

Trên đây là kết quả nghiên cứu được thực hiện trên nhóm bệnh nhân đang điều trị nghiện các chất dạng thuốc phiện bằng thuốc thay thế tại 3 tỉnh Điện Biên, Sơn La, Lai Châu. Chúng tôi nhận thấy vẫn còn một số hạn chế nhất định. Bao gồm việc lựa chọn đối tượng nghiên cứu có chủ đích, các thông tin thu được thông qua việc phỏng vấn trực tiếp vì vậy bệnh nhân phải nhớ lại tiền sử sử dụng chất,... Chính vì vậy có thể dẫn đến sai số chọn hoặc sai số do việc nhớ lại thông tin. Mặc dù các phương pháp làm giảm sai số đã được thực hiện tuy nhiên đặc điểm các đối tượng vẫn chưa thể hoàn toàn đại diện được cho các bệnh nhân nghiện chất tại các địa phương nghiên cứu.

## V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân tham gia điều trị nghiện các chất dạng thuốc phiện bằng thuốc thay thế năm 2019 tại 3 tỉnh miền núi phía bắc chủ yếu là nam giới trong độ tuổi lao động. Phần lớn là người dân tộc thiểu số. Khoảng 1 phần 4 số bệnh nhân chưa từng được đến trường hoặc không biết chữ. Chủ yếu các đối tượng sử dụng các chất gây nghiện dạng thuốc phiện như heroin hoặc thuốc phiện. Số đối tượng sử dụng qua nhiều loại chất trong quá khứ đạt tỷ lệ gần 30%. Bệnh nhân sử dụng heroin có tuổi sử dụng lần đầu trung bình là 26.21 tuổi cho cả 2 nhóm điều trị. Đường dùng chủ yếu là hút và tiêm truyền tĩnh mạch. Số bệnh nhân nhiễm HIV ở hai nhóm là 26, trong đó 9 người ở nhóm methadone, 17 người ở nhóm buprenorphine. Thông qua phỏng

vấn trực tiếp các bệnh nhân tham gia điều trị, nhóm nghiên cứu đã đưa ra được một số đặc điểm của đối tượng, qua đó giúp cho những cán bộ thực hiện công tác điều trị có thể hiểu được người bệnh, giữ an toàn cho bản thân cũng như góp phần tăng cường hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2019)**, Báo cáo Tổng kết, đánh giá 10 năm triển khai Chương trình điều trị thay thế nghiện các chất dạng thuốc phiện bằng thuốc Methadone, Hà Nội.
2. **Bộ Y tế (2018)**, Hướng dẫn: Điều trị nghiện các chất dạng thuốc phiện bằng thuốc Buprenorphine, Hà Nội.
3. **Nguyễn Thị Minh Tâm** Một số đặc điểm xã hội và sử dụng ma túy của bệnh nhân mới điều trị methadone tại Điện Biên, Lai Châu và Yên Bái năm 2014, Tạp chí Y học dự phòng.
4. **Trung H.Q., Bộ Đ.T., Ngọc N.X. và cộng sự. (2015)**. Kết quả chương trình điều trị nghiện các chất dạng thuốc phiện bằng thuốc methadone tại tỉnh Phú Thọ năm 2015. 12.
5. **Hser Y.-I., Saxon A.J., Huang D. và cộng sự. (2014)**. Treatment retention among patients randomized to buprenorphine/naloxone compared to methadone in a multi-site trial. *Addiction*, **109**(1), 79–87.
6. **Vuong T., Shanahan M., Nguyen N. và cộng sự. (2016)**. Cost-effectiveness of center-based compulsory rehabilitation compared to community-based voluntary methadone maintenance treatment in Hai Phong City, Vietnam. *Drug Alcohol Depend*, **168**, 147–155.
7. **Bộ Y tế (2020)**, Báo cáo: Kết quả công tác phòng, chống HIV/AIDS năm 2019 và nhiệm vụ trọng tâm năm 2020, .

## ÁP DỤNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ GEN PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN ĐIỂM GEN CYP21A2 GÂY BỆNH TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH THỂ THIỂU 21-HYDROXYLASE

Trần Văn Khánh\*, Trần Huy Thịnh\*,  
Ngô Thị Thu Hương\*, Vũ Chí Dũng\*\*,\*\*

### TÓM TẮT

Tăng sản thượng thận bẩm sinh (TSTTBS) do thiếu hụt enzym 21-hydroxylase là bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường gây nên do đột biến gen CYP21A2.

\*Trường Đại học Y Hà Nội;

\*\*Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Chí Dũng

Email: dungvu@nch.org.vn

Ngày nhận bài: 11.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 17.3.2021

Ngày duyệt bài: 29.3.2021

Các dạng đột biến gen CYP21A2 bao gồm đột biến điểm và đột biến xóa đoạn, trong đó đột biến điểm chiếm tỉ lệ cao hơn, chiếm khoảng 60%. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: xác định đột biến điểm trên bệnh nhân tăng sản thượng thận bẩm sinh thể thiếu hụt enzym 21- hydroxylase bằng kỹ thuật giải trình tự gen. 50 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh thể thiếu hụt enzym 21- hydroxylase; kỹ thuật giải trình tự gen được áp dụng để xác định đột biến. Kết quả phát hiện 32/50 (64%) bệnh nhân có đột biến điểm gen CYP21A2. Trong số các bệnh nhân phát hiện được đột biến, 53% đột biến được phát hiện trên bệnh nhân

thể bệnh mất muối, 38% trên các bệnh nhân thể nam hóa đơn thuần và 9% trên các bệnh nhân thể không cổ điển. Đột biến đồng hợp tử chiếm 62,5%, đột biến dị hợp tử chiếm 37,5%. Nghiên cứu phát hiện được 7 kiểu gen trong đó kiểu gen có tỉ lệ cao nhất là I2g/I2g (31,3%), đứng thứ hai là I2g/p.I172N (18,7%), các kiểu gen còn lại chiếm tỉ lệ từ 3,1-15,6%.

**Từ khóa:** TSTTBS, đột biến điểm gen CYP21A2, giải trình tự gen

## SUMMARY

### IDENTIFICATION OF POINT MUTATION IN THE CYP21A2 GENE IN CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA USING SEQUENCING METHOD

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to deficiency of the enzyme 21-hydroxylase is an autosomal recessive disorder commonly caused by mutations in the CYP21A2 gene. Point mutation is the most common mutation in CAH (about 60%) and identifying point mutation requires the use of gene sequencing. The study was conducted with the aim of identifying point mutations in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency using sequencing method. METHODS: 50 patients were diagnosed with 21-hydroxylase-deficient hypercholesterolemia was analyzed by gene sequencing. **Results:** 32/50 point mutation (64%) of patients, including 62.5% homozygous mutation and 37.5% heterozygous. Salt wasting accounted for 53% of patients, simple virilizing accounted for 38% and non-classical accounted for 9%. The most common genotypes were I2g/I2g (31.3%), I2g/p.I172N (18.7%), remaining genotypes are ranging from 3.1-15.6%.

**Keywords:** Congenital Adrenal Hyperplasia, CYP21A2 point mutation, gene sequencing

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sản thượng thận bẩm sinh (TSTTBS) thể thiếu 21-hydroxylase xảy ra do khiếm khuyết một phần hoặc hoàn toàn của enzym 21-hydroxylase tham gia tổng hợp cortisol từ cholesterol ở tuyến thượng thận. Mức độ nặng của các triệu chứng lâm sàng khác nhau và phụ thuộc vào hoạt độ 21-OH [1], [2]. Mặc dù gianh giới khác nhau về biểu hiện kiểu hình đôi khi khó phân biệt nhưng kiểu hình lâm sàng được chia ra thành thể cổ điển hay thể nặng và thể không cổ điển hay thể nhẹ của bệnh. Thể cổ điển được chia thành thể cổ điển mất muối (MM) (salt wasting - SW) và nam hóa đơn thuần (NHĐT) (simple virilizing - SV) phản ánh mức độ thiếu hụt aldosterone [3], [4]. Thể cổ điển mất muối chiếm 75% các ca mắc thể cổ điển. Thiếu hụt hoàn toàn hoạt độ enzym gây nguy hiểm đến tính mạng và tử vong do mất nước, hạ natri máu (thể mất muối).

Enzym 21-Hydroxylase được mã hóa bởi gen CYP21A2, hoạt độ enzym của bệnh nhân phụ thuộc vào kiểu đột biến khác nhau. Giải trình tự

gen là kỹ thuật thường quy để xác định đột biến điểm trên gen CYP1A2 ở bệnh nhân TSTTBS. Việc xác định đột biến có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán xác định bệnh bệnh, đặc biệt với những trường hợp không điển hình. Kết quả đột biến gen sẽ giúp phát hiện người lành mang gen bệnh, chẩn đoán trước sinh cho các thành viên gia đình để tư vấn di truyền giúp ngăn ngừa và làm giảm tỷ lệ mắc bệnh. Do vậy, đề tài được thực hiện với mục tiêu: *Xác định đột biến điểm gen CYP21A2 trên bệnh TSTTBS thể thiếu hụt enzym 21-hydroxylase bằng kỹ thuật giải trình tự gen.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng.** 50 bệnh nhân TSTTBS thể thiếu enzym 21-hydroxylase được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương. Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Nhi Trung ương và Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội trong khoảng thời gian từ 1/2017-6/2020.

### 2. Phương pháp

**2.1. Kỹ thuật tách chiết DNA.** DNA được tách chiết từ bạch cầu máu ngoại vi theo quy trình phenol/chloroform. Tất cả các mẫu DNA sẽ được tiến hành đo nồng độ và độ tinh sạch, chỉ có mẫu DNA đạt giá trị  $\geq 1,8$  mới đạt yêu cầu về tinh sạch và được sử dụng để phân tích.

**2.2 Kỹ thuật giải trình tự gen.** Toàn bộ chiều dài gen CYP21A2 được khuếch đại bằng phản ứng PCR với các cặp mồi đặc hiệu.

- Thành phần phản ứng: thể tích 20  $\mu$ l gồm: 100 - 150 ng DNA, 5 pmol primer, 200  $\mu$ mol/l dNTP, 2 đơn vị enzym Taq polymerase và 2  $\mu$ l GeneAmp 10 x buffer.

- Chu trình nhiệt: 94°C/5phút, [94°C/1phút, 60°C/1phút, 72°C/1phút] x 35 chu kỳ, 72°C/2phút, giữ ở 15°C. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1%, 90V trong 30 phút.

- Sản phẩm PCR sau khi điện di trên gel agarose được tinh sạch bằng Gel purification Kit trước khi tiến hành giải trình tự gen. Để giải trình tự được toàn bộ gen CYP21A2, sử dụng các mồi như đã mô tả ở bảng 2.1. Quy trình được thực hiện theo phương pháp BigDye terminator sequencing (Applied Biosystems, Foster city, USA).

Kết quả giải trình tự gen được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench. Mẫu DNA của bệnh nhân được so sánh với mẫu DNA đối chứng và trình tự của CYP21A2 trên GeneBank (Accession number NM\_0005002).

**3. Đạo đức nghiên cứu trong Y học.** Nghiên cứu tuân thủ tuyệt đối các quy định về

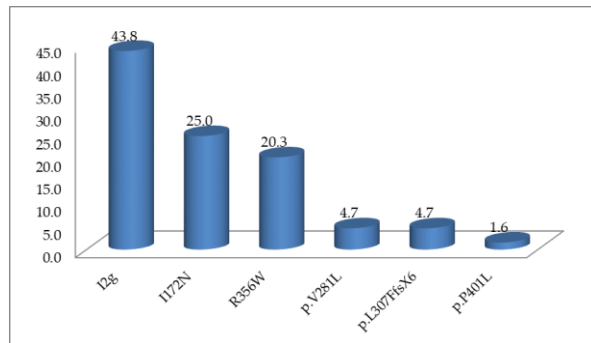
đạo đức trong nghiên cứu y sinh. Bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Bệnh nhân hoàn toàn có quyền rút lui khỏi nghiên cứu khi không đồng ý tiếp tục tham gia vào nghiên cứu. Bệnh nhân sẽ được thông báo về kết quả xét nghiệm gen để giúp cho các bác sỹ tư vấn di truyền hoặc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp. Các thông tin cá nhân sẽ được đảm bảo bí mật.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Trong nghiên cứu này, đã phát hiện 32/50 (64%) bệnh nhân có đột biến điểm gen

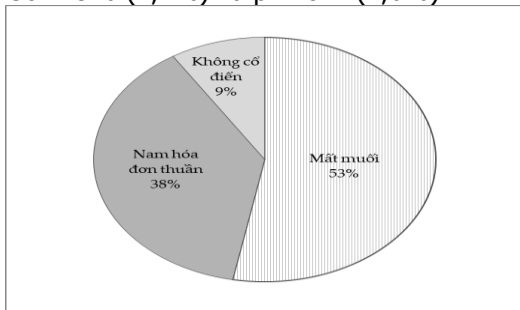
**Bảng 1. Kết quả phát hiện đột biến điểm gen CYP21A2 của bệnh nhân**

Số TT	Kiểu gen	Thể bệnh	Dạng đột biến	Số ca bệnh(n)	Tỷ lệ %
1	I2g/I2g	Mất muối	Homozygous	10	31,3
2	I2g/p.I172N	Nam hóa đơn thuần	Heterozygous	6	18,7
3	I2g/p.R356W	Mất muối	Heterozygous	2	6,3
4	p.I172N/p.I172N	Nam hóa đơn thuần	Homozygous	5	15,6
5	p.V281L/ p.L307FfsX6	Không cổ điển	Heterozygous	3	9,4
6	p.R356W/p.R356W	Mất muối	Homozygous	5	15,6
7	p.R356W/p.P401L	Nam hóa đơn thuần	Heterozygous	1	3,1
<b>Tổng cộng</b>				<b>32</b>	<b>100%</b>



**Hình 1: Tỷ lệ các allele đột biến**

Hình 1 mô tả tỷ lệ các allele đột biến trong đó allele có tỷ lệ cao nhất là I2g (43,8%), tiếp đến là I172N (25%), các allele đột biến khác có tỷ lệ thấp hơn là R356W (20,3%), p.V281L (4,7%), p.L307FfsX6 (4,7%) và p.P401L (1,6%).



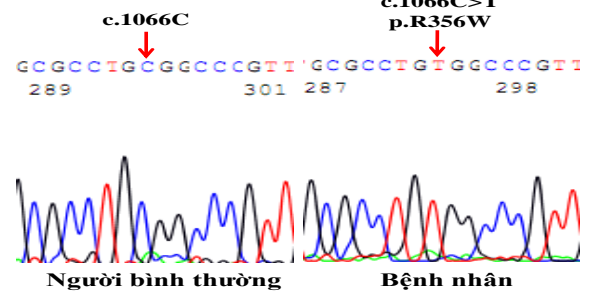
**Hình 2: Tỷ lệ các thể bệnh**

Trong số các bệnh nhân phát hiện được đột biến, 53% đột biến được phát hiện trên bệnh

CYP21A2. Đột biến đồng hợp tử chiếm 62,5% và dị hợp tử chiếm 37,5%. Nghiên cứu phát hiện được 7 kiểu gen trong đó kiểu gen có tỷ lệ cao nhất là I2g/I2g (31,3%), đứng thứ hai là I2g/p.I172N (18,7%), các kiểu gen còn lại chiếm tỷ lệ từ 3,1-15,6% (Bảng 1).

Các kiểu gen gây thể bệnh mất muối là I2g/I2g, I2g/p.R356W, p.R356W/p.R356W. Kiểu gen gây thể nam hóa đơn thuần là I2g/p.I172N, p.I172N/p.I172N và p.R356W/p.401L. Kiểu gen p.V281L/p.L307FfsX6 gây thể bệnh không điển hình.

nhân thể bệnh mất muối, 38% trên các bệnh nhân thể nam hóa đơn thuần chiếm và 9% trên các bệnh nhân thể không cổ điển (Hình 2).



**Hình 3: Kết quả giải trình tự gen CYP21A2 - Hình ảnh đột biến đồng hợp tử p.R356W**

Kết quả giải trình tự của bệnh nhân trong hình 3 cho thấy bệnh nhân có đột biến thay thế nucleotide T thành C ở vị trí 1066 trên trình tự c.DNA. Đột biến này làm thay đổi bộ ba mã hóa ở vị trí 356 từ CGG (Arginine- R) thành TGG (Tryptophan- W).

**IV. BÀN LUẬN**

Trong nghiên cứu này, 50 bệnh nhân TSTTBS thiếu 21-OH đã được giải trình tự gen CYP21A2 để tìm đột biến, kết quả cho thấy 32/50 (64%) bệnh nhân đã được tìm thấy đột biến. Kiểu gen thường gặp nhất là I2g/I2g (31,25%), đứng thứ hai là I2g/p.I172N (18,75%), tiếp đó là các kiểu gen p.I172N/p.I172N và p.R356W/p.R356W. Các

kiểu gen chủ yếu gây thể bệnh mất muối là I2g/I2g, I2g/p.R356W, p.R356W/p.R356W. Kiểu gen gây nên thể nam hóa đơn thuần là I2g/p.I172N, p.I172N/p.I172N và p.R356W/p.401L. Kiểu gen p.V281L/ p.L307FfsX6 dẫn đến thể bệnh không điển hình. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu in silico và in vitro nghiên cứu mức độ ảnh hưởng của đột biến lên chức năng của 21-hydroxylase, trong đó các đột biến nặng như I2g và R356W thường gây mất hoàn toàn chức năng của 21-OH do vậy gây nên thể mất muối, các kiểu gen dị hợp tử với p.I172N, p.401L, V281L sẽ bảo tồn được 1 phần hoạt độ của 21-OH do đó gây ra thể bệnh nhẹ hơn như nam hóa đơn thuần hoặc thể không cổ điển [3].

Nghiên cứu phát hiện 6 allele đột biến: I2g, p.I172N, p.R356W, p.V281L, p.L307fsX6 và p.P401L. Allele đột biến có tỉ lệ cao nhất là I2g (43,8%), tiếp đến là I172N (25%), các allele đột biến khác có tỉ lệ thấp hơn là R356W (20,3%), p.V281L (4,7%), p.L307FfsX6 (4,7%) và p.P401L (1,6%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu trên bệnh nhân TSTTBS người Trung Quốc với tỉ lệ cao allele đột biến cao nhất là I2g (40%); đứng thứ hai là allele p.I173N (22,3%), tiếp đến là allele R356W (15,4%). Nghiên cứu của Krone và cộng sự trên người Đức cho thấy allele đột biến có tỉ lệ cao nhất là I2g (30%), tiếp đến là pI172N (19,7%) tuy nhiên allele R356W chỉ chiếm 4,5%, thấp hơn so với quần thể Việt Nam và Trung Quốc. Sự khác biệt này có thể lý giải bởi sự khác biệt về di truyền giữa quần thể người châu Á và người châu Âu, cũng có thể do sự khác biệt trong tiêu chuẩn lựa chọn nhóm nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này, kiểu hình của các bệnh nhân TSTTBS thiếu 21-OH được phân tích và phân nhóm: 17 bệnh nhân có kiểu hình mất muối, 12 bệnh nhân kiểu hình nam hóa đơn thuần và 3 bệnh nhân kiểu hình thể không cổ điển. Các bệnh nhân kiểu hình không cổ điển chiếm tỷ lệ thấp. kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu ở nhiều chủng tộc châu Á như Trung quốc, Hàn quốc [5]; Krone và cộng sự (2000) nghiên cứu phân tích phân tử cho 155 gia đình thì thể cổ điển mất muối chiếm 59,4% (92/155); thể nam hóa đơn thuần chiếm 33,5% (52/155) và không cổ điển 7,1% (11/155) [3]. Các nghiên cứu ở các chủng tộc khác thì thể không cổ điển chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều như: 63,2% các bệnh nhân Tây Ban Nha; 54,7% các bệnh nhân Hy Lạp và 24,6% các bệnh nhân Ý [6]. Sự khác nhau này có thể do cỡ mẫu và tiêu chuẩn lựa chọn mẫu trong nghiên cứu khác nhau và có thể có liên quan tới yếu tố chủng tộc.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 3 bệnh nhân mắc thể không cổ điển, cả 3 bệnh nhân đều là trẻ trai và đều có kiểu gen là p.V281L/p.L307FfsX6. Cả 3 trẻ này đều được chẩn đoán nhờ sàng lọc các trẻ trai có xạ da vùng bìu. Theo dõi diễn biến lâm sàng sau 2 đến 12 năm nhận thấy diễn biến phù hợp với thể không cổ điển thiếu 21-OH. Nghiên cứu của Gidlof S và cộng sự (2013) [7], [8] trên các bệnh nhân TSTTBS người Thụy Điển cũng xác định được 38 trẻ bú mẹ mắc thể không cổ điển thiếu 21-OH, các bệnh nhân này đều mang allele đột biến V281L hoặc P31L.

## V. KẾT LUẬN

Bằng việc áp dụng kỹ thuật giải trình tự, nghiên cứu đã phát hiện được 32/50 (64%) bệnh nhân có đột biến điểm gen CYP21A2. Trong số các bệnh nhân phát hiện được đột biến, 53% đột biến được phát hiện trên bệnh nhân thể bệnh mất muối, 38% trên các bệnh nhân thể nam hóa đơn thuần chiếm và 9% trên các bệnh nhân thể không cổ điển. Đột biến đồng hợp tử chiếm 62,5% và dị hợp tử chiếm 37,5%. Nghiên cứu phát hiện được 7 kiểu gen trong đó kiểu gen có tỉ lệ cao nhất là I2g/I2g (31,3%), đứng thứ hai là I2g/p.I172N (18,7%), các kiểu gen còn lại chiếm tỉ lệ từ 3,1-15,6%.

**Lời cảm ơn.** Nghiên cứu được thực hiện sự giúp đỡ của các cán bộ của Trung tâm nghiên cứu Gen- Protein, Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Hà Nội; Khoa Nội tiết-Chuyển hóa- Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- White P.C. (2000).** Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocr Rev*, **21(3)**, 245–291.
- Gonçalves J., Friães A., và Moura L. (2007).** Congenital adrenal hyperplasia: focus on the molecular basis of 21-hydroxylase deficiency. *Expert Rev Mol Med*, **9(11)**, 1–23.
- Krone N., Braun A., Roscher A.A. và cộng sự. (2000).** Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab*, **85(3)**, 1059–1065.
- New M.I. (2003).** Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, **211(1-2)**, 75–84.
- Lee H.H., Chao H.T., Lee Y.J. và cộng sự. (1998).** Identification of four novel mutations in the CYP21 gene in congenital adrenal hyperplasia in the Chinese. *Hum Genet*, **103(3)**, 304–310.
- Dolzan V., Sólyom J., Fekete G. và cộng sự. (2005).** Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*, **153(1)**, 99–106.

7. Wedell A., Thilén A., Ritzén E.M. và cộng sự. (1994). Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab*, **78**(5),

1145–1152.

8. Narasimhan M.L. and Khattab A. (2019). Genetics of congenital adrenal hyperplasia and genotype-phenotype correlation. *Fertil Steril*, **111**(1), 24–29

## MỐI LIÊN QUAN GIỮA CÁC YẾU TỐ THỨC ĐẨY VÀ MỨC ĐỘ BỆNH NÃO GAN LÂM SÀNG THEO TIÊU CHUẨN WEST HAVEN

Võ Duy Thông<sup>1,2</sup>, Hồ Thị Vân Anh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát mối liên quan giữa các yếu tố thúc đẩy và mức độ bệnh não gan (BNG) lâm sàng theo tiêu chuẩn West Haven. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả tiến cứu được tiến hành trên 146 bệnh nhân xơ gan có biến chứng BNG lâm sàng (BNG độ II, độ III và độ IV theo tiêu chuẩn West Haven). Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ gan bao gồm hội chứng suy tế bào gan và hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa; siêu âm bụng hoặc chụp cắt lớp vi tính (CT scan) bụng cho thấy tổn thương gan mạn (cấu trúc thô, nhiều nốt tân sinh, bờ không đều...). Tiêu chuẩn chẩn đoán BNG lâm sàng bao gồm dựa vào đặc điểm lâm sàng của BNG và loại trừ các nguyên nhân khác gây rối loạn tâm thần kinh. Các yếu tố thúc đẩy gồm: Xuất huyết tiêu hoá, nhiễm trùng (Viêm phúc mạc nhiễm khuẩn nguyên phát, nhiễm trùng hô hấp, nhiễm trùng tiểu...), hạ kali máu, hạ natri máu, táo bón, tiêu chảy và thuốc an thần. **Kết quả:** Tuổi trung bình là  $51,24 \pm 13,37$ , giới tính nam (71,2%) nhiều hơn nữ (28,8%). Tỷ lệ BN viêm gan vi rút B mạn chiếm phần lớn với 40,4%, tiếp theo là rượu (21,9%) và viêm gan vi rút C mạn (19,2%). Yếu tố nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao nhất (54,1%), tiếp theo là hạ natri máu, xuất huyết tiêu hoá và hạ kali máu chiếm lần lượt là 37,0%, 36,3% và 33,2%. Yếu tố nhiễm trùng và hạ natri máu có mối liên quan với mức độ bệnh não gan ( $p = 0,002$  và  $p = 0,001$ ). **Kết luận:** Yếu tố nhiễm trùng và hạ natri máu có mối liên quan với bệnh não gan và mức độ nặng của bệnh lý.

**Từ khóa:** bệnh não gan, xơ gan, yếu tố thúc đẩy, nhiễm trùng

### SUMMARY

#### INVESTIGATION OF THE FACTORS RELATED TO THE SEVERITY OF CLINICAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY BASED ON WEST HAVEN CRITERIA

**Objective:** To investigate the factors associated with the severity of clinical hepatic encephalopathy (BNG) based on West Haven criteria. **Methods:** A

descriptive cross-sectional study was conducted on 146 cirrhotic patients with clinical complications of BNG (BNG grade II, III and IV according to West Haven criteria). Diagnostic criteria for cirrhosis include hepatocellular insufficiency syndrome and portal hypertension syndrome; abdominal ultrasound or computed tomography (CT scan) of the abdomen with chronic liver damage (rough structure, many neoplastic nodules, irregular margins...). Diagnostic criteria for clinical BNG include clinical characteristics of BNG with excluding other causes of psychosis. The factors including gastrointestinal bleeding, infection (primary infectious peritonitis, respiratory infection, urinary tract infection...), hypokalemia, hyponatremia, constipation, diarrhea and anesthetics were analyzed.

**Results:** The mean age was  $51.24 \pm 13.37$ , the male gender rate was 71.2%, higher than that of the female (28.8%). The proportion of patients with chronic hepatitis due to hepatitis B virus accounted for 40.4%, followed by alcohol (21.9%) and hepatitis C virus (19.2%). Infectious factor accounted for the highest proportion (54.1%), followed by hyponatremia (37%), gastrointestinal bleeding (36.3%) and hypokalemia (32.3%). Infectious factors and hyponatremia were associated with the severity of hepatic encephalopathy ( $p = 0.002$  and  $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** Infectious factors and hyponatremia were associated with hepatic encephalopathy and the severity of the disease.

**Keywords:** hepatic encephalopathy, cirrhosis, predisposing factor, infection

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh não gan (BNG) ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân (BN), gây rối loạn hành vi và cảm xúc, rối loạn giấc ngủ, giảm sự tương tác với gia đình và xã hội, giảm khả năng thực hiện các công việc hằng ngày dễ dẫn đến tai nạn [1]. Bên cạnh đó, sự suy giảm nhận thức ở BN BNG dẫn đến việc sử dụng những nguồn lực chăm sóc y tế nhiều hơn so với những biến chứng khác của bệnh gan [2]. Tại Hoa Kỳ, BNG là nguyên nhân nhập viện thường gặp thứ 2 ở BN xơ gan (XG) và tỷ lệ hiện mắc của BNG lâm sàng ở thời điểm chẩn đoán XG là 10-14% [3]. Trong 5 năm sau chẩn đoán XG, nguy cơ xảy ra đợt BNG lâm sàng đầu tiên là 5%-25% và

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Bệnh viện Chợ Rẫy, Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Võ Duy Thông

Email: duythong@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 19.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 16.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021