain S. (2017)** "Hyperoxidized albumin modulates neutrophils to induce oxidative stress and inflammation in severe alcoholic hepatitis". *Hepatology*, 65 (2), pp. 631-646.
35. **Das S. K., Vasudevan D. M. (2005)** "Biochemical diagnosis of alcoholism". *Indian J Clin Biochem*, 20 (1), pp. 35-42.
36. **Deleuran T., Vilstrup H., Becker U., et al (2015)** "Epidemiology of Alcoholic Liver Disease in Denmark 2006–2011: A Population-Based Study". *Alcohol and Alcoholism*, 50 (3), pp. 352-357.
37. **Deshpande N., Kandi S., Kumar P. V. B., et al (2013)** "Effect of Alcohol Consumption on Oxidative Stress Markers and its Role in the Pathogenesis and Progression of Liver Cirrhosis". *American Journal of Medical and Biological Research*, 1 (4), pp. 99-102.
38. **Dey A., Cederbaum A. I. (2006)** "Alcohol and oxidative liver injury". *Hepatology*, 43 (2), pp. 63-74.
39. **Dhanda A. D., Lee R. W., Collins P. L., et al (2012)** "Molecular targets in the treatment of alcoholic hepatitis". *World J Gastro-enterol* 18 (39), pp. 5504-5513.

40. **Dominguez M., Rincón D., Abrales J. G. (2017)** "A New Scoring System for Prognostic Stratification of Patients With Alcoholic Hepatitis". *The American Journal of Gastroenterology*, 15 (1), pp. 5-12.
41. **Sary M. E. (2013)** "Biochemistry of Free Radicals and Oxidative Stress". *Science International*, 1 (5), pp. 111-117.
42. **El-Rahman T. E. S. A., Mohamed L. A., El-Aziz A. O. A., et al (2001)** "Level of superoxide dismutase enzyme in Egyptian patients with liver cirrhosis". *Master (Msc) Thesis, Cairo University, Giza, Egypt*,
43. **Esrefoglu M. (2012)** "Oxidative Stress and Benefits of Antioxidant Agents in Acute and Chronic Hepatitis". *Hepat Mon*, 12 (3), pp. 160-167.
44. **Federico A., Dallio M., Loguercio C. (2017)** "Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years". *Molecules*, 22 (191), pp. 2 - 16.
45. **Ferenci P. (2016)** "Silymarin in the Treatment of Liver Diseases: What Is the Clinical Evidence?". *Clinical Liver Disease*, 17 (1), pp. 8-10.
46. **Fogarasi E., Croitoru M. D., Fülöp I., et al (2016)** Malondialdehyde levels can be measured in serum and saliva by using a fast HPLC method with visible detection. 24 (3), pp. 319-326.
47. **Fryer E., Wang L. M., Verrill C., et al (2013)** "How often do our liver core biopsies reach current definitions of adequacy?". *J Clin Pathol* pp. 1-3.
48. **Fujii H., Kawada N. (2014)** "Fibrogenesis in alcoholic liver disease". *World J Gastroenterol* 20 (25), pp. 8048-8054.
49. **Ghany M. G., Strader D. B., Thomas D. L., et al (2009)** "American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update". *Hepatology*, 49 (1), pp. 1335-74.
50. **Goodman Z. D. (2007)** "Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases". *Journal of Hepatology* 47 (2007), pp. 598–607.
51. **Gupta S., Pandey R., Katyal R., et al (2005)** "Lipid peroxide levels and antioxidant status in alcoholic liver disease". *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 20 (1), pp. 67-71.
52. **Halliwell B., Gutteridge J. M. C. (2001)** "Antioxydant defences". *In: Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford University press, Third edition*, pp. 225-231.
53. **Hancox S. H., Smith B. C. (2013)** "Liver disease as a cause of thrombocytopenia". *Q J Med*, 106, pp. 425-431.
54. **Heuman D. M. (2016)** "Alcoholic Hepatitis". *Gastroenterology, eMedicine Specialties*, 102 (4), pp. 761-766.
55. **Huang A., Chang B., Sun Y., et al (2017)** "Disease spectrum of alcoholic liver disease in Beijing 302 Hospital from 2002 to 2013". 96 (7), pp. 1-5.

56. **Inokuchi S., Tsukamoto H., Khu E., et al (2011)** "Toll-like receptor 4 mediates alcohol-induced steatohepatitis through bone marrow-derived and endogenous liver cells in mice". *Alcohol Clin Exp Res*, 35 (8), pp. 1509-1518.
57. **Maher J. J. (2002)** "Alcoholic liver disease". *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*, pp. 372-377.
58. **Jackson P., Gleeson D. (2010)** "Alcoholic liver disease". *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 10 (3), pp. 67-71.
59. **Janani A. V., Surapaneni K. M. (2010)** "Antioxidant Vitamins And Enzymes Status In Patients With Alcoholic Liver Disease". *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 4(4), pp. 2742-2747.
60. **Ji C., Chan C., Kaplowitz N. (2006)** "Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model". *J Hepatol*, 45 (5), pp. 717-724.
61. **Jomova K., Valko M. (2011)** "Advances in metal- induced oxidative stress and human disease". *Toxicology* 283 pp. 65-87.
62. **Tajiri K., Shimizu Y. (2013)** "Liver physiology and liver diseases in the elderly". *World J. Gastroenterol*, 19 (46), pp. 8459–8467.
63. **Zetterman R. K. (2010)** "Alcoholic Liver Disease". *Medscape Gastroenterology*.<http://www.medscape.com/viewarticle>. Updated January 04, 2010,
64. **Kapoor A., Kraemer K. L., Smith K. J., et al (2009)** "Cost-effectiveness of screening for unhealthy alcohol use with % carbohydrate deficient transferrin: results from a literature-based decision analytic computer model ". *Alcohol Clin Exp Res* (33), pp. 1440-1449.
65. **Karamshi M. (2008)** "Performing a percutaneous liver biopsy in parenchymal liver diseases". *Br J Nurs*, 17 (12), pp. 746-52.
66. **Kasarala G., Tillman H. L. (2016)** "Standard Liver Tests". *Clinical liver disease*, 8 (1), pp. 13-18.
67. **Kasperczyk S., Birkner E., Kasperczyk A., et al (2004)** "Activity of superoxide dismutase and catalase in people protractedly exposed to lead compounds". *Ann Agric Environ Med*, 11, pp. 291-296.
68. **Kawaratani H, Tsujimoto T., Douhara A., et al (2013)** "Review Article. The Effect of Inflammatory Cytokines in Alcoholic Liver Disease". *Mediators of Inflammation*, pp. 1-5.
69. **Kennedy O. J., Roderick P., Buchanan R., et al (2016)** "Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis". *Aliment Pharmacol Ther*, 43, pp. 562-574.

70. **King M. W. (2017)** "Microsomal ethanol-oxidizing system - MEOS". <https://themedicalbiochemistrypage.org/ethanol-metabolism.php>. Update January 2017,
71. **Klaassen C. D., Reisman S. A. (2010)** "Nrf2 the rescue: effects of the antioxidative/electrophilic response on the liver". *Toxicol Appl Pharmacol*, 244, pp. 57-65.
72. **Kleiner D. E., Brunt E. M., Natta M. V., et al (2005)** "Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease". *Hepatology*, 41 (6), pp. 1313-1321.
73. **Kotoh K., Fukushima M., Horikawa Y, et al (2012)** "Serum albumin is present at higher levels in alcoholic liver cirrhosis as compared to HCV-related cirrhosis". *Exp Ther Med*, 3 (1), pp. 72-75.
74. **Kundu D., Roy A., Mandal T., et al (2012)** "Oxidative stress in alcoholic and viral hepatitis". *North American Journal of Medical Sciences* 4(9), pp. 412-415.
75. **Khan A. J., Choudhuri G., Husain Q., et al (2009)** "Polymorphism in glutathione-S-transferases: a risk factor in alcoholic liver cirrhosis". *Drug Alcohol Depend*, 101 (3), pp. 183-90.
76. **Lamle J., Marhenke S., Borlak J. (2008)** "Nuclear factor-eythroid 2-related factor 2 prevents alcohol-induced fulminant liver injury". *Gastroenterology*, 134, pp. 1159-68.
77. **Lee S. S., Byoun Y. S., Jeong S. H. (2012)** "Type and cause of liver disease in Korea: single-center experience, 2005-2010". *Clinical and Molecular Hepatology*, 18 (3), pp. 309-315.
78. **Li S., Tan H. Y., Wang N., et al (2015)** "The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases". *Int J Mol Sci*, 16 (11), pp. 26087-26124.
79. **Li Y., Xu S., Mihaylova M. M., et al (2011)** "AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice". *Metab Cell*, 13, pp. 376-388.
80. **Li Y. G., Ji D. F., Zhong S., et al (2010)** "Saponins from *Panax japonicus* Protect Against Alcohol-Induced Hepatic Injury in Mice by Up-regulating the Expression of GPX3, SOD1 and SOD3". *Alcohol and Alcoholism*, 45 (4), pp. 320-331.
81. **Liang R., Liu A., Perumpail R. B., et al (2015)** "Advances in alcoholic liver disease: An update on alcoholic hepatitis". *World J Gastroenterol*, 21 (42), pp. 11893-11903.
82. **European Association for the Study of Liver (2012)** "EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease". *J Hepatol*, (57), pp. 399 – 420.

83. **European Association for the Study of the Liver (2016)** "EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease". *Journal of Hepatology*, pp. 1-3.
84. **Maan R., Knecht R. J. D., Veldt B. J. (2015)** "Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies". *Drugs*, 75 (17), pp. 1981-1992.
85. **Maithreyi R., Janani A. V., Krishna R., et al (2010)** "Erythrocyte lipid peroxidation and antioxidants in chronic alcoholics with alcoholic liver disease ". *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 3(3), pp. 183-185.
86. **Mann R. E., Smart R. G., Govoni R. (2003)** "The Epidemiology of Alcoholic Liver Disease". *NIH*, 27 (3), pp. 209-218.
87. **Mantena S. K., King A. L., Andringa K. K., et al (2008)** "Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of alcohol and obesity induced fatty liver diseases". *Free Radic Biol Med*, 44 (7), pp. 1259-72.
88. **Mathurin P., Louvet A., Duhamel A., et al (2013)** "Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial". *JAMA*, 60 (2), pp. 1033-1041.
89. **Mehta P. (2016)** "Mechanisms of alcohol induced liver injury in rats and treatments". *Int.J.Adv.Res. Biol.Sci*, 3 (2), pp. 72- 84.
90. **Miller A. M., Wang H., Bertola A., et al (2011)** "Inflammation-associated IL-6/STAT3 activation ameliorates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in IL-10 deficient mice". *Hepatology*, 54 (3), pp. 846-856.
91. **Mirunalini S., Arulmozhi V., Arulmozhi T. (2010)** "Curative Effect of Garlic on Alcoholic Liver Diseased Patients". *Jordan Journal of Biological Sciences*, 3 (4), pp. 147-152.
92. **Mitchell O., Feldman D. M., Diakow M. (2016)** "The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease". *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, pp. 39-49.
93. **Moreno M. G., Oramas D. R., Avila Z. M., et al (2016)** "Behavior of Oxidative Stress Markers in Alcoholic Liver Cirrhosis Patients". *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, pp. 1-9.
94. **Nassir F., Ibdah J. A. (2014)** "Role of mitochondria in alcoholic liver disease". *World J Gastroenterol*, 20 (9), pp. 2136-2142.
95. **Naveau S., Raynard B., Ratzui V., et al (2005)** "Biomarkers for the Prediction of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Alcoholic Liver Disease". *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3, pp. 167-174.
96. **Niederau C. (2010)** "Alcoholic Hepatitis ". *Hepatology - 2nd edition*, chapter 28: pp. 467-509.

97. **Niederrau C. (2016)** "Alcoholic Hepatitis". *Hepatology - 6th edition*, pp. 653-671.
98. **Nyblom H., Berggren U., Balldin J., et al (2004)** "High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking". *Alcohol & Alcoholism*, 39 (4), pp. 336-339.
99. **O' Shea R. S., Dasarathy S., McCullough A. J. (2016)** "Alcoholic Liver Disease". *Am J Gastroenterol* 105, pp. 14-28.
100. **Niemelä O. (2016)** "Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders". *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13, pp. 2-19.
101. **O'Shea R. S., Dasarathy S., McCullough A. J. (2010)** "Alcoholic Liver Disease". *AASLD practice guidelines - Hepatology*, pp. 307-308.
102. **Orfanidis N. T. (2015)** "Alcoholic Liver Disease". *Merck manual Professional Version. American College of Gastroenterology's practice guidelines* pp. 1-3.
103. **Orman E. S., Odena G., Bataller R., et al (2013)** "Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy". *Gastroenterol Hepatol*, 28 (1), pp. 77-84.
104. **Pal P., Ray S. (2016)** "Alcoholic liver disease: A comprehensive review". *EMJ*, 1 (2), pp. 85-92.
105. **Popescu R., Verdes D., Filimon N., et al (2012)** "Endothelial Markers and Fibrosis in Alcoholic Hepatitis". *Trends in Alcoholic Liver Disease Research - Clinical and Scientific Aspects. Chapter 4: pp. 2-74*,
106. **Pourahmad M., Jahromi H. K., Jahromi Z. K. (2015)** "Protective Effect of Salep on Liver". *Hepat Mon*, 15 (4), pp. 1-4.
107. **Pujar S., Kashinakunti S. V., Kallaganad G. S., et al (2010)** "Evaluation of deritis in alcoholic and non-alcoholic liver diseases - A case control study". *Journal of clinical and diagnostic research*, 4, pp. 2463-2466.
108. **Pujar S., Kashinakunti S.V., Gurupadappa K., et al (2011)** "Serum MDA, Antioxidant Vitamins and Erythrocytic Antioxidant Enzymes in Chronic Alcoholic Liver Disease – A Case Control Study". *Al Ameen J Med Sci*, 4 (4), pp. 315-322.
109. **Morgan T. R. (2007)** "Management of Alcoholic Hepatitis. Advances in hepatology.". *Gastroenterology & Hepatology* 3(2), pp. 97-98
110. **Rehm J., Samokhvalov A. V., Shield K. D. (2013)** "Global burden of alcoholic liver diseases". *J Hepatol* 59, pp. 160-168.
111. **Sami A. G, Ahmad H. A (2014)** "Prediction of fibrosis in hepatitis C patients: assessment using hydroxyproline and oxidative stress biomarkers". *Virus Dis.*, 25 (1), pp. 91-100.

112. **Sandahl T. D., Jepsen P., Thomsen K. (2011)** "Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study". *J Hepatol*, 54 (4), pp. 760-764.
113. **Sevastianos V. A., Dourakis S. P. (2016)** "Alcoholic Liver Disease: A Clinical Review". *J Nutr Food Sci*, 6 (3), pp. 1 -10.
114. **Shah V. H. (2010)** "Alcoholic liver disease: the buzz may be gone, but the hangover remains". *Hepatology* 51, pp. 1483-1484.
115. **Shen Z., Ajmo J. M., Rogers C. Q., et al (2009)** "Role of SIRT1 in regulation of LPS- or two ethanol metabolites-induced TNF-alpha production in cultured macrophage cell lines". *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 296 (5), pp. 1047-1053.
116. **Sherlock S., Dooley J. (2002)** "Alcohol and the liver". *Disease of liver and biliary tract. 12 th Edition: pp. 507-519,*
117. **Shimizu I., Kamochi M., Yoshikawa H., et al (2012)** "Gender Difference in Alcoholic Liver Disease". *Trends in Alcoholic Liver Disease Research - Clinical and Scientific Aspects. InTechOpen*, pp. 2-40.
118. **Shinde A., Ganu J., Naik P., et al (2012)** "Oxidative stress and antioxidative status in patients with alcoholic liver disease". *Biomedical Research*, 23 (1), pp. 105-108.
119. **Sid B., Verrax J., Calderon P.B. (2013)** "Role of oxidative stress in the pathogenesis of alcohol-induced liver disease ". *Free Radical Research*, 47 (11), pp. 894 - 904.
120. **Singal A. K., Anand B. S. (2013)** "Recent trends in the epidemiology of alcoholic liver disease". *Clinical Liver Disease*, 2, pp. 53-56.
121. **Singh D. K., Rastogi A., Sakhuja P., et al (2010)** "Comparison of clinical, biochemical and histological features of alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic steatohepatitis in Asian Indian patients". *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 53 (3), pp. 408-413.
122. **Singh M., Gupta S., Singhal U., et al (2013)** "Evaluation of the Oxidative Stress in Chronic Alcoholics ". *JCDR*, 7 (8), pp. 1568-1571.
123. **Stickel F., Datz C., Hampe J. (2017)** "Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016". *Gut and Liver*, 11 (2), pp. 173-188.
124. **Stickel F., Moreno C., Hampe J., et al (2017)** "The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease". *J Hepatol* 66, pp. 195-211.
125. **Streba L. A. M., Vere C. C., Streba C. T., et al (2014)** "Focus on alcoholic liver disease: From nosography to treatment". *World J Gastroenterol*, 20 (25), pp. 8040-8047.

126. **Subhani T. F., Nasar M. A., Jarrari A., et al (2009)** "5'-nucleotidase, oxidative stress and antioxidant status in alcohol consumers and cirrhotic patients". *Biochemia Medica* 19 (3), pp. 277-86.
127. **Suk K. T., Kim M. Y., Baik S. K. (2014)** "Alcoholic liver disease: Treatment". *World J Gastroenterol*, 20 (36), pp. 12934-12944.
128. **Szabo G., Petrasek J. (2015)** "Inflammasome activation and function in liver disease". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12, pp. 387-400.
129. **Torok N. J. (2015)** "Update on Alcoholic Hepatitis ". *Biomolecules* 5, pp. 2978-2986.
130. **Torruellas C., French S W., Medici V. (2014)** "Diagnosis of alcoholic liver disease". *World J Gastroenterol* 20 (33), pp. 11684-11699.
131. **Theise N. D. (2013)** "Histopathology of Alcoholic Liver Disease". *Clinical Liver Disease*, 2 (2), pp. 64-67.
132. **Thursz M. R., Richardson P., Allison M., et al (2015)** "Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis". *The new england journal of medicine*, pp. 1619-1628.
133. **Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., et al (2014)** "Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL". *The American Association for the Study of Liver Diseases*, pp. 3-67.
134. **Wang J., Li P., Jiang Z, et al (2016)** "Diagnostic value of alcoholic liver disease (ALD)/nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) index combined with γ -glutamyl transferase in differentiating ALD and NAFLD". *The Korean Journal of Internal Medicine*, 31 (3), pp. 479-487.
135. **Wiegand J., Berg T. (2013)** "The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis". *Dtsch Arztebl Int* 110, pp. 85-91.
136. **Zhou T., Yu-Jie Zhang Y. J., Dong-Ping Xu D. P., et al (2017)** "Protective Effects of Lemon Juice on Alcohol-Induced Liver Injury in Mice". *BioMed Research International*, pp. 2-8.
137. **Zhu H., Jia Z., Misra B. R. (2008)** "Nuclear factor E2-related factor 2-dependent myocardial cytoprotection against oxidative and electrophilic stress". *Cardiovasc Toxicol*, 8 (2), pp. 71-85.
138. **Zore J. N., Lokapure S., Dhume C. Y., et al (2014)** "Antioxidant status and zinc levels in alcoholic liver disease". *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 5 (3), pp. 393-399.
139. **Wang J. W., Yichen X, Hu P. Y., et al (2016)** "Effects of *Linderae radix* extracts on a rat model of alcoholic liver injury". *Experimental and therapeutic medicine*, 11 (6), pp. 2185-2192.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1

BỘ CÂU HỎI ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG RƯỢU CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI (BỘ CÂU HỎI AUDIT - WHO)

Trả lời từng câu hỏi bằng cách chọn một trong các đáp án, các lựa chọn trả lời đầu tiên được 0 điểm, thứ 2 được 1 điểm, thứ 3 được 2 điểm, thứ tư được 3 điểm và lựa chọn cuối cùng được 4 điểm.

Nam giới tuổi dưới 60 có điểm từ 8 trở lên được xem là có sử dụng rượu. Nữ giới, nam giới trên 60 tuổi và trẻ tuổi thành niên có điểm từ 4 trở lên được xem là có sử dụng rượu.

Q1. Bao lâu anh lại uống rượu một lần

1. Không bao giờ
2. Hàng tháng hoặc ít hơn
3. 2 – 4 lần/tháng
4. 2 – 3 lần/tuần
5. Hơn 4 lần/tuần

Q2. Trung bình một ngày anh uống bao nhiêu chén rượu

1. 1 hoặc 2
2. 3 hoặc 4
3. 5 hoặc 6

4. 7 tới 9

5. 10 hoặc hơn

Q3. Bao lâu anh mới uống hơn 6 chén trong 1 lần

1. Không bao giờ

2. Chưa đến 1 tháng/lần

3. Hàng tháng

4. Hàng tuần

5. Hàng ngày hoặc gần như hàng ngày

Q4. Năm ngoài sau khi bắt đầu uống rượu, bao lâu anh lại thấy mình không thể ngừng uống

1. Không bao giờ

2. Chưa đến 1 tháng/lần

3. Hàng tháng

4. Hàng tuần

5. Hàng tháng hoặc gần như hàng ngày

Q5. Năm ngoài bao lâu anh lại không thể làm những điều mình kỳ vọng do anh uống rượu

1. Không bao giờ

2. Chưa đến 1 tháng/lần

3. Hàng tháng

4. Hàng tuần

5. Hàng tháng hoặc gần như hàng ngày

Q6. Năm ngoái bao lâu anh lại cần uống một chén rượu để khởi động sau một thời gian uống rượu nhiều

1. Không bao giờ

2. Chưa đến 1 tháng/lần

3. Hàng tháng

4. Hàng tuần

5. Hàng tháng hoặc gần như hàng ngày

Q7. Năm ngoái bao lâu anh lại cảm thấy tội lỗi hoặc hối hận vì đã uống rượu

1. Không bao giờ

2. Chưa đến 1 tháng/lần

3. Hàng tháng

4. Hàng tuần

5. Hàng tháng hoặc gần như hàng ngày

Q8. Năm ngoái bao lâu anh lại không thể nhớ chuyện gì đó xảy ra vào tối hôm trước do anh đã uống rượu

1. Không bao giờ
2. Chưa đến 1 tháng/lần
3. Hàng tháng
4. Hàng tuần
5. Hàng tháng hoặc gần như hàng ngày

Q9. Anh hoặc người khác đã bị thương do uống rượu chưa

1. Không
2. Có, nhưng không phải năm ngoái (2 điểm)
3. Có, trong năm ngoái (4 điểm)

Q10. Có người họ hàng, bạn bè, bác sỹ hoặc nhân viên y tế nào quan tâm tới việc anh uống rượu hoặc gợi ý anh uống bớt rượu không

1. Không (0 điểm)
2. Có, nhưng không phải năm ngoái (2 điểm)
3. Có, trong năm ngoái (4 điểm)

Số điểm AUDIT của anh là

Phụ lục 2

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

BỆNH VIỆN.....

Khoa:

Mã số phiếu:

Mã bệnh nhân:

Số vào viện:

1. Hành chính:

Họ và tên:

Tuổi:

Giới: 1. Nam 2. Nữ

Địa chỉ:

Số ĐT:

Ngày vào viện:...../...../201...

Ngày ra viện:...../...../201...

Chẩn đoán lúc vào:

2. Điểm số AUDIT:

3. Tiền sử:

- Viêm gan virus: 1.Có 2.Không

Nếu có: Thời gian.....

- Xơ gan: 1.Có 2.Không

Nếu có: Thời gian.....

- Tiền sử dùng thuốc: 1.Có 2.Không

Nếu có: Thời gian.....

- Tiền sử mắc bệnh mạn tính: 1.Có 2.Không

Nếu có: Thời gian.....

- Tiền sử mắc bệnh tự miễn: 1.Có 2.Không

Nếu có: Thời gian.....

- Tiền sử dùng thuốc chống đông: 1.Có 2.Không

Nếu có: Thời gian.....

- Đã từng sinh thiết gan: 1.Có 2. Không

Nếu có, số lần:.....Kết quả

- Đã từng xuất huyết do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản: 1.Có 2.Không

Nếu có, số lần...

- Tiền sử uống rượu: 1.Có 2.Không

Nếu có số ml/ngày ?.....Thời gian bao nhiêu năm?.....

- Ngừng uống rượu:

- Tiền sử hút thuốc lá: 1.Có 2.Không

4. Triệu chứng lâm sàng:

4.1. Cơ năng

1. Đau hạ sườn phải: 1. Có 2. Không

2. Mệt mỏi: 1. Có 2. Không

3. Nôn ra máu: 1. Có 2. Không

4. Rối loạn tiêu hóa: 1. Có 2. Không

5. Chán ăn: 1. Có 2. Không

6. Chậm tiêu: 1. Có 2. Không

7. Phân đen: 1. Có 2. Không

8. Tiêu sẫm màu: 1. Có 2. Không

9. Triệu chứng khác:

4.2.Toàn thân

- Tinh thần : 1. Tỉnh 2. Lơ mơ 3. Hôn mê

- Hội chứng não gan: 1. Có 2. Không

- Hội chứng cai: 1. Có 2. Không

- Thể trạng: 1. Trung bình 2. Gầy 3. Béo

- Sốt: 1. Có 2. Không

- Gầy sút: 1. Có 2. Không

- Sao mạch: 1. Có 2. Không

- Lòng bàn tay son: 1. Có 2. Không

- Da xạm: 1. Có 2. Không

- Xuất huyết dưới da: 1. Có 2. Không

- Vàng da: 1. Có 2. Không

- Phù: 1. Có 2. Không

- Tuần hoàn bàng hệ: 1. Có 2. Không

- Xuất huyết tiêu hóa do vỡ tĩnh mạch thực quản: 1. Không 2. Nhẹ 3. Trung bình 4. Nặng

4.3. Thực thể:

- Gan to: 1. Có 2. Không

Nếu to: dưới bờ sườn phải.....cm, dưới mũi ức:.....cm. Mật độ: 1. Mềm 2. Chắc

- Lách to: 1. Có (độ...) 2. Không

- Cổ trướng: 1. Có 2. Không

5. Xét nghiệm máu:

Chỉ tiêu	Kết quả XN	Chỉ tiêu	Kết quả XN
Hồng cầu (G/L)		Albumin (g/l)	
Bạch cầu (T/L)		Cholesterol (mmol/l)	
Tiểu cầu (G/L)		Triglycerid (mmol/l)	
Hb (g/l)		ALT (U/L)	
MCV (fl)		AST (U/L)	
PT (%)		GGT (U/L)	
Creatinin máu ($\mu\text{mol/l}$)		SOD (ng/ml)	
BilirubinTP ($\mu\text{mol/l}$)		GPx (pg/ml)	
Glucose (mmol/l)		TAS (U/ml)	
NH ₃ ($\mu\text{mol/l}$)		MDA (mmol/ml)	

HBsAg (test nhanh):

Anti HCV (test nhanh):

Anti HIV (test nhanh):

α -FP:

6. Kết quả siêu âm gan:

- Kích thước gan: 1.To 2.Bình thường 3.Nhỏ
- Nhu mô gan: 1.Đều 2.Không đều: 3.Tăng âm 4.Thô
- Tĩnh mạch cửa: 1.Bình thường 2.Không bình thường
(...cm)
- Ống mật chủ: 1.Bình thường 2.Không bình thường (...cm)
- Lách: 1.Bé 2.Bình thường 3.To (...cm)

Kết luận:

7. Kết quả soi dạ dày:

8. Kết quả xét nghiệm sinh thiết gan:

- Ngày sinh thiết: Số tiêu bản:
- Số mảnh sinh thiết: Chiều dài mảnh sinh thiết: Số khoảng cửa:

- | | | | |
|----------------------------------|-------------|--------------|------------|
| 1. Nhiễm mỡ tế bào gan: | 1. Có | 2. Không | |
| Hình thái nhiễm mỡ: | 1. Giọt lớn | 2. Giọt nhỏ | 3. Hỗn hợp |
| Mức độ nhiễm mỡ: | 1. < 33% | 2. 34% - 66% | 3. > 67% |
| Vùng nhiễm mỡ: | 1. Vùng 1 | 2. Vùng 2 | 3. Vùng 3 |
| 2. U hạt mỡ (lipogranuloma): | 1. Có | 2. Không | |
| 3. Thoái hóa dạng bọt do rượu: | 1. Có | 2. Không | |
| 4. Nhiễm sắc tố (hemosiderosis): | 1. Có | 2. Không | |

8. Giai đoạn xơ hóa theo hệ thống điểm Metavir:

F0: không có xơ hóa gan ()

F1: xơ hóa quanh xoang (có hoặc không kèm xơ hóa quanh tế bào) ()

F2: xơ hóa khoảng cửa, rất ít các dải xơ ()

F3: xơ hóa khoảng cửa và quanh khoảng cửa, kèm nhiều các dải xơ ()

F4: xơ gan ()

NGƯỜI THU THẬP SỐ LIỆU