

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ QUỐC PHÒNG**

**VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108**

**VŨ THỊ THU TRANG**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,  
MỘT SỐ XÉT NGHIỆM, SIÊU ÂM VÀ MÔ BỆNH HỌC  
BỆNH GAN NHIỄM MỠ**

**Chuyên ngành: Nội tiêu hóa**

**Mã số: 62.72.01.43**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2019**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

VŨ THỊ THU TRANG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,  
MỘT SỐ XÉT NGHIỆM, SIÊU ÂM VÀ MÔ BỆNH HỌC  
BỆNH GAN NHIỄM MỠ**

**Chuyên ngành: Nội tiêu hóa**

**Mã số: 62.72.01.43**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Hướng dẫn khoa học:**

**PGS.TS. TRỊNH TUẤN DŨNG**

**TS. DƯƠNG MINH THẮNG**

**HÀ NỘI - 2019**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nghiên cứu trong đề tài này là trung thực, không sao chép và chưa từng được công bố trong bất cứ công trình nào khác.

*Tác giả luận án*

*Vũ Thị Thu Trang*

## LỜI CẢM ƠN

*Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng Sau đại học, Bộ môn Nội Tiêu hóa - Viện nghiên cứu khoa học Y Dược lâm sàng 108 đã tạo điều kiện hết sức thuận lợi cho tôi được học tập và nghiên cứu.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Khoa Nội Tiêu hóa (A3), Khoa Khám bệnh, Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành công trình luận án này.*

*Với lòng biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn PGS.TS. Trịnh Tuấn Dũng và TS. Dương Minh Thắng là hai người Thầy đã trực tiếp hướng dẫn, giúp đỡ tôi hoàn thành công trình nghiên cứu và hoàn thiện luận án.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới các Thầy trong Bộ môn Nội Tiêu hóa - Viện nghiên cứu khoa học Y Dược lâm sàng 108, các Thầy trong Hội đồng chấm luận án các cấp đã đóng góp những ý kiến quý báu cho tôi hoàn thiện luận án.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Bộ môn Nội Trường Đại học Y dược Hải Phòng, Đảng ủy, Ban Giám đốc, Khoa Nội Tiêu hóa Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp, cùng tất cả các bạn bè, đồng nghiệp, người thân, đã tạo điều kiện, động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.*

*Cuối cùng, tôi xin chân thành cảm ơn tất cả những người bệnh, những người tình nguyện đã tin tưởng, hợp tác giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.*

*Tác giả luận án*

*Vũ Thị Thu Trang*

## DANH MỤC VIẾT TẮT

<b>Phần viết tắt</b>	<b>Phần viết đầy đủ</b>
ADH	: Alcohol dehydrogenase
ALDH	: Aldehyde dehydrogenase
ALT	: Alanine Aminotransferase
AMP-K	: Adenosine monophosphate-activated kinase
ANI	: ALD/NAFLD Index
APRI	: AST- Platelet Ratio Index
AST	: Aspartat Aminotransferase
ATP	: Adenosine triphosphate
AUDIT	: Alcohol Use Disorders Inventory Test
AUROC	: Area under the receiver operating characteristic curve
BMI	: Body Mass Index - Chỉ số khối cơ thể
BCĐNTT	: Bạch cầu đa nhân trung tính
CT	: Computed tomography - Chụp cắt lớp vi tính
CYP2E1	: Cytochrome P450 2E1
DNA	: Deoxyribonucleic acid
FIB-4	: Fibrosis-4
FLI	: Fatty liver index
FLIP	: Fatty Liver Inhibition of Progression
GGT	: Gamma Glutamyl Transferase
GNM	: Gan nhiễm mỡ

HE	: Hematoxylin-Eosin
HSI	: Hepatic steatosis index
HSP	: Hạ sườn phải
LAP	: Lipid accumulation product
MBH	: Mô bệnh học
MCV	: Mean corpuscular volume - Thể tích trung bình hồng cầu
MEOS	: Microsomal Ethanol Oxidizing System
MRI	: Magnetic resonance imaging - Chụp cộng hưởng từ
NADH	: Nicotinamide adenine dinucleotide
NAS	: Non alcoholic fatty live disease activity score
NASH CRN	: Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network
NHANES III	: The Third National Health and Nutrition Examination Survey III
PDGF	: Platelet derived growth factor
PPAR $\alpha$	: Peroxisome proliferators activated receptor $\alpha$
SREBP1c	: Sterol regulatory element binding protein 1c
TG	: Triglycerides
TGFb1	: Transforming growth factor b1
TIMP1	: Tissue inhibitor of metalloproteinase 1
TNF $\alpha$	: Tumor necrosis factor- $\alpha$
TƯ'QĐ	: Trung ương quân đội
ULN	: Upper limid of normal
VGNM	: Viêm gan nhiễm mỡ
WC	: Waist circumference - Vòng bụng

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN .....	3
1.1. DỊCH TỄ HỌC CỦA BỆNH GAN NHIỄM MỠ.....	3
1.1.1. Bệnh gan nhiễm mỡ do rượu.....	3
1.1.2. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu.....	4
1.2. ĐỊNH NGHĨA, NGUYÊN NHÂN, PHÂN LOẠI VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH BỆNH GAN NHIỄM MỠ .....	7
1.2.1. Định nghĩa.....	7
1.2.2. Nguyên nhân.....	7
1.2.3. Phân loại .....	8
1.2.4. Cơ chế bệnh sinh.....	9
1.3. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG .....	14
1.4. CÁC CHỈ ĐIỂM SINH HỌC CHẨN ĐOÁN BỆNH GAN NHIỄM MỠ.....	15
1.4.1. Một số chỉ điểm sinh học chẩn đoán thoái hóa mỡ gan.....	15
1.4.2. Các chỉ điểm sinh học xác định viêm gan nhiễm mỡ và xơ hóa gan .....	17
1.4.3. Chỉ số ANI phân biệt gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu.....	20
1.5. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH.....	20
1.5.1. Siêu âm .....	20
1.5.2. Chụp cắt lớp vi tính .....	22
1.5.3. Chụp cộng hưởng từ.....	23
1.5.4. Các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan.....	24
1.6. Mô bệnh học bệnh gan nhiễm mỡ.....	24
1.6.1. Thoái hóa mỡ .....	24
1.6.2. Tổn thương tế bào gan .....	25
1.6.3. Viêm tiểu thùy và khoảng cửa.....	27
1.6.4. Xơ hóa gan .....	28

1.6.5. Các tổn thương khác trong bệnh gan nhiễm mỡ .....	30
1.6.6. Đánh giá giai đoạn và mức độ gan nhiễm mỡ .....	32
1.7. TIẾN TRIỂN CỦA BỆNH GAN NHIỄM MỠ .....	34
1.8. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ BỆNH GAN NHIỄM MỠ TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM .....	35
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	37
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	37
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân .....	37
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	37
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	37
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	38
2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu .....	38
2.2.4. Phương tiện nghiên cứu .....	47
2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu .....	49
2.2.6. Phân tích và xử lý số liệu .....	55
2.2.7. Không chế sai số .....	56
2.3. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU .....	57
2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU .....	58
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	59
3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ .....	59
3.2. ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ .....	65
3.3. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM GAN CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ .....	72
3.4. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CỦA GAN NHIỄM MỠ .....	73
3.5. LIÊN QUAN GIỮA LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM, SIÊU ÂM VÀ MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ .....	88
3.6. GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN KHÔNG XÂM LẤN TRONG BỆNH GAN NHIỄM MỠ .....	94



CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....	99
4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ.....	99
4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới .....	99
4.1.2. Chỉ số khối cơ thể và vòng bụng.....	100
4.1.3. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ.....	102
4.1.4. Triệu chứng lâm sàng.....	103
4.2. ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ ....	104
4.2.1. Xét nghiệm huyết học .....	104
4.2.2. Xét nghiệm sinh hóa máu .....	105
4.3. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM GAN CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ...	111
4.4. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ .....	111
4.4.1. Đặc điểm tổn thương thoái hóa mỡ .....	112
4.4.2. Đặc điểm tổn thương viêm .....	114
4.4.3. Đặc điểm tổn thương tế bào gan .....	117
4.4.4. Đặc điểm tổn thương xơ hóa gan.....	121
4.5. MỐI LIÊN QUAN GIỮA LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM VÀ MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ.....	124
4.5.1. Mối liên quan giữa lâm sàng với mô bệnh học gan nhiễm mỡ.....	124
4.5.2. Mối liên quan giữa xét nghiệm và mô bệnh học gan nhiễm mỡ .....	125
4.5.3. Mối tương quan giữa các chỉ số mô bệnh học trong bệnh gan nhiễm mỡ..	126
4.6. GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN KHÔNG XÂM LẤN TRONG BỆNH GAN NHIỄM MỠ .....	127
4.6.1. Đánh giá mức độ nhiễm mỡ .....	127
4.6.2. Phân biệt gan nhiễm mỡ do rượu và gan nhiễm mỡ không do rượu.....	129
4.6.3. Đánh giá mức độ xơ hóa gan.....	130
KẾT LUẬN .....	134
KHUYẾN NGHỊ .....	136
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU	

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC 1: BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

PHỤ LỤC 2: TEST AUDIT

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu trên toàn thế giới.....	6
Bảng 2.1. Phân loại BMI và vòng bụng theo Tổ chức Y tế thế giới .....	39
Bảng 2.2. Chỉ số huyết học .....	40
Bảng 2.3. Chỉ số sinh hóa.....	41
Bảng 2.4. Thang điểm NAS trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu.....	43
Bảng 2.5. Thang điểm Metavir.....	47
Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới của bệnh nhân gan nhiễm mỡ .....	60
Bảng 3.2. Đặc điểm tuổi, giới của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu .....	60
Bảng 3.3. Chỉ số khối cơ thể và vòng bụng của bệnh nhân gan nhiễm mỡ.....	61
Bảng 3.4. Các chỉ số cơ thể của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu.....	61
Bảng 3.5. Tiền sử các yếu tố nguy cơ gặp ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ .....	62
Bảng 3.6. Triệu chứng lâm sàng gặp ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ .....	63
Bảng 3.7. Xét nghiệm huyết học của bệnh nhân gan nhiễm mỡ .....	65
Bảng 3.8. Xét nghiệm thể tích trung bình hồng cầu của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu.....	65
Bảng 3.9. Xét nghiệm sinh hóa máu của bệnh nhân gan nhiễm mỡ .....	66
Bảng 3.10. Xét nghiệm enzym gan huyết thanh ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ .....	66
Bảng 3.11. Xét nghiệm enzym gan ở nhóm gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu.....	68
Bảng 3.12. Nồng độ glucose huyết thanh lúc đói ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ....	69
Bảng 3.13. Xét nghiệm mỡ máu ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ .....	69
Bảng 3.14. Mức độ gan nhiễm mỡ trên siêu âm.....	72
Bảng 3.15. Đặc điểm tổn thương gan nhiễm mỡ trên siêu âm.....	72
Bảng 3.16. Đặc điểm tổn thương nhiễm mỡ.....	73

Bảng 3.17. Đặc điểm tổn thương nhiễm mỡ ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu .....	74
Bảng 3.18. Đặc điểm viêm tiểu thùy gan của bệnh nhân gan nhiễm mỡ.....	76
Bảng 3.19. Đặc điểm viêm tiểu thùy của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu.....	76
Bảng 3.20. Đặc điểm viêm khoảng cửa của bệnh nhân gan nhiễm mỡ.....	77
Bảng 3.21. Đặc điểm viêm khoảng cửa của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu.....	77
Bảng 3.22. Đặc điểm tổn thương tế bào gan của bệnh nhân gan nhiễm mỡ .....	79
Bảng 3.23. Một số tổn thương tế bào gan của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu .....	81
Bảng 3.24. Đặc điểm xơ hóa gan theo phương pháp nhuộm.....	82
Bảng 3.25. Mức độ xơ hóa gan đánh giá theo phương pháp nhuộm .....	83
Bảng 3.26. Sự tương đồng giữa phương pháp nhuộm Trichrom Masson và Vimentin trong đánh giá mức độ xơ hóa gan theo Metavir.....	85
Bảng 3.27. Sự tương đồng giữa phương pháp nhuộm Trichrom Masson và Vimentin trong đánh giá mức độ xơ hóa gan theo NAS.....	86
Bảng 3.28. Đặc điểm xơ hóa gan của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu .....	87
Bảng 3.29. Mức độ xơ hóa gan của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu .....	87
Bảng 3.30. Liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ với mức độ thoái hóa mỡ gan trên mô bệnh học .....	88
Bảng 3.31. Liên quan giữa lâm sàng với mức độ viêm gan trên mô bệnh học ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ .....	89
Bảng 3.32. Liên quan giữa lâm sàng với mức độ xơ hóa gan trên mô bệnh học ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ .....	90

Bảng 3.33. Tương quan giữa tuổi, vòng bụng, BMI với mức độ thoái hóa mỡ gan trên mô bệnh học .....	91
Bảng 3.34. Tương quan giữa các xét nghiệm với mức độ nhiễm mỡ, mức độ viêm và mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ .....	92
Bảng 3.35. Tương quan giữa mức độ nhiễm mỡ, mức độ viêm và mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ .....	93
Bảng 3.36. Sự tương đồng giữa siêu âm và mô bệnh học trong chẩn đoán mức độ gan nhiễm mỡ.....	93
Bảng 3.37. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán mức độ nhiễm mỡ gan .....	94
Bảng 3.38. Giá trị của chỉ số ANI trong chẩn đoán phân biệt gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu .....	95
Bảng 3.39. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan mức độ nặng với xơ hóa gan mức độ vừa/nhẹ.....	96
Bảng 3.40. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan mức độ vừa/nặng với xơ hóa gan mức độ nhẹ.....	97
Bảng 3.41. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán xơ gan.....	98
Bảng 3.42. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán xác định có xơ hóa gan hay không xơ hóa gan. ....	98
Bảng 4.1. AST ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu và do rượu theo một số tác giả .....	106
Bảng 4.2. ALT ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu và do rượu theo một số tác giả .....	107
Bảng 4.3. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán gan nhiễm mỡ... ..	128

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Nguyên nhân của gan nhiễm mỡ .....	59
Biểu đồ 3.2. Các giai đoạn bệnh gan nhiễm mỡ .....	59
Biểu đồ 3.3. Tiền sử yếu tố nguy cơ của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu .....	62
Biểu đồ 3.4. Triệu chứng lâm sàng gặp ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ đơn thuần và viêm gan nhiễm mỡ .....	63
Biểu đồ 3.5. Triệu chứng lâm sàng gặp ở gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu ..	64
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ tăng enzym gan ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ đơn thuần .. và viêm gan nhiễm mỡ .....	67
Biểu đồ 3.7. Xét nghiệm glucose máu lúc đói và lipid máu ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ đơn thuần và viêm gan nhiễm mỡ .....	70
Biểu đồ 3.8. Xét nghiệm glucose máu lúc đói và lipid máu ở nhóm gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu. ....	71
Biểu đồ 3.9. Mức độ thoái hóa mỡ theo các giai đoạn bệnh gan nhiễm mỡ .....	73
Biểu đồ 3.10. Phân loại thoái hóa mỡ theo các giai đoạn bệnh gan nhiễm mỡ ..	74
Biểu đồ 3.11. Một số tổn thương tế bào gan ở các giai đoạn bệnh GNM .....	80
Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa BMI, vòng bụng với mức độ thoái hóa mỡ gan ở nhóm gan nhiễm mỡ không do rượu .....	91
Biểu đồ 3.13. Đường cong ROC của chỉ số FLI trong chẩn đoán mức độ gan nhiễm mỡ .....	94
Biểu đồ 3.14. Đường cong ROC của chỉ số ANI trong chẩn đoán gan nhiễm do rượu và không do rượu .....	95
Biểu đồ 3.15. Đường cong ROC của các test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan F3-F4 với xơ hóa gan F0-F2 .....	96
Biểu đồ 3.16. Đường cong ROC của các test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan F2-F4 với xơ hóa gan F0-F1 .....	97

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu trên toàn thế giới .....	5
Hình 1.2. Hình ảnh gan nhiễm mỡ trên siêu âm .....	22
Hình 1.3. Thoái hóa mỡ hạt to và thoái hóa mỡ hạt nhỏ .....	25
Hình 1.4. Phòng tế bào gan; thể acidophil .....	26
Hình 1.5. Viêm tiểu thùy gan và xơ hóa tiểu thùy gan .....	29
Hình 1.6. Một số tổn thương trong bệnh gan nhiễm mỡ.....	31
Hình 1.7. Tiến triển của bệnh gan nhiễm mỡ.....	34
Hình 2.1. Thuật toán FLIP chẩn đoán viêm gan nhiễm mỡ.....	44
Hình 2.2. Dụng cụ sinh thiết gan Fast-Gun và kim sinh thiết Fast-Cut.....	48
Hình 2.3. Máy nhuộm tiêu bản tự động và kính hiển vi quang học .....	48
Hình 2.4. Sơ đồ nghiên cứu.....	58
Hình 3.1. Thoái hóa mỡ hạt to, hạt nhỏ .....	75
Hình 3.2. Thoái hóa mỡ độ 3, thể hỗn hợp .....	75
Hình 3.3. Viêm tiểu thùy gan .....	78
Hình 3.4. Viêm tiểu thùy gan và khoảng cửa.....	78
Hình 3.5. Không bào nhân .....	80
Hình 3.6. Phòng tế bào gan, thể Acidophil .....	80
Hình 3.7. Xơ hóa gan độ 3 theo NAS .....	84
Hình 3.8. Xơ hóa gan độ 1 theo Metavir.....	84

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gan nhiễm mỡ (GNM) là tình trạng tích tụ chất béo (chủ yếu là triglycerid) bất thường trong tế bào gan do nhiều nguyên nhân gây nên như rượu, rối loạn chuyển hóa, rối loạn về dinh dưỡng, nhiễm độc, thuốc, viêm gan vi rút... Bệnh GNM tiến triển âm thầm không triệu chứng, từ giai đoạn nhiễm mỡ đơn thuần đến viêm gan nhiễm mỡ (VGNM) và cuối cùng là xơ gan. Trên lâm sàng thường gặp GNM do rượu và GNM không do rượu. GNM do rượu là toàn bộ các trường hợp bệnh lý gan liên quan đến lạm dụng rượu, còn GNM không do rượu bao gồm các bệnh lý gan liên quan đến chuyển hóa và dinh dưỡng mà thường là hậu quả của tình trạng đề kháng insulin và béo phì.

Trước đây, vào những năm của thế kỷ 19 và đầu thế kỷ 20, GNM chủ yếu do rượu. Trong những thập kỷ gần đây, cùng với sự phát triển của xã hội hiện đại, cơ cấu bệnh tật cũng thay đổi theo. Béo phì, đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa... ngày càng gia tăng, cùng với nó bệnh GNM không do rượu là một thuật ngữ mới xuất hiện. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới tỷ lệ GNM trên toàn thế giới dao động từ 4% đến 46% tùy theo từng vùng và khu vực [1]. Hiện nay, GNM không do rượu là bệnh phổ biến ở các nước phát triển như châu Âu, châu Mỹ. Ở châu Á GNM không do rượu cũng ngày một tăng nhanh và rất thay đổi theo từng khu vực kinh tế xã hội. Tại Việt Nam hay gặp GNM do rượu, tuy nhiên trong những năm gần đây, GNM không do rượu ngày một gia tăng cùng với sự gia tăng của các bệnh chuyển hóa, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, béo phì... Tỷ lệ bệnh GNM khác nhau trong các nghiên cứu ở các vùng trên thế giới và cũng thay đổi tùy thuộc vào tiêu chí và phương pháp đánh giá.

Trong nhiều năm qua, các phương pháp chẩn đoán không xâm lấn đã không ngừng được nghiên cứu phát triển nhằm mục đích thay thế xét nghiệm mô bệnh học (MBH) góp phần chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn bệnh



GNM. Tuy nhiên tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán GNM vẫn là sinh thiết gan và xét nghiệm MBH. Sinh thiết gan không chỉ giúp chẩn đoán xác định bệnh GNM mà quan trọng hơn là có thể chẩn đoán chính xác mức độ và giai đoạn bệnh, giúp tiên lượng và đánh giá hiệu quả điều trị bệnh GNM.

Hiện nay, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về bệnh GNM, kết quả cho thấy hậu quả nghiêm trọng của bệnh đối với cá nhân cũng như toàn xã hội. Tại Việt Nam, bệnh GNM cũng ngày một gia tăng và đang là vấn đề thời sự của ngành y tế và được cả xã hội quan tâm. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn chưa có thống kê cụ thể nào về tình trạng GNM và chưa có nhiều nghiên cứu về bệnh GNM tại Việt Nam, đặc biệt là các nghiên cứu chuyên sâu có sinh thiết gan làm tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh GNM. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, một số xét nghiệm, siêu âm và mô bệnh học bệnh gan nhiễm mỡ”** nhằm hai mục tiêu chính sau:

*1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, một số xét nghiệm, siêu âm và mô bệnh học trong bệnh gan nhiễm mỡ.*

*2. Tìm hiểu mối liên quan giữa lâm sàng, xét nghiệm, siêu âm với hình thái tổn thương mô bệnh học và giá trị của một số phương pháp chẩn đoán không xâm lấn trong bệnh gan nhiễm mỡ.*

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. DỊCH TỄ HỌC CỦA BỆNH GAN NHIỄM MỠ

##### 1.1.1. Bệnh gan nhiễm mỡ do rượu

Rượu gây ra khoảng hơn 200 bệnh lý và các tổn thương khác nhau trên cơ thể [2], là nguyên nhân hàng đầu gây ra các bệnh gan ở phương Tây và là nguyên nhân đứng hàng thứ hai ở châu Á sau viêm gan vi rút. Hiện nay, chưa có con số thống kê chính xác về tỷ lệ của bệnh gan do rượu do thiếu các nghiên cứu dịch tễ có hệ thống trên toàn cầu, nhưng có thể nhận thấy tỷ lệ bệnh gan do rượu phát triển song hành cùng với tỷ lệ tiêu thụ rượu bia. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới, trong những năm gần đây tỷ lệ sử dụng rượu bia không tăng lên ở phần lớn các vùng trên toàn thế giới, đặc biệt ở một số quốc gia châu Âu còn có xu hướng giảm xuống, tuy nhiên việc tiêu thụ rượu bia lại tăng lên ở hầu hết các quốc gia châu Á và một số vùng Nam Phi, Nam Mỹ. Cùng với tình trạng đó, bệnh gan do rượu cũng có xu hướng ổn định ở hầu hết các quốc gia châu Âu, châu Mỹ nhưng lại có xu hướng tăng lên ở khu vực châu Á Thái Bình Dương. Hiện nay, bệnh gan do rượu vẫn còn là một gánh nặng bệnh tật rất lớn trên toàn cầu. Trong năm 2010, nghiên cứu về gánh nặng bệnh tật toàn cầu của Tổ chức Y tế thế giới ước tính xơ gan rượu gây ra 493.300 trường hợp tử vong trên thế giới, chiếm 0,9% tỷ lệ tử vong toàn cầu và 47,9% số ca tử vong do xơ gan. Ước tính, số người tử vong vì ung thư gan do rượu là 80.600 [3].

Tại Mỹ, khoảng 60% dân số lạm dụng rượu, trong đó 8-10% lạm dụng rượu mức độ nhiều. Rượu là nguyên nhân thứ hai sau viêm gan vi rút C, chiếm 20-25% các trường hợp xơ gan và một nửa số bệnh nhân xơ gan nhập viện [4]. Tỷ lệ bệnh gan do rượu ước tính khoảng 2,0 - 2,5% [5].

Tại châu Âu, tỷ lệ tử vong do rượu chiếm 6,5% tất cả các trường hợp tử vong. Lạm dụng rượu chiếm một phần ba các trường hợp xơ gan. Tuy nhiên có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ tử vong do rượu cũng như bệnh gan do rượu giữa các nước châu Âu. Một số quốc gia như Áo, Pháp, Đức, Hungary tỷ lệ sử dụng rượu bia và tử vong do bệnh gan rượu giảm xuống trong khi một số quốc gia như Phần Lan, Ai len, Anh có xu hướng tăng lên [6].

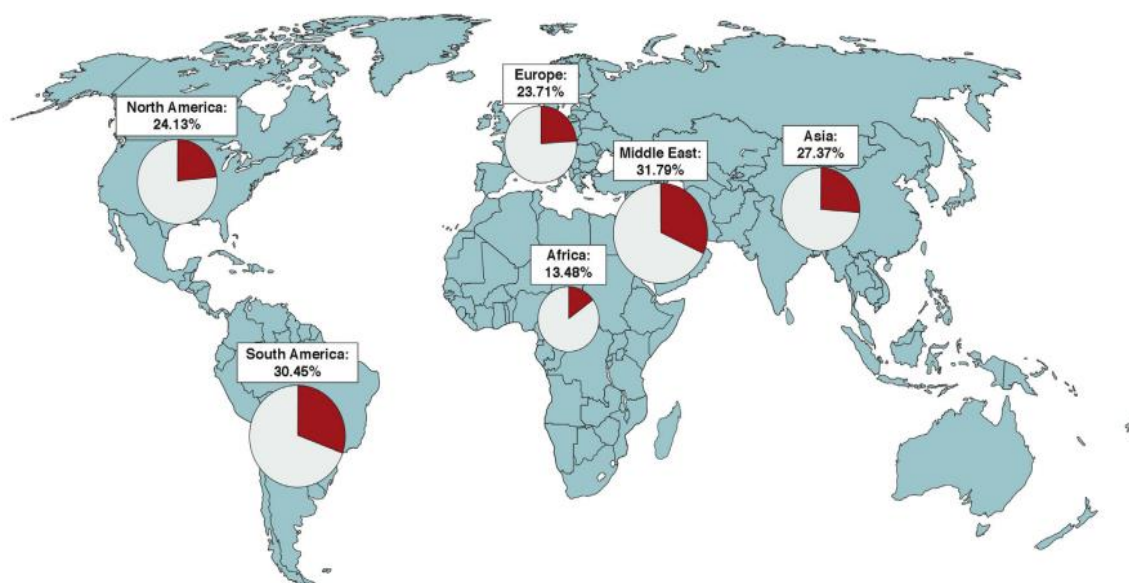
Tại châu Á, những năm gần đây tình trạng sử dụng rượu bia ngày càng tăng lên, đặc biệt tăng nhanh ở Trung Quốc, Ấn Độ [7]. Tỷ lệ tử vong do rượu trung bình 5,0-9,9%. Một nghiên cứu ở Ấn Độ cho thấy 29% các trường hợp nhập viện là bệnh gan do rượu [7]. Tại Hàn Quốc, 7% người trưởng thành có lạm dụng rượu [8], 25-30% các trường hợp xơ gan là do rượu [7].

Tại Việt Nam, theo thống kê của Viện Chiến lược và Chính sách y tế Bộ y tế năm 2006 [9] tỷ lệ người sử dụng rượu bia là 33,5%, tỷ lệ lạm dụng rượu là 18% và có xu hướng ngày một tăng. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới năm 2010 cũng cho thấy, ở Việt Nam tỷ lệ nghiện rượu là 2,9% dân số, tỷ lệ lạm dụng rượu nhiều (trên 60g ethanol/ngày, trên 30 ngày) chiếm 1,4% dân số. Tỷ lệ chết do xơ gan là 39,3/100.000 dân ở nam và 9,6/100.000 dân ở nữ, trong đó 71,7% ở nam giới có liên quan đến rượu [10].

### **1.1.2. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu**

Trong những năm gần đây, cùng với bệnh gan do rượu, bệnh GNM không do rượu cũng có xung hướng tăng nhanh cùng với sự thay đổi của thói quen ăn uống và sự phát triển của các bệnh liên quan đến chuyển hóa như béo phì, hội chứng chuyển hóa, rối loạn lipid máu, đái tháo đường type 2, tăng huyết áp... Theo Tổ chức Tiêu hóa thế giới, Hiệp hội Tiêu hóa Mỹ và Hội Gan mật châu Âu, bệnh GNM không do rượu đang là nguyên nhân thường gặp nhất của các bệnh gan trên toàn cầu. Tỷ lệ của bệnh GNM không do rượu trên toàn thế giới dao động từ 4-46%, tỷ lệ VGNM không do rượu thì thấp hơn từ 3-5% [1].

Tỷ lệ GNM không do rượu thay đổi tùy theo độ tuổi, giới tính, vị trí địa lý và các phương pháp đánh giá. Một nghiên cứu dịch tễ khảo sát tỷ lệ bệnh GNM không do rượu trên một số quốc gia ở các châu lục cho kết quả như sau.



**Hình 1.1. Tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu trên toàn thế giới**

\* Nguồn: Theo Younossi Z. và Henry L. (2016) [5]

Tại Việt Nam, chưa có một nghiên cứu dịch tễ nào về tỷ lệ GNM không do rượu. Tuy nhiên, sự gia tăng của tỷ lệ béo phì, bệnh đái tháo đường type 2 và hội chứng chuyển hóa cũng như sự thay đổi về lối sống, thói quen ăn uống cũng dự báo một tình trạng gia tăng đáng kể của bệnh GNM không do rượu.

**Bảng 1.1. Tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu trên toàn thế giới [1]**

<b>Vị trí</b>	<b>GNM không do rượu</b>	<b>VGNM không do rượu</b>
Thế giới	4-46%	3-5%
Các nước phương Tây	20-40%	2-3%
Các nước phương Đông	10-20%	không có dữ liệu
Nigeria	9%	không có dữ liệu
Sudan	20%	không có dữ liệu
Châu Á	15-30%	không có dữ liệu
Trung Quốc	15-30%	không có dữ liệu
Nhật Bản	9-30%	không có dữ liệu
Hàn Quốc	18%	không có dữ liệu
Hồng Kông	16%	không có dữ liệu
Ấn Độ	16-32%	không có dữ liệu
Indonesia	30%	không có dữ liệu
Malaysia	17%	không có dữ liệu
Pakistan	18%	không có dữ liệu
Singapo	5%	không có dữ liệu
Đài Loan	11-41%	không có dữ liệu
Australia	20-30%	không có dữ liệu
Châu Âu	25%	không có dữ liệu
Hy Lạp	31%	40%
Ý	23%	không có dữ liệu
Trung Đông	20-30%	không có dữ liệu
Iran	4,1%	không có dữ liệu
Israel	30%	không có dữ liệu
Ả Rập	16,6%	không có dữ liệu
Châu Mỹ La Tinh	17-33,5%	không có dữ liệu
Mexico	16%	không có dữ liệu
Hoa Kỳ	24-34%	3-5%
Mỹ gốc Phi	24%	không có dữ liệu
Mỹ gốc Ấn Độ	0,2-4%	không có dữ liệu
Âu-Mỹ	33%	không có dữ liệu
Người Hispanic	45%	không có dữ liệu
Người Alaska bản địa	0,4-2%	không có dữ liệu
Canada	7%	3%

## 1.2. ĐỊNH NGHĨA, NGUYÊN NHÂN, PHÂN LOẠI VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH BỆNH GAN NHIỄM MỠ

### 1.2.1. Định nghĩa

Chất béo là thành phần thiết yếu của tế bào gan cũng như các tế bào sống khác, chiếm khoảng 20% trọng lượng gan, hầu hết là phospholipid của màng tế bào. Triglycerides (mỡ trung tính) chỉ chiếm dưới 5% trọng lượng gan. Ở người bình thường không thấy hoặc rất ít triglyceride trong tế bào gan khi quan sát dưới kính hiển vi quang học. GNM xảy ra khi lượng chất béo (chủ yếu là triglyceride) tích tụ trong tế bào gan, sự tích tụ các dạng chất béo khác ít xảy ra. Khi sự lắng đọng này lớn hơn 5% khối lượng gan hoặc có trên 5% số lượng tế bào gan chứa mỡ thì được gọi là GNM [11]. Dưới kính hiển vi quang học, trên tiêu bản nhuộm Hematoxin-Eosin (HE) thông thường có thể phát hiện được sự lắng đọng của lipid một cách rất rõ thông qua những không bào, đó là khuôn của các giọt mỡ còn lại sau khi chất mỡ bên trong khuôn đã bị loại đi do cùn và các hóa chất sử dụng trong quá trình xử lý mô.

### 1.2.2. Nguyên nhân

Có nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra GNM [12],[13],[14],[15].

\* *Nguyên nhân GNM mạn tính*: Nghiện rượu, bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, rối loạn lipid máu, phẫu thuật nội hồi – hồng tràng, thiếu hụt dinh dưỡng protein - năng lượng, nuôi ăn qua đường tĩnh mạch, giảm cân nhanh, những rối loạn di truyền về oxy hóa acid béo ở ty lạp thể, các bệnh gan khác (viêm gan virút B, virút C mạn tính, bệnh Wilson...), bệnh viêm ruột, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, thuốc (Amiodarone, Metrotrexat, Oestrogen, Corticosteroid, Aspirin, thuốc chẹn kênh canxi, Valproic acid, Thioridazine, Tetracycline, Chlopheniramine, Zidovudine, Didanosin, Griseofulvin, Chloroquin...)

\* *Nguyên nhân GNM cấp tính*: Ngộ độc rượu, GNM trong thai kỳ, hội chứng Reye, bệnh ói mửa Jamaican, bệnh Wolman, các chất độc dạng hợp chất (carbon tetrachloride, trichloroethylene, phosphorus, fialuridine ...)

### **1.2.3. Phân loại**

#### **1.2.3.1. Theo tổn thương giải phẫu bệnh**

Theo tổn thương giải phẫu bệnh thường phân chia thoái hóa mỡ gan thành 3 loại là GNM hạt to, GNM hạt nhỏ và GNM hỗn hợp.

\* *GNM hạt to*: Tổn thương chủ yếu là tế bào gan thoái hóa mỡ hạt to (hay thoái hóa mỡ không bào lớn). Thể này hay gặp nhất, thường gặp trong GNM mạn tính do rượu, béo phì, đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa, viêm gan vi rút C, do thuốc (amiodazol, metrotrexat, corticoid...).

\* *GNM hạt nhỏ*: Tổn thương chủ yếu là tế bào gan thoái hóa mỡ hạt nhỏ (thoái hóa mỡ không bào nhỏ). Thể này hiếm gặp, thường gặp trong gan thoái hóa mỡ dạng bọt cấp tính do ngộ độc rượu, GNM cấp tính thai kỳ, do nhiễm độc cấp tính, hội chứng Reye, bệnh nôn mửa Jamaica, bệnh Wolman, thiếu men của chu trình ure bẩm sinh ...

\* *GNM hỗn hợp*: Tổn thương MBH có cả tế bào gan thoái hóa mỡ hạt to và thoái hóa mỡ hạt nhỏ. Thể này hay gặp ở GNM do rượu và GNM không do rượu mức độ nặng.

#### **1.2.3.2. Theo nguyên nhân**

Trên thực hành lâm sàng thường chia bệnh GNM thành 3 nhóm theo nguyên nhân là: bệnh GNM do rượu, bệnh GNM không do rượu và GNM thứ phát do các nguyên nhân khác (thường ít gặp hơn).

\* *Bệnh GNM do rượu*: Bệnh GNM do rượu là những tổn thương gan mạn tính do rượu, xảy ra ở những người lạm dụng rượu với số lượng lớn kéo dài.

Bệnh gan do rượu được chia thành nhiều giai đoạn: GNM đơn thuần do rượu, viêm gan mạn tính do rượu và xơ gan do rượu.

\* *Bệnh GNM không do rượu*: Bệnh GNM không do rượu được mô tả lần đầu tiên bởi Ludwig vào năm 1980 [16], ông nhận thấy những tổn thương gan giống như trong bệnh gan do rượu nhưng lại xảy ra ở những người không lạm dụng rượu, liên quan đến béo phì, đái tháo đường, rối loạn lipid máu... Theo Hiệp hội Gan mật Mỹ và Hiệp hội Gan mật châu Âu và Hội Tiêu hóa thế giới thống nhất định nghĩa bệnh GNM không do rượu xảy ra khi lượng chất béo tích tụ trên 5% trọng lượng gan ở những người không lạm dụng rượu (lạm dụng rượu dưới 30g ethanol/ngày với nam giới và dưới 20g ethanol/ngày với nữ giới) [11], [15], [17]. Bệnh GNM không do rượu bao gồm các giai đoạn: GNM đơn thuần không do rượu, VGNM không do rượu và cuối cùng là xơ gan.

\* *GNM thứ phát do các nguyên nhân khác*: Ngoài GNM do rượu và GNM không do rượu còn có một số các nguyên nhân khác cũng gây tổn thương GNM nhưng hiếm gặp hơn.

- Thoái hóa mỡ gan trong viêm gan vi rút C mạn tính: Tổn thương MBH chính vẫn là hoại tử tế bào gan và viêm, thoái hóa mỡ thường chỉ là tổn thương đi kèm, hay gặp thoái hóa mỡ dạng hạt nhỏ hoặc hỗn hợp cả hạt to và hạt nhỏ.

- Thoái hóa mỡ do thuốc, hóa chất và tia xạ có thể xảy ra cấp tính hoặc mạn tính, thường gặp thoái hóa mỡ hạt nhỏ (thoái hóa mỡ dạng bột), thường chỉ là tổn thương đi kèm, khác biệt hẳn với bệnh GNM do rượu và không do rượu, chủ yếu là các tổn thương hoại tử, tắc vi quản mật ...

- Ngoài ra thoái hóa mỡ gan cũng có thể gặp trong một số các bệnh lý gan cấp tính và mạn tính hiếm gặp khác như bệnh Wilson, loạn dưỡng mỡ, hội chứng Reye, hội chứng HELLP...

#### **1.2.4. Cơ chế bệnh sinh**

Sự tích tụ mỡ trong tế bào gan là hậu quả của bốn quá trình [18]:



- Tăng hấp thu các acid béo tự do (từ mỡ trong thức ăn hoặc mỡ trong cơ thể) từ các tĩnh mạch cửa.

- Tăng tổng hợp các acid béo tự do trong gan từ glucose hay acetat.

- Giảm quá trình oxy hóa của các acid béo tự do trong các ty lạp thể.

- Giảm tổng hợp hoặc tiết lipoprotein (các lipoprotein trong lượng phân tử thấp, VLDL) là các con đường chính để đưa lipid ra khỏi gan.

Về cơ chế bệnh sinh của GNM, cho đến nay vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ, có khá nhiều giả thuyết đã được đưa ra.

#### ***1.2.4.1. Cơ chế bệnh sinh của bệnh gan nhiễm mỡ do rượu***

**\* Cơ chế thoái hóa mỡ gan do rượu [6],[19],[20],[21]**

Có bốn nhân tố gây bệnh chính:

- Quá trình chuyển hóa rượu trong gan tạo ra một lượng lớn các acetaldehyde, acetat và acetyl-CoA và huy động rất nhiều các hệ thống enzym như ADH, MEOS, Peroxidase-catalase, ALDH... làm tăng NADH nội bào, ức chế quá trình oxy hóa chất béo, do đó tăng lượng acid béo tự do. Đồng thời các acetyl-CoA tạo ra từ quá trình chuyển hóa rượu cạnh tranh với các acetyl-CoA tạo ra từ chất béo để vào chu trình chuyển hóa acetyl-CoA, do đó cũng làm giảm oxy hóa acid béo ở ty thể. Kết quả là tăng tổng hợp triglycerid trong gan.

- Rượu ức chế hoạt động của AMP-K (adenosine monophosphate-activated kinase) làm giảm kích hoạt receptor PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferators activated receptor) - một yếu tố chuyển nhân quan trọng đối với các gen tham gia vào việc phân giải lipid, đồng thời làm tăng kích hoạt SREBP1c (sterol regulatory element binding protein 1c) kích thích tổng hợp lipid và ức chế phân giải lipid dẫn đến tăng tổng hợp mỡ và giảm ly giải mỡ trong gan.

- Ngoài ra, lạm dụng rượu dẫn đến tăng huy động acid béo tự do từ mô mỡ và các chylomicrons của niêm mạc ruột vào gan góp phần làm tăng tổng hợp triglycerid trong gan.

- Rượu ức chế bài tiết lipid từ gan vào máu: các aldehyde sinh ra do chuyển hóa rượu làm tổn thương các ty thể và các vi ống trong tế bào gan là những cơ quan quan trọng chịu trách nhiệm cho sự bài tiết các protein trong tế bào và các đại phân tử như albumin, transferrin và lipoprotein. Do vậy, lipoprotein mật độ rất thấp được giữ lại trong gan.

**\* Cơ chế VGNM do rượu [6],[20],[22]**

Cơ chế dẫn đến tổn thương tế bào gan và xâm nhập các tế bào viêm trong VGNM do rượu liên quan đến các yếu tố sau:

- Tác dụng độc hại do acetaldehyde gây ra. Acetaldehyde gắn với protein và DNA dẫn đến sự thay đổi chức năng của protein, kích hoạt hệ thống miễn dịch bằng cách hình thành các tự kháng thể đồng thời gây tổn thương các ty thể do đó làm giảm các glutathione, dẫn đến stress oxy hóa và apoptosis. Aldehyt cũng ức chế các quá trình methyl hóa gây tổn thương màng tế bào và ung thư hóa.

- Các phản ứng oxy hóa khử. Quá trình chuyển hóa rượu liên quan đến một loạt các hệ thống enzym bao gồm CYP2E1 phụ thuộc MEOS, hệ thống vận chuyển điện tử của ty thể trong chuỗi hô hấp tế bào, NADH phụ thuộc cytochrome khử, và oxy hóa xanthine. Đây là nguồn gốc tạo ra các gốc tự do.

- Các cytokine tiền viêm. Chuyển hóa rượu và các phản ứng oxy hóa kích thích các con đường truyền tín hiệu giữa các tế bào ở gan, dẫn đến sự tổng hợp các chất trung gian gây viêm như các chemokine, TNF $\alpha$ , các cytokin và osteopontin. Nghiện rượu cũng làm thay đổi trong hệ vi sinh vật ở đại tràng và tăng tính thấm thành ruột, dẫn đến tăng nồng độ lipopolysaccharides huyết thanh gây ra các hoạt động kháng viêm trong các tế bào Kupffer. Kết quả dẫn đến xâm nhập các tế bào viêm, hình thành các gốc tự do và tổn thương tế bào gan.

- Vai trò của yếu tố hoại tử u ( $\text{TNF}\alpha$ ) và các cytokin khác. Trong bệnh GNM, acid béo tự do có thể kích hoạt trực tiếp con đường IKK-b/NF $\kappa$ B trong tế bào gan qua một lysosome (cơ chế phụ thuộc cathepsin B) dẫn đến tăng  $\text{TNF}\alpha$  và các interleukin khác bao gồm osteopontin.

- Ảnh hưởng của rượu trên con đường ubiquitin-proteasome. Những mất mát của proteasome hoặc sự ức chế của con đường ubiquitin-proteasome có thể dẫn đến tổn thương tế bào gan, tăng quá trình apoptosis, và tích tụ các cytokeratins (tạo ra thể Mallory-Denk).

#### \* Cơ chế xơ hóa gan do rượu

Rượu kích thích sự phát triển xơ tại gan bởi hai cơ chế [6],[20],[23]:

- Quá trình chuyển hóa rượu tạo ra một lượng lớn acetaldehyt và lactate, các chất này kích thích trực tiếp lên các tế bào hình sao tại gan là những tế bào chịu trách nhiệm chính cho việc sản xuất collagen trong mô gan bị tổn thương. Sau khi bị kích hoạt các tế bào này tiếp tục tiết ra các cytokin để duy trì trạng thái kích hoạt của chúng, do vậy việc sản xuất collagen tiếp tục được duy trì, tạo điều kiện cho mô xơ phát triển.

- Các tế bào hình sao cũng có thể được kích hoạt bởi các tế bào gan bị tổn thương, chúng kích hoạt các tế bào Kupffer và hóa ứng động các tế bào bạch cầu đa nhân trung tính. Những tế bào này sản xuất ra các yếu tố xơ hóa trung gian như các yếu tố tăng trưởng (TGF $\beta$ 1, PDGF), các cytokine (leptin, angiotensin II, interleukin-8, và  $\text{TNF}\alpha$ ), các nitric oxide và các gốc tự do. Quan trọng hơn, các gốc tự do kích thích các con đường tín hiệu nội bào, phát động sự phát triển xơ hóa tại tế bào hình sao. Chúng cũng điều chỉnh lên TIMP-1 và giảm các hoạt động của metalloproteinase, qua đó thúc đẩy tích tụ collagen. Các tế bào khác ngoài tế bào hình sao cũng có thể tổng hợp collagen trong bệnh gan do rượu như các nguyên bào sợi và các tế bào có nguồn gốc tủy xương ở khoảng cửa.

#### ***1.2.4.2. Cơ chế bệnh sinh của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu***

Giả thuyết về 2 con đường dẫn đến bệnh GNM không do rượu của Day và cộng sự năm 1988 đã cung cấp cho chúng ta sự hiểu biết về cơ chế bệnh sinh của bệnh GNM không do rượu. Cho đến nay, sinh lý bệnh của bệnh GNM không do rượu vẫn không ngừng được nghiên cứu và ngày càng trở nên phức tạp. Nó liên quan đến các quá trình nội tiết-trao đổi chất, viêm, miễn dịch và yếu tố di truyền. Bệnh GNM không do rượu là kết quả từ sự tương tác phức tạp của nhiều yếu tố như sức đề kháng insulin, các yếu tố tiền viêm cytokine, oxy hóa khử chất béo, rối loạn chức năng của ty lạp thể và stress oxy hóa [13],[24],[25],[26],[27],[28],[29].

#### **\* Con đường dẫn đến thoái hóa mỡ**

Cơ chế bệnh sinh chính của bệnh GNM không do rượu chủ yếu liên quan đến béo phì, béo nội tạng và sự đề kháng insulin. Ở những bệnh nhân có đề kháng insulin, sự hấp thu glucose của cơ xương bị giảm dẫn đến tăng nồng độ glucose trong huyết thanh. Glucose dư thừa được đưa đến các tế bào gan và chuyển thành axit béo. Glucose đi vào chu trình Krebs làm tăng tổng hợp Acetyl-CoA dẫn đến tăng tổng hợp triglycerid. Mặt khác ở người khỏe mạnh insulin ức chế hormone phân giải nhạy cảm trong các mô mỡ, do đó ức chế quá trình thủy phân triglyceride và sản xuất acid béo tự do. Trong trạng thái kháng insulin, mặc dù nồng độ insulin cao trong huyết thanh nhưng sự ly giải ở mô mỡ vẫn tăng lên do đó làm tăng nồng độ acid béo tự do. Acid béo tự do được vận chuyển đến gan làm tăng lượng acid béo tự do trong gan do đó tăng tổng hợp triglycerid trong gan. Ngoài ra, tăng insulin máu mãn tính làm giảm sự tổng hợp của apolipoprotein B 100 do đó làm suy yếu vận chuyển các lipoprotein trọng lượng phân tử thấp từ các tế bào gan ra ngoài.

### \* Con đường từ thoái hóa mỡ đến viêm gan nhiễm mỡ

Cơ chế bệnh sinh nổi bật của VGNM là tế bào gan tổn thương hoặc chết tế bào, viêm và xơ hóa. Sự tích tụ của acid béo trong các tế bào gan dẫn đến tăng sự trao đổi chất trong các peroxisome, ty thể và lưới nội chất, kết quả là tổn thương các ty lập thể, suy giảm hoạt động của chuỗi hô hấp tế bào. Trong peroxisome, axit béo  $\beta$ -oxy hóa được xúc tác bởi acetyl coenzymA hình thành hydrogen peroxide. Microsome  $\omega$  oxy hóa được xúc tác bởi cytochrome P450 Enzyme 2E1, 4A10 và 4A14, hình thành các gốc tự do thông qua việc cho các electron tới các phân tử oxygen của các protein thơm. Các acid béo không no là cực kỳ nhạy cảm với oxy hóa lipid bởi các gốc tự do. Sản phẩm phụ của các acid béo không no chính là aldehyde - tác nhân gây độc tế bào. Các gốc tự do và aldehyde gây stress oxy hóa và chết tế bào thông qua ATP và sự cạn kiệt NADH, DNA và tổn thương protein, và sự suy giảm glutathione. Ngoài ra, chúng gây ra viêm nhiễm thông qua việc sản xuất các cytokine tiền viêm, dẫn đến hoá ứng động bạch cầu trung tính. Cuối cùng, các gốc tự do và các sản phẩm của quá trình oxy hóa lipid có thể dẫn đến xơ hóa bằng cách kích hoạt các tế bào hình sao trong gan.

### 1.3. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Phần lớn các trường hợp GNM không có triệu chứng. Các bệnh nhân thường được phát hiện một cách tình cờ khi đi khám bệnh định kỳ với tình trạng gan to hay những bất thường nhẹ về chỉ số aminotransferase hoặc alkaline phosphatase. Trong các trường hợp khác, tình trạng GNM được nghĩ đến khi bệnh nhân được chỉ định làm siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính để tầm soát một bệnh khác. Một số trường hợp bệnh GNM có thể có những biểu hiện lâm sàng như triệu chứng mệt mỏi, ăn kém, rối loạn tiêu hóa, đầy chướng bụng và cảm giác khó chịu ở vùng thượng vị và hạ sườn phải. Với tình trạng GNM nặng có thể có triệu chứng vàng da, đau bụng, buồn nôn, ối mửa và gan to nhẹ. Ở

những bệnh nhân GNM do những nguyên nhân khác nhau thì cũng có kèm theo những triệu chứng toàn thân và những dấu hiệu đặc trưng của những nguyên nhân đó.

Ở bệnh GNM do rượu thường thấy có các biểu hiện như co cơ Dupuytren, suy giảm khả năng tình dục, sao mạch, lòng bàn tay son, suy mòn... [20]. Bệnh nhân GNM không do rượu có liên quan tới béo phì, hội chứng chuyển hóa, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, các bệnh lý tim mạch, thường thấy có biểu hiện mệt mỏi kéo dài, rối loạn giấc ngủ, buồn ngủ, ngủ gà, ngừng thở khi ngủ, mệt mỏi khi ngủ dậy, đau nhức cơ bắp... Để đánh giá tình trạng lạm dụng rượu, người ta thường dùng bộ câu hỏi CAGE [30] hoặc test AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test) [31].

#### **1.4. CÁC CHỈ ĐIỂM SINH HỌC CHẨN ĐOÁN BỆNH GAN NHIỄM MỠ**

Hầu hết các bệnh nhân GNM do rượu cũng như GNM không do rượu không có biểu hiện lâm sàng hoặc các biểu hiện lâm sàng rất kín đáo chủ yếu là sự thay đổi về mặt sinh hóa liên quan đến các quá trình rối loạn chuyển hóa mỡ, thoái hóa mỡ, quá trình viêm và xơ hóa trong gan, các quá trình này sản sinh ra các chất giải phóng vào trong máu, do vậy người ta lợi dụng chúng trở thành các chỉ điểm sinh học để chẩn đoán các giai đoạn của bệnh GNM.

##### **1.4.1. Một số chỉ điểm sinh học chẩn đoán thoái hóa mỡ gan**

###### ***1.4.1.1. Chỉ số FLI (Fatty liver index)***

FLI là một test có giá trị dự đoán GNM dựa vào bốn thông số: chỉ số khối cơ thể (BMI), chu vi vòng bụng, triglycerid huyết thanh, nồng độ GGT huyết thanh. Đây là một phương pháp chẩn đoán sàng lọc GNM đơn giản, thuận tiện, thiết thực và khá tin cậy trong thực hành lâm sàng.

$$FLI = \frac{e^{0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745}}{1 + e^{0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745}} \times 100$$

\* TG: triglycerid huyết thanh (mg/dl), BMI: chỉ số khối cơ thể (kg/m<sup>2</sup>)

\* WC: chu vi vòng bụng (cm), GGT: nồng độ GGT huyết thanh (U/l)

Chỉ số FLI thường được áp dụng trong chẩn đoán GNM không do rượu. FLI > 60 thì dự đoán có GNM. Giá trị dự đoán GNM không do rượu của FLI có đường cong AUROC từ 0,78 đến 0,86 tùy theo các nghiên cứu [32],[33],[34],[35],[36].

#### ***1.4.1.2. HSI (hepatic steatosis index)***

HSI là một chỉ điểm sinh học đơn giản có giá trị trong dự đoán GNM không do rượu dựa vào tuổi, tiền sử đái tháo đường type 2, chỉ số khối cơ thể, nồng độ AST và ALT huyết thanh.

$$\text{HSI} = 8 \times \text{ALT/AST} + \text{BMI} + 2 \text{ (nếu có ĐTD2)} + 2 \text{ (nếu là phụ nữ)}$$

Trong một nghiên cứu trên 5362 bệnh nhân GNM không do rượu được chẩn đoán trên siêu âm [37] cho thấy AUROC của HSI để phát hiện GNM không do rượu là 0,819 (95% CI: 0,808-0,830). Giá trị HSI trên 36 có thể phát hiện GNM không do rượu với độ đặc hiệu 93,1%(95% CI:92,0-94,0), giá trị của HSI dưới 30 có thể loại trừ GNM không do rượu với độ nhạy 93,1% (95% CI:92,1-94,1) [38].

#### ***1.4.1.3. LAP (lipid accumulation product)***

LAP là một chỉ số đơn giản được tính dựa vào chu vi vòng bụng và nồng độ triglycerid huyết thanh lúc đói điều chỉnh theo giới, được đưa ra trong nghiên cứu NHANES III để đánh giá lượng sản phẩm lipid tích tụ. Nghiên cứu này đã chứng minh ưu thế vượt trội của LAP so với BMI trong việc đánh giá các nguy cơ biến cố tim mạch đồng thời cũng là một yếu tố dự báo đơn giản và chính xác của thoái hóa mỡ gan trên siêu âm. Trong một nghiên cứu trên 588 bệnh nhân được chẩn đoán GNM trên siêu âm [39] cho thấy giá trị dự báo GNM của LAP có AUROC là 0,79.

Nam giới:  $LAP = (WC \text{ (cm)} - 65) \times (\text{triglycerides (mmol/L)})$

Nữ giới:  $LAP = (WC \text{ (cm)} - 58) \times (\text{triglycerides (mmol/L)})$

WC: chu vi vòng bụng (cm)

Triglycerides: nồng độ triglycerid huyết thanh lúc đói (mmol/l)

#### **1.4.2. Các chỉ điểm sinh học xác định viêm gan nhiễm mỡ và xơ hóa gan**

Ở giai đoạn VGNM, một số dấu hiệu chỉ điểm viêm tăng cao trong máu như interleukin-6, TNF $\alpha$ , adiponectin, resistin, leptin, visfatin..., bên cạnh đó dấu ấn của các quá trình phá hủy và sửa chữa cũng tăng lên. Kết quả của quá trình viêm mạn tính là chết tế bào theo chu trình, hoại tử tế bào, sửa chữa và tái tạo. Trong quá trình này, nhiều phân tử sinh học đã được sinh ra và lưu hành và trong máu bao gồm các enzym gan, một số các protein như  $\alpha$ 2-macroglobulin, haptoglobin, apolipoproteinA1, các chất ức chế mô và các thành phần của chất đệm ngoại bào như axit hyaluronic, laminin, các procollagen, cytokeratin-18... Dưới đây là một số dấu ấn sinh học gián tiếp đơn giản có giá trị trong chẩn đoán VGNM và xơ hóa gan.

##### **1.4.2.1. Các enzym gan**

Transaminase hay amino transferase là những enzym nội bào chuyển nhóm của aspartat và alanin đến nhóm g-ketoglutarat để tạo thành acid oxaloacetic và pyruvic. Sự tăng của các enzym này phản ánh tình trạng tổn thương các tế bào gan. AST (Aspartate amino transferase) hay SGOT (Serum Glutamic Oxalaoacetic Transaminase) hiện diện trong bào tương và ty thể của tế bào, AST được tìm thấy chủ yếu trong tế bào của các cơ quan sau theo thứ tự giảm dần là tim, gan, cơ, xương, thận, tụy tạng, hồng cầu, tiểu cầu. ALT (Alanine amino transferase) hay SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase) có mặt duy nhất trong bào tương của các tế bào, chủ yếu là gan, có một tỷ lệ nhỏ ở thận, tim cơ xương, do đó tăng ALT đặc hiệu hơn tăng AST trong các bệnh gan. Trong bệnh GNM do rượu, ở giai đoạn GNM đơn thuần,



AST và ALT có thể bình thường hoặc tăng nhẹ. Ở giai đoạn VGNM do rượu thường có tăng AST và ALT, tuy nhiên các giá trị này thường ít khi tăng cao quá 300U/l. Nồng độ AST huyết thanh thường tăng cao hơn ALT huyết thanh trong bệnh gan do rượu, do đó tỷ lệ AST/ALT thường lớn hơn 1, phần lớn các trường hợp tỷ lệ này lớn hơn 2 hoặc nhiều hơn. Trong bệnh GNM không do rượu, phần lớn các trường hợp nồng độ AST và ALT huyết thanh bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ thường không quá 5 lần và ALT cũng không phải là một giá trị đặc hiệu trong bệnh GNM không do rượu.

GGT (Gamma Glutamyl Transeferase) là một enzym gắn với màng tế bào tham gia vào quá trình xúc tác chuyển nhóm gamma glutamyl giữa các acid amin qua màng tế bào. Enzym này được thấy với hoạt độ lớn ở gan, đường mật, tụy, thận và hoạt độ thấp hơn ở tim, lách và ruột non. GGT lưu hành trong huyết tương chủ yếu có nguồn gốc từ gan. GGT chịu trách nhiệm chuyển hóa glutathion ngoài tế bào và được coi là enzym đầu tiên chịu tác động khi xảy ra các bệnh lý gan mật [40]. Ở những người nghiện rượu và bệnh GNM do rượu, GGT thường tăng cao rất cao có khi tăng tới trên 1000U/l. Nồng độ enzym này tương ứng với lượng rượu hấp thu và đôi khi nó tăng đơn độc mà không có tăng các transaminase kèm theo. Nồng độ GGT huyết thanh tăng cao mà không có tăng các transaminase có thể coi là một marker chẩn đoán lạm dụng rượu có độ nhạy và độ đặc hiệu tới trên 80%. Tuy nhiên GGT không phải là một dấu hiệu đặc hiệu của bệnh gan do rượu, nó cũng tăng cao trong một số các bệnh lý khác như do thuốc, các bệnh lý nhiễm trùng, nhiễm độc, tắc mật, béo phì, đái tháo đường, nhồi máu cơ tim... Trong bệnh GNM không do rượu, GGT huyết thanh cũng thường tăng nhưng chỉ tăng nhẹ ở mức hai đến ba lần bình thường.

### 1.4.2.2. Chỉ số APRI

APRI (AST- Platelet Radio Index) là một chỉ số đánh giá độ xơ hóa gan đơn giản nhất được tính dựa vào số lượng tiểu cầu và nồng độ AST trong huyết thanh. Công thức tính APRI như sau:

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST (U/l)} / \text{ULN AST (U/l)}}{\text{Số lượng tiểu cầu (x10}^9\text{)}} \times 100$$

ULN AST (upper limit of normal): giới hạn bình thường trên của phòng xét nghiệm nơi gửi mẫu máu để đo ngưỡng AST huyết thanh.

Chẩn đoán xơ hóa gan F3-F4 khi APRI > 1,5 loại trừ khi APRI < 0,5.

APRI được nghiên cứu nhiều trên bệnh nhân nhiễm vi-rút viêm gan B, C mạn tính và một số nghiên cứu trên bệnh GNM không do rượu và bệnh gan rượu. Trong GNM không do rượu giá trị AUROC của APRI chẩn đoán xơ hóa gan là 0,78 (95%CI:0,72-0,89) [41]. Trong GNM do rượu APRI có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp [42].

### 1.4.2.3. Chỉ số Forns

Chỉ số Forns được Xavier Forns sử dụng lần đầu tiên để xác định mức độ xơ hóa ở các bệnh nhân viêm gan vi rút C mạn tính dựa vào 4 thông số đơn giản là tiểu cầu, GGT, cholesterol máu và tuổi.

$$\text{Forns} = 7.811 - 3.131 \times \ln(\text{tiểu cầu (10}^9\text{/L)}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT(U/L)}) + 3.467 \times \ln(\text{tuổi (năm)}) - 0.014 (\text{cholesterol (mg/dl)}).$$

Chẩn đoán xơ hóa gan F3-F4 khi Forns > 6,9; loại trừ khi Forns < 4,2.

Trong bệnh GNM có thể sử dụng chỉ số này để xác định độ xơ hóa tuy nhiên giá trị ở mức vừa phải với AUROC là 0.77 (95%CI 0.68 - 0.85) [41]. Trong bệnh gan do rượu giá trị của Forns cũng ở mức khiêm tốn [42].

#### 1.4.2.4. Chỉ số FIB-4

Chỉ số FIB-4 là một trong các phương pháp chẩn đoán không xâm lấn đơn giản dễ áp dụng dựa vào enzym gan và tiểu cầu để đánh giá mức độ xơ hóa gan có độ chính xác tương đối chấp nhận được.

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Tuổi (năm)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Số lượng tiểu cầu } (\times 10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} \times 100$$

Trong bệnh GNM, FIB-4 để phân biệt VGNM và GNM đơn thuần có AUROC là 0,84 (95%CI:0,79-0,92) [41]. Trong bệnh gan do rượu giá trị của FIB-4 cũng chấp nhận được với AUROC dao động từ 0,7-0,8 [42].

#### 1.4.3. Chỉ số ANI phân biệt gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu.

Chỉ số ANI (ALD/NAFLD index) là một chỉ số khá đơn giản thuận tiện sử dụng trong lâm sàng nhằm phân biệt GNM do rượu và GNM không do rượu.

$$\text{ANI} = -58,5 + 0,637 (\text{MCV}) + 3,91 (\text{AST/ALT}) - 0,406 (\text{BMI}) + 6,35 \text{ (với nam giới)}$$

ANI > 0 chẩn đoán là bệnh GNM do rượu, ANI < 0 chẩn đoán là bệnh GNM không do rượu [43]. Diện tích dưới đường cong AUROC của chỉ số ANI trong chẩn đoán phân biệt bệnh GNM do rượu và GNM không do rượu là 0,935; ở điểm cắt -0,22 có độ nhạy là 87,21%; độ đặc hiệu là 92,45% [44].

### 1.5. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

#### 1.5.1. Siêu âm

Siêu âm là phương pháp đơn giản, thuận tiện, rẻ tiền, thường được sử dụng nhất cho việc sàng lọc GNM và thường là lựa chọn đầu tiên để đánh giá GNM. Các báo cáo về độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm để phát hiện tất cả các giai đoạn của thoái hóa mỡ gan tương ứng là 60-94% và 66-95% [45]. Tuy nhiên siêu âm chỉ có giá trị tốt trong các trường hợp GNM vừa và nặng (> 30% số tế bào gan bị thoái hóa mỡ) [46],[47],[48], trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp gần đây cho thấy độ nhạy của siêu âm trong phát hiện GNM vừa và

nặng là 84,8% [49], với GNM nhẹ độ nhạy của siêu âm khá thấp chỉ 47-55% [50]. Độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm đối với GNM cũng giảm đi khi có tổn thương viêm và xơ hóa [49],[51].

**\* *Biểu hiện của gan nhiễm mỡ trên siêu âm* [45, 52]**

Nhu mô gan bình thường là đồng nhất với độ hồi âm bằng hoặc cao hơn rất ít so với thận phải, và thường có hình ảnh rõ ràng của các mạch máu, đường mật trong gan và cơ hoành. Khi bị nhiễm mỡ, các vi giọt mỡ sắp xếp kế cận nhau tạo nên nhiều mặt phẳng phân cách cho sự phản hồi sóng âm, mỡ lại là môi trường có hệ số giảm âm cao, do vậy khi gan bị nhiễm mỡ sẽ có một số đặc điểm sau.

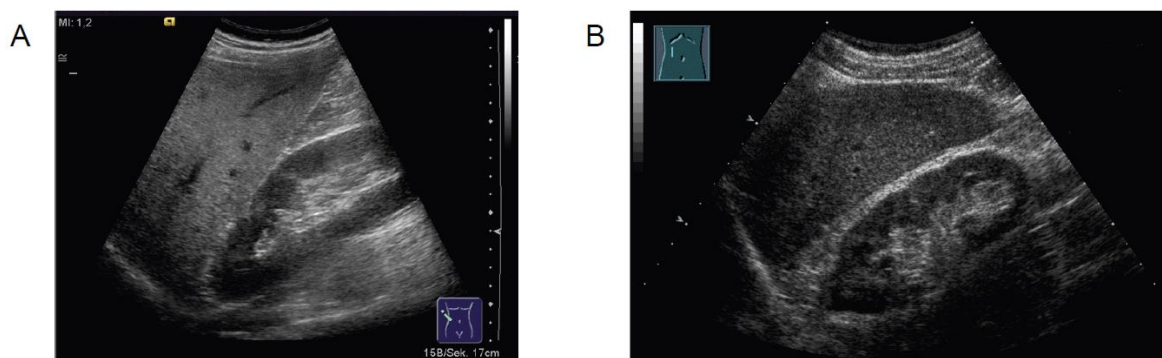
Độ hồi âm của nhu mô gan tăng tạo nên hình ảnh đặc trưng mà một số tác giả gọi là "gan sáng". Độ hồi âm của nhu mô gan sẽ chênh lệch rất nhiều so với các cơ quan lân cận khi khảo sát ở cùng độ sâu như thận bên phải. Bình thường độ hồi âm của nhu mô gan và nhu mô thận là gần tương đương nhau, khi bị nhiễm mỡ, độ hồi âm của nhu mô gan tăng hơn nhiều so với nhu mô thận. Và thông thường thành của các cấu trúc ống, mạch tăng âm hơn so với nhu mô gan nên tương phản hẳn so với nhu mô gan xung quanh. Trong GNM thì sự tương phản này giảm rõ rệt đến mức khó phân biệt được cấu trúc ống mạch trên nền GNM nên quan sát thấy cấu trúc mạch máu thưa thớt. Những giọt chất béo cũng làm giảm tia thâm nhập qua gan dẫn đến giảm độ hút âm của các cơ quan ở sâu do đó không thấy rõ được các cấu trúc ở sâu ví dụ như không nhìn thấy rõ ràng được cấu trúc của cơ hoành, các mạch máu, giường túi mật ở rốn gan. Mật độ hồi âm của GNM vẫn còn mang tính chất tương đối đồng nhất trừ khi có kèm theo mô xơ phát triển.

Theo tác giả Hagen-Ansert và một số tác giả khác [52],[53],[54], có thể chia GNM thành 3 mức độ chính trên siêu âm:

- Mức độ nhẹ (độ 1): nhu mô gan tăng âm nhẹ so với vỏ thận, còn nhìn rõ cơ hoành, bờ các tĩnh mạch cửa, cấu trúc và các mạch máu trong gan, không suy giảm chùm âm phía sau.

- Mức độ trung bình (độ 2): nhu mô gan tăng âm lan tỏa, khả năng quan sát các đường bờ của các mạch máu trong gan và cơ hoành bị giảm nhiều nhưng vẫn còn thấy có mặt của các cấu trúc của gan, còn phân định được các mạch máu trong gan, suy giảm nhẹ chùm âm phía sau.

- Mức độ nặng (độ 3): hình ảnh gan “sáng loáng”, gan tăng âm nhiều, không còn nhìn rõ bờ các tĩnh mạch cửa, các cấu trúc trong gan và cơ hoành, suy giảm nặng chùm âm phía sau.



**Hình 1.2. Hình ảnh gan nhiễm mỡ trên siêu âm**

A - Gan nhiễm mỡ, B - Gan bình thường

\* Nguồn: Theo Hussain H.K. (2016) [54]

### 1.5.2. Chụp cắt lớp vi tính (Computed tomography - CT)

Chụp CT có cản quang và không có cản quang đã được dùng rộng rãi để chuẩn đoán GNM. Không giống như siêu âm, chụp CT sử dụng các phép đo mật độ mô bằng đơn vị Hounsfield. Mật độ mô phụ thuộc vào thành phần mô. Đánh giá GNM trên phim chụp CT ổ bụng cho thấy sự giảm tỷ trọng của gan so với lách. Khi tỷ trọng của gan giảm 10 độ Hounsfield so với lách thì có thể chẩn đoán là GNM. Thường tính tỷ lệ về tỷ trọng gan/lách theo độ Hounsfield, trong trường hợp GNM, tỷ lệ này nhỏ hơn 1. Chụp CT có cản quang có độ nhạy

là 74% và độ đặc hiệu là 70% để phát hiện tất cả các mức độ của thoái hóa mỡ gan [55]. Với GNM vừa và nặng ( $\geq 30\%$  trên mô học), chụp CT có độ nhạy là 84% và độ đặc hiệu là 100% [45],[56]. Các báo cáo cũng đã chứng minh chụp CT không nhạy cảm với GNM nhẹ [57]. Chụp CT có độ nhạy thấp với các trường hợp GNM nhẹ dưới 30% và độ đặc hiệu chẩn đoán GNM cũng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như xơ hóa, viêm và phù nề cũng có thể làm giảm tỷ trọng của gan. Do đó chụp CT không phân biệt được GNM đơn thuần và viêm GNM. Sự đánh giá thoái hóa mỡ gan trên phim CT có cản quang chịu ảnh hưởng bởi sự tưới máu gan và các bệnh gan cơ bản khác. Chính vì những hạn chế trên, chụp CT không phải là một phương pháp được lựa chọn để chẩn đoán sàng lọc hoặc theo dõi GNM.

### **1.5.3. Chụp cộng hưởng từ (Magnetic resonance imaging - MRI)**

Chụp MRI là một kỹ thuật chính xác và tương đối vượt trội hơn so với siêu âm và chụp CT để phát hiện những trường hợp GNM nhẹ. MRI có thể được sử dụng để định tính và định lượng chất béo trong nhu mô gan. Nguyên tắc cơ bản của chụp cộng hưởng từ là dựa trên sự khác nhau về bản chất hóa học của nước và chất béo do đó các proton nước và chất béo tạo ra các tín hiệu khác nhau trong từ trường tạo ra các tần số cộng hưởng từ khác nhau giữa nước và chất béo. Các phương pháp định lượng thường được sử dụng nhiều nhất là gọi là hình ảnh giai đoạn ngoài và trong, trong đó các tín hiệu từ các proton chất béo được thêm hoặc trừ, tương ứng với các tín hiệu từ các proton trong nước. Giảm của tín hiệu giai đoạn ra trên T1W là một yếu tố dự báo chính xác về nội dung chất béo gan so với đánh giá mô học [45], [56], [58], [59]. Kỹ thuật MRI có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán và đo lường GNM. Nhiều kỹ thuật MRI đã được phát triển để nâng cao hiệu quả của nó trong chẩn đoán và định lượng chất béo trong GNM tuy nhiên chụp MRI vẫn khó phân biệt được

khi có viêm và xơ hóa gan, mặt khác do chi phí tốn kém nên MRI vẫn chưa được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng để chẩn đoán GNM.

#### **1.5.4. Các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan**

Các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan đều dựa trên nguyên lý chung là đo sự biến dạng của mô gan dưới tác động của một lực. Sự biến dạng này tùy thuộc vào độ cứng của gan. Kỹ thuật đo độ đàn hồi của gan gồm 3 bước: tạo ra lực tác động lên mô gan gây ra sự biến dạng, ghi nhận vận tốc sóng biến dạng bằng siêu âm theo dõi, xử lý và cho kết quả độ cứng của gan bằng các thuật toán. Các phương pháp khác nhau sẽ sử dụng các kỹ thuật khác nhau tác động lên 3 khâu này. Có nhiều kỹ thuật khác nhau để đo độ đàn hồi gan như: đo độ đàn hồi thoáng qua (Transient elastography sử dụng máy Fibroscan), kỹ thuật ghi hình ARFI, kỹ thuật đo độ đàn hồi cộng hưởng từ (MRE)... [60], [61], [62]. Giá trị chung của các phương pháp đo độ đàn hồi gan trong bệnh GNM là cho phép đánh giá độ xơ hóa gan, Fibroscan cũng cho phép đánh giá được độ nhiễm mỡ gan nhưng không đánh giá chính xác được các giai đoạn cũng như các loại tổn thương trong bệnh gan nhiễm mỡ.

### **1.6. Mô bệnh học bệnh gan nhiễm mỡ**

#### **1.6.1. Thoái hóa mỡ**

Thoái hóa mỡ là tổn thương cơ bản nhất trong bệnh GNM, có tính chất quyết định chẩn đoán. Dựa vào kích thước các không bào mỡ và vị trí của nhân tế bào người ta chia tổn thương thoái hóa mỡ tế bào gan thành 2 loại là thoái hóa mỡ hạt to, thoái hóa mỡ hạt nhỏ [63], [64], [65], [66].

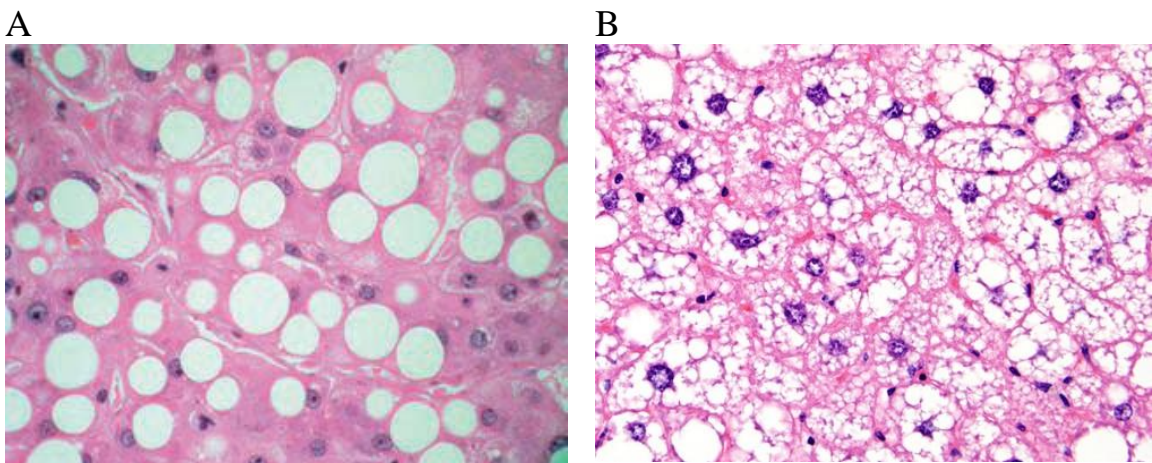
##### **1.6.1.1. Thoái hóa mỡ hạt to**

Thoái hóa mỡ hạt to (hay thoái hóa mỡ không bào lớn) là do sự lắng đọng chất béo trong bào tương của tế bào gan tạo thành những hạt mỡ lớn. Quan sát dưới kính hiển vi thấy trong bào tương tế bào gan chứa một hoặc nhiều giọt mỡ

có kích thước lớn > 25 micromet đẩy lệch nhân tế bào gan về một phía. Thường sự tích tụ chất béo bắt đầu diễn ra ở vùng quanh tĩnh mạch trung tâm (vùng 3) của tiểu thùy gan và khi mức tích tụ lớn hơn 30% trọng lượng gan thì lan dần đến vùng quanh khoảng cửa (vùng 1).

#### **1.6.1.2. Thoái hóa mỡ hạt nhỏ**

Thoái hóa mỡ hạt nhỏ (thoái hóa mỡ không bào nhỏ) thường liên quan đến quá trình rối loạn chuyển hóa mỡ trong tế bào gan khiến bộ ty lạp thể bị thoái hóa biến đổi thành nhiều hạt mỡ nhỏ nằm trong bào tương của tế bào gan, vây quanh nhân tế bào không làm đẩy lệch nhân. Dưới kính hiển vi quan sát thấy tế bào gan chứa nhiều không bào mỡ có kích thước rất nhỏ từ 3-5 micromet, tập trung quanh nhân tế bào nằm ở giữa. Thoái hóa mỡ hạt nhỏ thường xuất hiện rải rác trên tất cả các vùng của gan.



**Hình 1.3. Thoái hóa mỡ hạt to (A) và thoái hóa mỡ hạt nhỏ (B)**

*\* Nguồn: Theo Dancygier H. (2010) [28]*

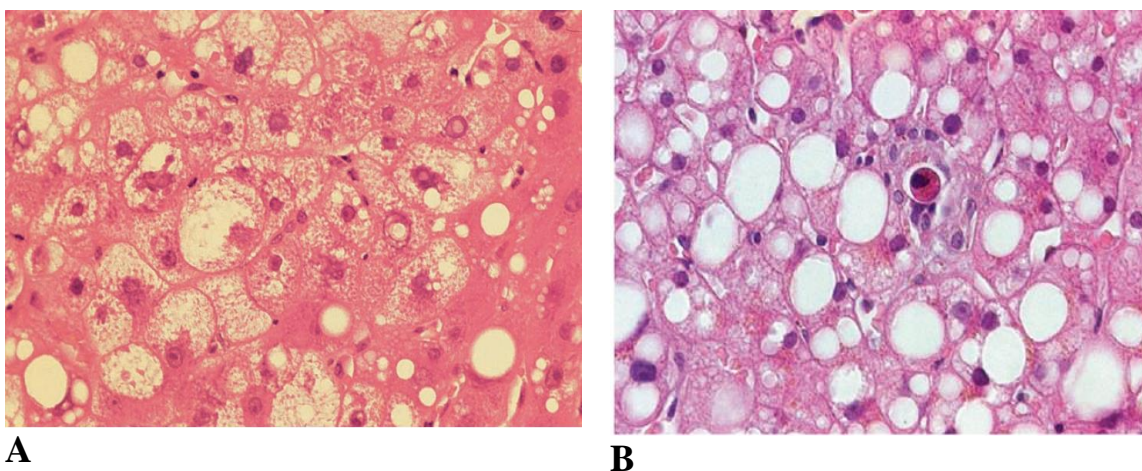
#### **1.6.2. Tổn thương tế bào gan**

Tổn thương tế bào gan trong GNM thường xuất hiện các dạng phồng tế bào gan (balloned hepatocyte), tuy nhiên cũng có thể gặp các tế bào gan chết theo chương trình tạo thành thể acidophil bodies, các dạng hoại tử, ly giải tế bào .



### 1.6.2.1. Phồng tế bào gan (*Balloning hepatocyte*)

Phồng tế bào gan (tế bào bóng) là biểu hiện của tế bào gan bị tổn thương, là một dạng chết theo chương trình (apoptosis). Tế bào gan to ra, sưng phồng lên, nguyên sinh chất cũng loãng ra và phù nề trong tế bào. Chúng thường nằm xen lẫn với các tế bào gan thoái hóa mỡ, phần lớn ở vùng 3 của đơn vị nang gan và ở những vùng xơ hóa quanh mao mạch nan hoa. Phồng tế bào gan là tổn thương hay gặp trong GNM tuy nhiên chúng không có tính đặc trưng, nó cũng có thể xuất hiện trong các bệnh lý gan khác như viêm gan vi rút mạn tính, viêm đường mật mạn tính [64],[67].



**Hình 1.4. Phồng tế bào gan (A); thể acidophil (B)**

\* Nguồn: *Brown G.T. và Kleiner D.E. (2016) [68]*

Tế bào gan phồng to được cho là kết quả của sự biến đổi những sợi cytoskeleton, trong tế bào gan bị phồng to, 2 keratin của tế bào gan là 8 và 18 bị đứt gãy [69]. Ngoài ra người ta còn nhận thấy có sự tăng dịch trong nguyên sinh chất của tế bào bị phồng to, một số có chứa những giọt mỡ nhỏ hoặc thể Mallory-Denk trong bào tương [66]. Tổn thương phồng tế bào gan có thể sửa chữa thích nghi, tuy nhiên đa số những trường hợp tổn thương nặng sẽ dẫn đến ly giải tế bào. Phồng tế bào gan có thể quan sát trên tiêu bản nhuộm HE là những tế bào gan to ra, kích thước thường to gấp 2 đến 3 lần tế bào gan bình thường, mất hình đa diện, nguyên sinh chất nhạt màu, vẫn có nhân nằm ở giữa.

Tổn thương phòng tế bào gan có thể quan sát rõ ràng hơn trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch cytokeratin 8 hoặc 18 [66].

#### **1.6.2.2. Tế Acidophil (*Apoptotic hepatocyte*)**

Tế acidophil là những tế bào gan chết theo chương trình (apoptosis of hepatocyte). Tế acidophil lần đầu tiên được mô tả bởi Councilman trong bệnh sốt vàng nên trước đây được gọi là tế Councilman. Đó là những tế bào gan tự hủy hoại, nhiễm sắc thể ngưng tụ, co nhỏ, sau đó nhân bị phân rã thành nhiều mảnh, các bào quan và nguyên sinh chất cũng bị co rút, cô đặc lại nhưng vẫn được bao bọc trong một màng tế bào nguyên vẹn. Do vậy tế bào chết nhưng vẫn không bị rò rỉ các thành phần bên trong ra xung quanh. Sau đó các đại thực bào và tế bào Kuffer sẽ có nhiệm vụ dọn dẹp. Quan sát trên tiêu bản nhuộm HE sẽ thấy tế acidophil là cấu trúc hình tròn bắt màu acid nhưng có viền bắt màu kiềm xung quanh, có thể có hoặc không các mảnh nhân ở trong. Các cấu trúc này thường xuất hiện ở quanh mao mạch nan hoa [66]. Tế acidophil thường gặp trong VGNM, số lượng tế acidophil tương quan với mức độ hoạt động của bệnh [70]. Nhiều bằng chứng chỉ ra rằng chúng gặp nhiều trong VGNM không do rượu hơn là bệnh gan do rượu [64]. Tế acidophil cũng có thể gặp trong một số bệnh gan khác như viêm gan vi rút, viêm gan do thuốc, bệnh gan ứ mật, các bệnh gan tăng sản và ung thư gan...

#### **1.6.2.3. Hoại tử tế bào gan**

Hoại tử tế bào gan có thể gặp trong GNM nhưng không phải là tổn thương phổ biến. Thường gặp hơn trong GNM do rượu và những trường hợp VGNM nặng. Có thể thấy các dạng hoại tử kiểu cầu nổi hoặc kiểu hợp lưu.

#### **1.6.3. Viêm tiểu thùy và khoảng cửa**

Viêm tiểu thùy và khoảng cửa cũng xuất hiện trong GNM, khi đó người ta gọi là VGNM. Các tế bào viêm xâm nhập vào tiểu thùy gan và khoảng cửa

bao gồm nhiều loại: bạch cầu lympho, bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu mono và các tế bào Kupffer [71].

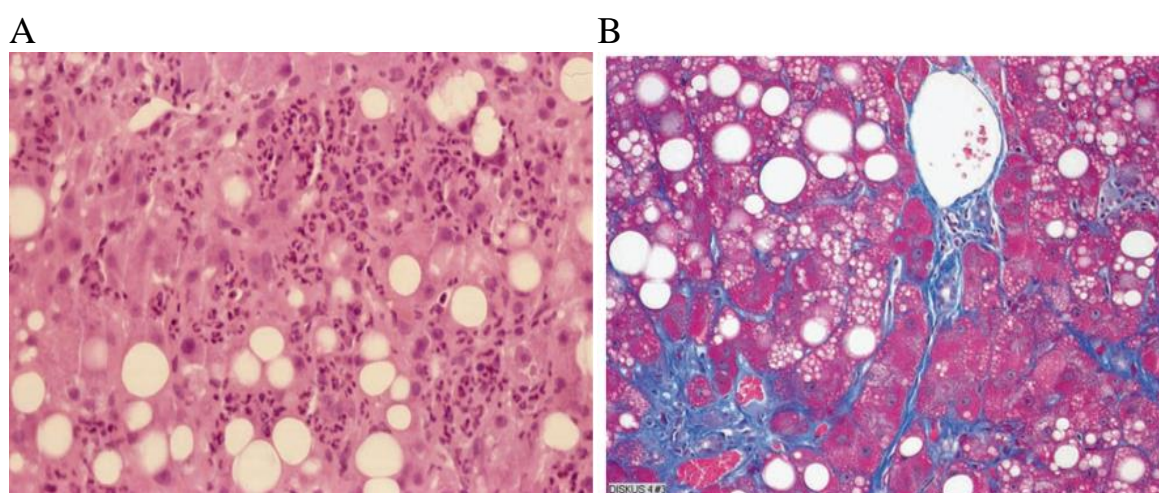
Viêm tiểu thùy gan: các tế bào viêm xâm nhập vào trong tiểu thùy thường tạo thành các ổ viêm với nhiều hình thái khác nhau. Kiểu vệ tinh (satelitis): là nơi tập trung các bạch cầu đa nhân trung tính bao quanh các tế bào gan dạng bóng (phồng tế bào gan) và thể Mallory-Denk. U hạt mỡ (lipogranulomas): bao gồm các tế bào viêm mạn tính, tế bào kuffer hiếm khi có các tế bào ura acid, bao quanh các tế bào gan thoái hóa mỡ hoặc những nang mỡ lớn, có thể xuất hiện rải rác trong tiểu thùy và khoảng cửa. U hạt mỡ nhỏ (microgranulomas): thường là những đám tế bào Kupffer tập trung lại cùng với những hạt mỡ nhỏ trộn lẫn với tế bào viêm và sợi collagen. Tổn thương này thường thấy xuất hiện trước khi có hoại tử viêm [72].

Viêm khoảng cửa trong GNM không do rượu thường thấy chủ yếu là các bạch cầu lympho, ngược lại trong bệnh gan do rượu lại thường là các bạch cầu đa nhân trung tính. Viêm khoảng cửa hay gặp trong bệnh gan do rượu hơn là trong GNM không do rượu. Mức độ viêm khoảng cửa trong viêm gan GNM thường không nặng như trong các viêm gan mạn tính khác như viêm gan vi rút. Trong bệnh GNM không do rượu viêm khoảng cửa có tương quan với mức độ tiến triển của bệnh, khi viêm khoảng cửa không tương xứng với mức độ nặng của bệnh cần tìm một bệnh lý gan khác đi kèm [73],[74].

#### **1.6.4. Xơ hóa gan**

Trong bệnh GNM, xơ hóa thường xuất hiện cùng với viêm tiểu thùy và khoảng cửa, là dấu hiệu chỉ điểm của giai đoạn VGNM. Xơ hóa trong VGNM có tính chất đan xen, thường bắt đầu ở vùng 3 của đơn vị nang, xuất hiện quanh mạch máu, quanh tế bào, quanh mao mạch nan hoa, là kết quả của sự lắng đọng collagen ở khoảng Disse. Sự xuất hiện của xơ hóa được mô tả như những lưới mắt cáo trong đó các sợi collagen như những sợi thép đan xen bao quanh tế bào

gan và mao mạch nan hoa tạo thành những lưới xơ. Khi xơ hóa nặng hơn sẽ tiến triển ra khoảng cửa, dần dần hình thành các cầu xơ nối trung tâm tiểu thùy với khoảng cửa, các khoảng cửa với nhau và cuối cùng là xơ gan. Mức độ hoạt động của VGNM tương quan chặt chẽ với mức độ viêm và xơ hóa. Trong GNM do rượu xơ hóa thường xuất hiện sớm hơn và thường thấy xơ hóa cơ bản ở khoảng cửa phối hợp với xơ hóa ở vùng 3 [13],[18],[66],[75].



**Hình 1.5. Viêm tiểu thùy gan (Nhuộm HE - A) và xơ hóa tiểu thùy gan (Nhuộm Trichrome Masson - B)**

*\* Nguồn: Theo Seitz H.K. và Mueller S. (2010) [19]*

Xơ hóa ở giai đoạn sớm khó phát hiện trên những tiêu bản nhuộm HE thông thường. Nhuộm Trichrome Masson hoặc Vimentin, Reticulin có thể nhận thấy xơ hóa. Trong VGNM do rượu hay không do rượu cũng như các bệnh lý gan mạn tính khác, sự hình thành collagen ở mao mạch nan hoa là kết quả hoạt động của các tế bào sáng. Gần đây mức độ hoạt động của các tế bào sáng có thể đánh giá được bởi nhuộm hóa mô miễn dịch với Alpha-smooth muscle actin, nó có thể chỉ ra sự tiến triển của xơ hóa trong bệnh GNM.

### **1.6.5. Các tổn thương khác trong bệnh gan nhiễm mỡ**

#### ***1.6.5.1. Thể Mallory-Denk***

Mallory-Denk là một thể vùi ưa acid nằm trong nguyên sinh chất tế bào, được tạo thành do sự hủy hoại của các sợi protein trung gian như cytokeratin 8/18, ubiquitin và một số protein sốc nhiệt khác. Cấu trúc này thường được tìm thấy gần hoặc xung quanh hạt nhân của những tế bào gan phồng to trong VGNM do rượu, GNM do thuốc và hóa chất, bệnh gan nhiễm độc, bệnh bột gan, viêm gan ứ mật mạn tính và những bệnh lành tính cũng như ác tính khác của gan. Đây không phải là một tổn thương đặc hiệu của GNM tuy nhiên thể Mallory-Denk có tương quan với mức độ hoạt động hoại tử viêm và mức độ nặng của VGNM. Có thể tìm thấy thể Mallory-Denk trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin Eosin, Trichrome Masson. Nhuộm hóa mô miễn dịch Cytokeratin 8/18, Ubiquitin hoặc p62 phát hiện được thể Mallory-Denk tốt hơn [76].

#### ***1.6.5.2. Không bào nhân (Glycogenated nuclei - Nuclear vacuolation)***

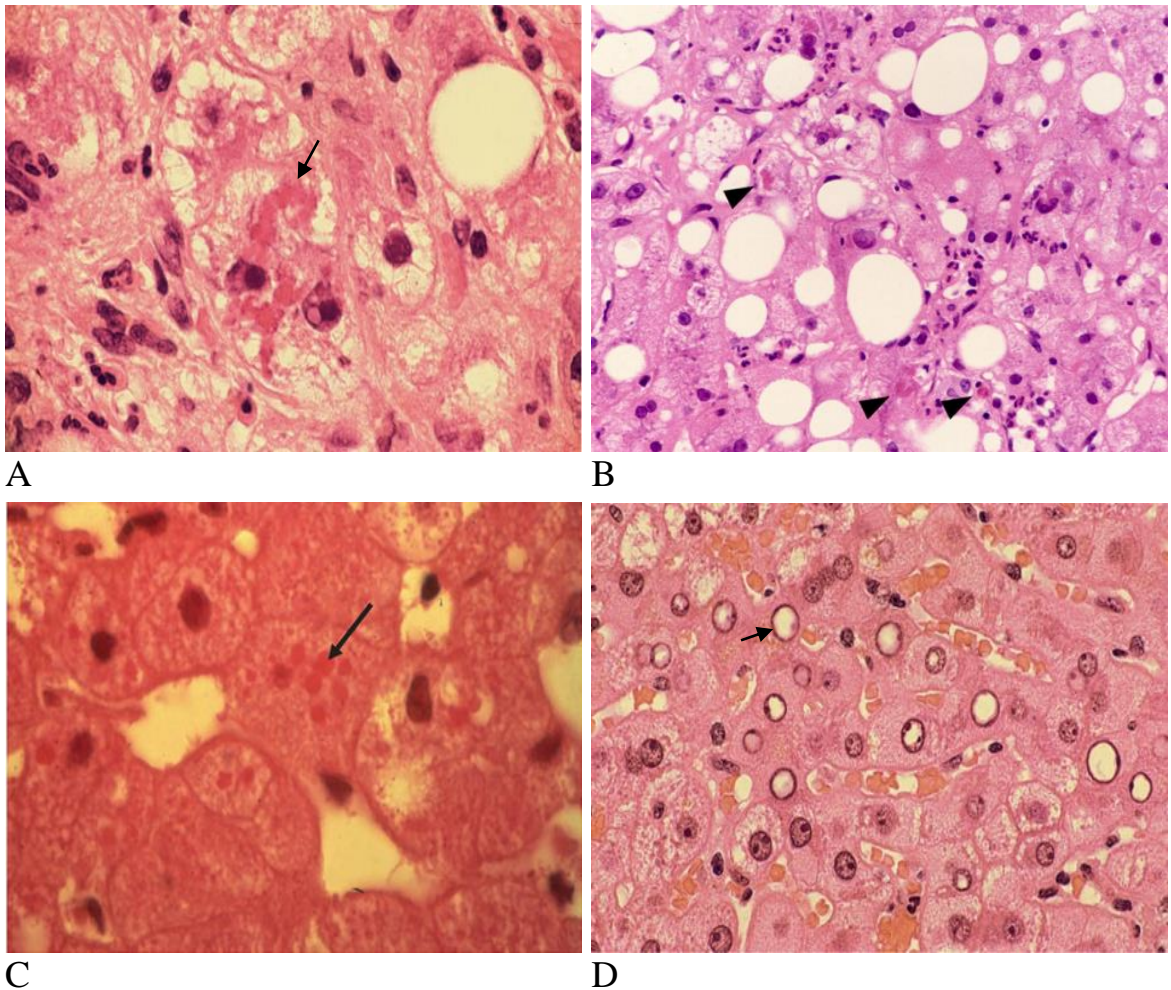
Trên MBH glucogenated nuclei là những không bào trong nhân tế bào gan tạo ra do sự tích tụ glycogen ở trong nhân tế bào [77]. Đây là một tổn thương hay gặp trong GNM do rượu và không do rượu, tuy nhiên không phải là một tổn thương đặc hiệu. Có thể gặp trong một số bệnh gan khác như gan nhiễm độc (bệnh Wilson), đái tháo đường, gan thường ở trẻ em.

#### ***1.6.5.3. Ty thể khổng lồ (Megamitochondria)***

Là một cấu trúc bất thường hình tròn hoặc hình trụ ưa base nằm trong tế bào giống như một thể vùi khuyết tinh thể và những lá mỏng màng tế bào. Sự xuất hiện của ty thể khổng trong tế bào gan thường có trong GNM do rượu, GNM không do rượu, GNM cấp tính thai kỳ, bệnh Wilson. Trong GNM do rượu, ty thể khổng lồ thường xuất hiện ở giai đoạn trung bình chưa có viêm và xơ hóa và nó là dấu hiệu chỉ điểm của sự tiến triển đến xơ hóa. Trong GNM không do rượu, ty thể khổng lồ không liên quan đến mức độ nặng nhẹ của MBH



và chúng cũng không rõ ràng. Cấu trúc bất thường này chỉ chỉ ra phản ứng quá mức của quá trình oxy hóa hơn là hậu quả của tổn thương GNM.



**Hình 1.6. Một số tổn thương trong bệnh gan nhiễm mỡ**

Thể Mallory-Denk (A, B), ty thể không lồ (C), không bào nhân (D)

\* Nguồn: Theo Seitz H.K. và Mueller S. (2010) [19]

#### **1.6.5.4. Sự lắng đọng sắt**

Trong bệnh gan do rượu, sự lắng đọng sắt ở mức độ trung bình thường xảy ra rải rác không phân bố rõ vùng nào. Sắt lắng đọng gây phá hủy tế bào gan và tế bào Kuffer. Trong GNM không do rượu, ứ đọng sắt thường xuất hiện ở mức độ trung bình xung quanh khoảng cửa và quanh tế bào gan, tế bào nội mạc. Sự liên hệ của quá trình lắng đọng sắt ở gan với mức độ xơ hóa gan vẫn còn là một vấn đề đang tranh cãi.

#### ***1.6.5.5. Phản ứng vi quản mật (Ductular reaction)***

Phản ứng vi quản mật là sự gia tăng của các vi quản mật ở khoảng cửa. Nó xảy ra ở những tế bào gốc ở vùng ngoại vi khoảng cửa thường kéo theo bạch cầu đa nhân trung tính và sự thay đổi chất nền. Bằng nhuộm hóa mô miễn dịch với Keratin 7/17 có thể nhận biết được sự sinh sôi nảy nở của các vi quản mật. Phản ứng vi quản mật thường xuất hiện ở giai đoạn muộn của bệnh GNM do rượu cũng như không do rượu, kèm theo quá trình xơ hóa gan tiên triển.

#### **1.6.6. Đánh giá giai đoạn và mức độ gan nhiễm mỡ**

Bệnh GNM cũng là một bệnh lý phức tạp về mặt mô học được mô tả bao gồm tổn thương thoái hóa mỡ, tổn thương tế bào gan, tổn thương viêm và xơ hóa. Những đặc điểm mô học này không phải là đặc trưng riêng biệt và có thể được tìm thấy rải rác trong các bệnh gan khác. Tuy nhiên khi chúng kết hợp theo các mô hình cụ thể chúng thể hiện được đặc trưng cũng như giai đoạn và mức độ của bệnh GNM. Chính vì vậy các nhà giải phẫu bệnh cố gắng xây dựng các thang điểm để thống nhất và đơn giản hóa việc phân loại và đánh giá mức độ bệnh GNM.

**Phân loại giai đoạn bệnh GNM:** chia 3 giai đoạn [17]

- ***GNM đơn thuần:*** Bao gồm các trường hợp

+ Chỉ có thoái hóa mỡ.

+ Thoái hóa mỡ với viêm tiểu thùy hoặc viêm khoảng cửa nhưng không có tổn thương phòng tế bào gan.

+ Thoái hóa mỡ với tổn thương phòng tế bào gan mà không có viêm tiểu thùy hoặc khoảng cửa.

- ***VGNM:*** Bao gồm cả 3 tổn thương thoái hóa mỡ, phòng tế bào gan, viêm tiểu thùy.

- ***Xơ gan do GNM:*** Khi có tổn thương xơ hóa đảo lộn cấu trúc và trước đó có bằng chứng thoái hóa mỡ hoặc VGNM.

Năm 1999, Brunt và cộng sự lần đầu tiên đưa ra bảng điểm đánh giá mức độ và giai đoạn bệnh GNM không do rượu dựa trên các tổn thương mô học chính là tế bào gan thoái hóa mỡ, phòng tế bào gan, viêm tiểu thùy, viêm khoảng cửa và xơ hóa. Sau đó đến năm 2002, các nhà giải phẫu bệnh thuộc hệ thống mạng lưới nghiên cứu lâm sàng về bệnh GNM không do rượu của Mỹ (NASH CRN) đã thiết kế một thang điểm MBH đầy đủ các tổn thương để đánh giá mức độ và giai đoạn bệnh GNM không do rượu dựa trên 14 tổn thương cơ bản (Non alcoholic fatty liver disease activity score - NAS) [44]. Hiện nay thang điểm NAS là thang điểm thông dụng nhất được Tổ chức Tiêu hóa thế giới, và Hiệp hội Gan mật Mỹ, và Hiệp hội Gan mật châu Âu khuyến cáo sử dụng trong chẩn đoán mô học, đánh giá mức độ, giai đoạn bệnh GNM không do rượu cho cả người lớn và trẻ em [11], [12], [17].

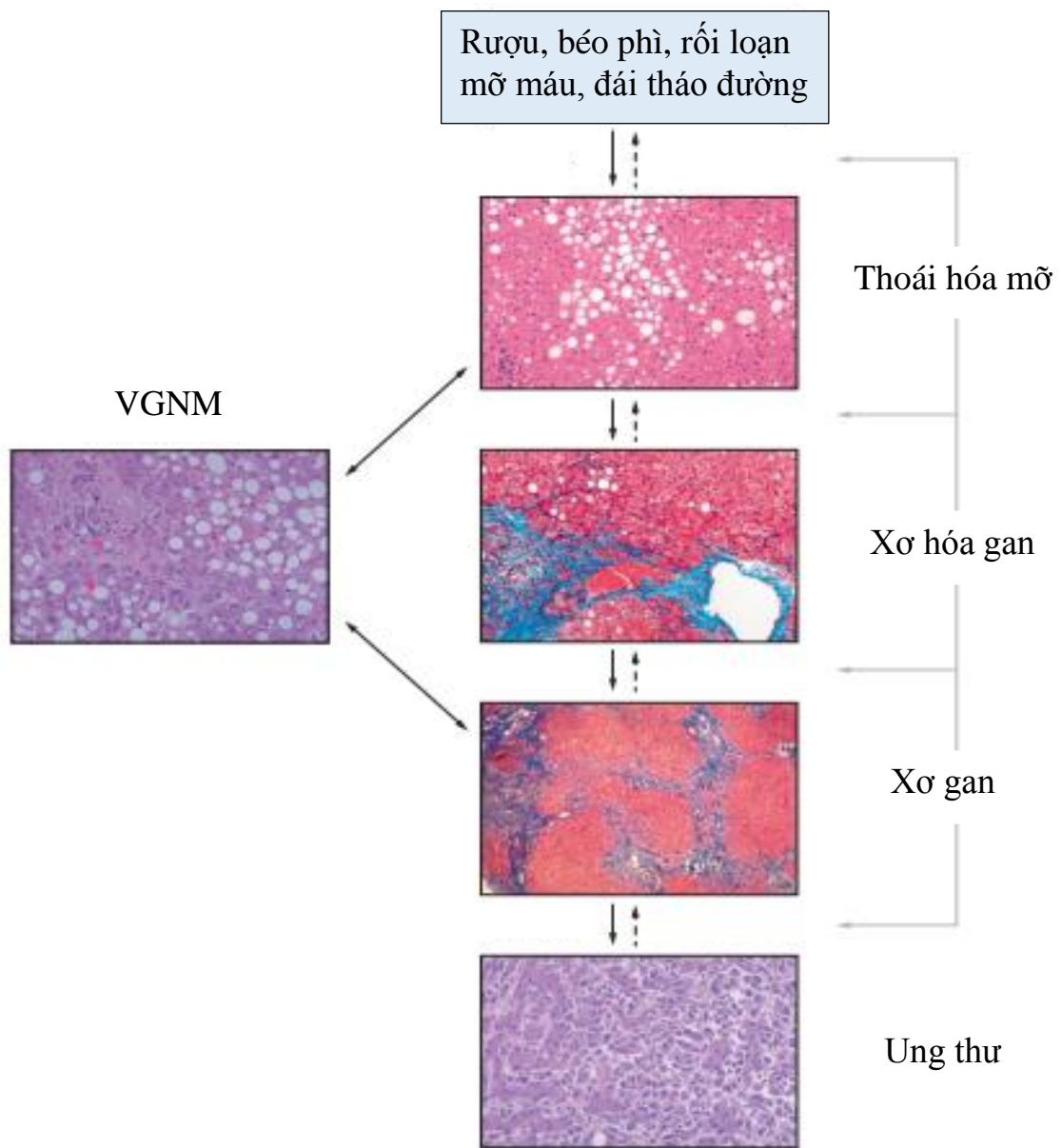
Thang điểm NAS chủ yếu để đánh giá mức độ tổn thương MBH của bệnh GNM, trong chẩn đoán xác định giai đoạn GNM đơn thuần và VGNM cũng bộc lộ một số điểm yếu ở những trường hợp ranh giới. Vì vậy tác giả Pierre Baldossa [78] đã đưa ra thuật toán FLIP để chẩn đoán VGNM dựa trên 3 tổn thương mô học chính là thoái hóa mỡ, phòng tế bào gan và viêm tiểu thùy. Thuật toán này đã được Hội Gan mật châu Âu khuyến cáo dùng để chẩn đoán giai đoạn bệnh GNM không do rượu vào năm 2016 [11].

Đối với bệnh GNM gan do rượu, việc sử dụng hệ thống tính điểm mô học bị hạn chế và cho đến nay vẫn chưa có thang điểm mô học nào đạt được đồng thuận. Năm 2006, Yip và Burt [79] đã đưa ra hệ thống tính điểm để đánh giá tổn thương MBH của bệnh GNM do rượu, về cơ bản cách tính điểm gần giống với thang điểm NAS. Tuy nhiên do đặc điểm MBH của bệnh GNM do rượu và bệnh GNM do rượu gần tương tự nhau nên có thể dùng thang điểm NAS trong bệnh gan do rượu.



## 1.7. TIẾN TRIỂN CỦA BỆNH GAN NHIỄM MỠ

Có khoảng 30% bệnh nhân GNM không do rượu sẽ tiến triển thành VGNM mạn tính, trong đó 20% sẽ phát triển thành xơ gan và 30-40% người xơ gan sẽ tử vong trong vòng 10 năm. Các nghiên cứu cho thấy 80% bệnh nhân nghiện rượu sẽ tiến triển thành bệnh GNM. Nếu tiếp tục sử dụng rượu, 20-40% số bệnh nhân này tiến triển đến viêm gan do rượu và 40% dẫn đến xơ gan. Nếu ngừng sử dụng rượu ở giai đoạn chưa có xơ gan thì có thể hồi phục.



**Hình 1.7. Tiến triển của bệnh gan nhiễm mỡ [6]**

## **1.8. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ BỆNH GAN NHIỄM MỠ TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM**

Bệnh GNM là một quang phổ bệnh lý phức tạp. Từ lâu, người ta đã biết đến các tổn thương GNM thường xuất hiện ở những người nghiện rượu. GNM do rượu đã được nghiên cứu từ những năm của thế kỷ thứ 18 và nó không ngừng được nghiên cứu trên mọi góc cạnh nhằm đưa ra các bằng chứng về dịch tễ, cơ chế bệnh sinh, lâm sàng, các phương tiện chẩn đoán, tiên lượng và điều trị. Hội Gan mật Mỹ và Hội Gan mật Châu Âu cũng đã đưa ra hướng dẫn chính thức về bệnh gan do rượu [6], [80].

Sau GNM do rượu, người ta lại phát hiện thấy những tổn thương gan giống như ở những người lạm dụng rượu nhiều bao gồm cả thoái hóa mỡ, viêm gan và xơ gan cũng gặp ở những người không lạm dụng rượu hoặc lạm dụng rượu không đáng kể. Cho đến năm 1980, Ludwig và cộng sự đã chính thức đưa ra khái niệm bệnh GNM không do rượu [16]. Từ đó, các khái niệm và các nghiên cứu về bệnh GNM không do rượu và bệnh GNM do rượu dần dần được mở rộng ra. Đặc biệt, các nghiên cứu về bệnh GNM không do rượu ngày một nhiều và nó có vẻ như là một bệnh thời sự. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy sự khác biệt về đặc điểm của bệnh GNM ở mỗi vùng địa lý.

Năm 2002, cơ quan nghiên cứu lâm sàng về bệnh GNM không do rượu (NASH CRN) đã được khởi xướng thành lập bởi Viện Quốc gia về bệnh tiêu đường - tiêu hóa - thận (NIDDK) của Mỹ để tiến hành các nghiên cứu đa trung tâm về nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh, diễn biến, biến chứng và điều trị bệnh GNM không do rượu, từ đó đưa ra các danh pháp, định nghĩa, tiêu chuẩn chẩn đoán và hướng dẫn điều trị về bệnh GNM không do rượu.

Năm 2005, Hội nghị châu Á Thái Bình Dương về bệnh GNM không do rượu cũng đã đưa ra những hướng dẫn trong chẩn đoán và điều trị bệnh này .

Năm 2012-2018 Hội Gan mật Mỹ, Hội Tiêu hóa thế giới và Hội Gan mật châu Âu cũng đưa ra các khuyến cáo mới nhất và đầy đủ cho bệnh GNM không do rượu [11],[12],[15],[17].

Tại Việt Nam, cho đến nay các nghiên cứu về bệnh GNM còn ít đặc biệt các nghiên cứu có bằng chứng về MBH. Năm 2001, Lê Thành Lý [65] có nghiên cứu về giá trị của siêu âm hai chiều trong GNM. Phan Xuân Sỹ [81] có nghiên cứu đối chiếu hình ảnh gan tăng âm trên siêu âm với lâm sàng và MBH. Hai nghiên cứu này cũng chưa làm rõ được về các đặc điểm MBH, đánh giá các giai đoạn, mức độ và nguyên nhân của bệnh GNM. Năm 2014, Trần Thị Khánh Tường và Hoàng Trọng Thắng có nghiên cứu về giá trị của kỹ thuật ghi hình xung lực xạ âm trong đánh giá xơ hóa gan trên bệnh nhân GNM không do rượu, năm 2017 Lê Thị Thu Hiền có nghiên cứu về chỉ số chống oxy hóa trong máu ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu, tuy nhiên các nghiên cứu này cũng không đề cập sâu về đặc điểm MBH.

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 102 bệnh nhân GNM được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12 năm 2013 đến tháng 12 năm 2016.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm MBH là GNM bất kể do rượu, không do rượu, hay các nguyên nhân khác như viêm gan vi rút B, C, thuốc ...

##### *Tiêu chuẩn chẩn đoán gan nhiễm mỡ:*

Chẩn đoán GNM trên MBH khi có  $\geq 5\%$  số tế bào gan bị nhiễm mỡ (đếm số lượng tế bào gan trên 5 vi trường ở độ phóng đại 400 lần, chia lấy số lượng trung bình).

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Bệnh nhân có bệnh nặng như suy thận độ II trở lên, suy tim, nhồi máu cơ tim, suy hô hấp, đang có nhiễm trùng nặng; xơ gan mất bù, ung thư gan, áp xe gan, nhiễm trùng đường mật...
- Mẫu sinh thiết gan không đạt tiêu chuẩn: dưới 4 khoảng cửa, chiều dài dưới 1,5 cm.

#### 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

##### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiền cứu.

## 2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu được thực hiện theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

## 2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

### 2.2.3.1. Nguyên nhân gan nhiễm mỡ

Chia thành 3 nhóm nguyên nhân:

\* **GNM không do rượu:** Chẩn đoán khi thỏa mãn các tiêu chuẩn sau [11], [12]:

- Giải phẫu bệnh có > 5% số tế bào gan thoái hóa mỡ.
- Không lạm dụng rượu hoặc lạm dụng rượu dưới 20g ethanol/ngày đối với nữ và dưới 30g ethanol/ngày đối với nam.

- Loại trừ GNM do các nguyên nhân khác như vi-rút viêm gan C, B, bệnh Wilson, viêm gan tự miễn, nuôi dưỡng ngoài cơ thể, suy dinh dưỡng, lạm dụng rượu, sử dụng các thuốc gây thoái hóa mỡ gan kéo dài (amiodarone, methotrexate, tamoxifen, glucocorticoids, valproate, thuốc kháng vi-rút ...), hội chứng Reye, GNM cấp tính thai kỳ.

\* **GNM do rượu:** Chẩn đoán khi thỏa mãn các tiêu chuẩn sau [6],[80].

- Giải phẫu bệnh có > 5% số tế bào gan thoái hóa mỡ.
- Có lạm dụng rượu theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ICD-10 [82] và DMS-IV [83] là sử dụng nhiều rượu đủ để gây hại cho cơ thể (trên 40g ethanol/ngày đối với nam và trên 20g ethanol/ngày đối với nữ, kéo dài từ 1 năm trở lên [19]).
- Có điểm AUDIT từ 8 điểm trở lên đối với nam  $\leq$  60 tuổi, từ 4 điểm trở lên đối với nam > 60 tuổi hoặc nữ giới (bảng điểm AUDIT ở phụ lục 2).

- Loại trừ các nguyên nhân khác như viêm gan vi-rút B, C, thuốc, viêm gan tự miễn, bệnh Wilson ...

\* **GNM do nhiều nguyên nhân hoặc không xác định rõ nguyên nhân:** bao gồm các trường hợp GNM không thuộc 2 nhóm trên.

### 2.2.3.2. Đặc điểm lâm sàng

\* **Tuổi:** Tuổi bệnh nhân tính bằng năm và được tính đến năm tiến hành nghiên cứu.

\* **Giới:** Được chia thành 2 nhóm nam và nữ.

\* **Chỉ số khối cơ thể:** BMI (Body mass index) tính theo công thức.

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

\* **Vòng bụng:** Đo tại vị trí ngang qua rốn. Tính bằng centimet (cm).

Phân loại BMI và vòng bụng theo tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì của Tổ chức Y tế thế giới cho người châu Á Thái Bình Dương năm 2000 [84].

**Bảng 2.1. Phân loại BMI và vòng bụng theo Tổ chức Y tế thế giới**

PHÂN LOẠI		
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	Gầy	< 18,5
	Bình thường	18,5 - 22,9
	Dư cân	23 - 24,9
	Béo phì độ I	25 - 29,9
	Béo phì độ II	≥ 30
<b>Vòng bụng nam</b> (cm)	Bình thường	< 90
	Tăng	≥ 90
<b>Vòng bụng nữ</b> (cm)	Bình thường	< 80
	Tăng	≥ 80

\* **Tiền sử:**

- Lạm dụng rượu: Thời gian lạm dụng rượu (năm), độ rượu, số lượng rượu uống trên một ngày tính ra khối lượng ethanol theo công thức sau:

$$\text{Lượng ethanol (g)/ngày} = \text{Số lượng rượu uống/ngày(ml)} \times \text{độ rượu} \times 0,79$$

(1ml ethanol có khối lượng 0,79g ethanol tinh khiết)

- Bệnh lý: Đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, hội chứng chuyển hóa, viêm gan vi rút B, C...

Hội chứng chuyển hóa chẩn đoán theo Tổ chức Y tế thế giới dành cho khu vực châu Á Thái Bình Dương khi có từ 3 trong 5 yếu tố dưới đây [84].

- + Nam có vòng bụng  $\geq 90$  cm, nữ có vòng bụng  $\geq 80$  cm
- + Triglycerid máu  $\geq 150$  mg/dl
- + HDL-C  $< 40$  mg/dl (nam) và  $< 50$  mg/dl (nữ)
- + Huyết áp  $\geq 130/85$  mmHg
- + Tăng glucose máu khi đói  $\geq 100$ mg/dl

\* **Triệu chứng cơ năng và thực thể:** Bao gồm mệt mỏi, chướng bụng, rối loạn phân, tức nặng hạ sườn phải, sao mạch, vàng da, gan to, không triệu chứng.

### 2.2.3.3. Chỉ số huyết học và sinh hóa máu

**Bảng 2.2. Chỉ số huyết học [40]**

STT	Chỉ số	Giá trị bình thường	Giá trị bất thường
1.	Số lượng hồng cầu	4,5 - 6,5 T/l (nam) 3,8 - 5,8 T/l (nữ)	Giảm: < 4,5 T/l (nam) < 3,8 T/l (nữ)
2.	Lượng huyết sắc tố (Hb)	130 - 180g/l (nam) 120-160 g/l (nữ)	Giảm: < 130 g/l (nam) < 120 g/l (nữ)
3.	Thể tích trung bình hồng cầu (MCV):	75 - 95 fl	Giảm: < 75 fl Tăng: > 95 fl
4.	Số lượng bạch cầu	4 - 10 G/l	Giảm: <4 G/l Tăng: >10 G/l
5.	Số lượng tiểu cầu	150 - 350 G/l	Giảm: < 150 G/l Tăng: > 350 G/l
6.	Tỉ lệ Prothrombin	70 - 140%	Giảm: < 70%

**Bảng 2.3. Chỉ số sinh hóa [40]**

<b>STT</b>	<b>Chỉ số</b>	<b>Giá trị bình thường</b>	<b>Giá trị bất thường</b>
1.	Ure	3,3 - 8,3 mmol/l	Tăng: > 8,3 mmol/l
2.	Creatinin	62 - 120 $\mu$ mol/l (nam) 53 - 100 $\mu$ mol/l (nữ)	Tăng: >120 $\mu$ mol/l
3.	Bilirubin toàn phần	$\leq$ 17 $\mu$ mol/l	Tăng: > 17 $\mu$ mol/l
4.	Protein toàn phần	66-80 g/l	Giảm: < 66g/l
5.	Albumin	35-50 g/l	Giảm: < 35 g/l
6.	Glucose máu	3,9 - 6,1 mmol/l	Rối loạn đường huyết đói: 6,1 - < 7,0 mmol/l Tăng: $\geq$ 7,0 mmo/l
7.	Hoạt độ AST	$\leq$ 40 U/l	Tăng: > 40 U/l
8.	Hoạt độ ALT	$\leq$ 40 U/l	Tăng: > 40 U/l
9.	Hoạt độ GGT	$\leq$ 50 U/l	Tăng: > 50 U/l
10.	Cholesterol toàn phần	$\leq$ 5,2 mmol/l	Tăng: > 5,2 mmol/l
11.	Triglycerid	$\leq$ 1,88 mmol/l	Tăng: > 1,88 mmol/l
12.	LDL-Cholesterol	0,5 - 3,4 mmol/l	Tăng: 3,4 mmol/l
13.	HDL-Cholesterol	$\geq$ 0,9 mmol/l	Giảm: < 0,9 mmol/l



#### **2.2.3.4. Đặc điểm siêu âm gan**

\* **Mức độ nhiễm mỡ trên siêu âm:** Chia 3 độ.

- *Độ 1:* Nhu mô gan tăng âm nhẹ so với vỏ thận, còn nhìn rõ cơ hoành, bờ các tĩnh mạch cửa, cấu trúc và các mạch máu trong gan, không suy giảm chùm âm phía sau.

- *Độ 2:* Nhu mô gan tăng âm lan tỏa, khả năng quan sát các đường bờ của các mạch máu trong gan và cơ hoành bị giảm nhiều nhưng vẫn còn thấy có mặt của các cấu trúc của gan, còn phân định được các mạch máu trong gan, suy giảm nhẹ chùm âm phía sau.

- *Độ 3:* Hình ảnh gan “sáng loáng”, gan tăng âm nhiều, không còn nhìn rõ bờ các tĩnh mạch cửa, các cấu trúc trong gan và cơ hoành, suy giảm nặng chùm âm phía sau

\* **Đặc điểm tổn thương gan trên siêu âm:** Gan to, GNM lan tỏa, GNM có giả u (khối tăng âm, khối giảm âm, khối hỗn hợp âm).

#### **2.2.3.5. Đặc điểm mô bệnh học**

\* **Giai đoạn bệnh gan nhiễm mỡ:** Chia thành 3 giai đoạn là GNM đơn thuần, VGNM và xơ gan do GNM. Chẩn đoán giai đoạn dựa vào MBH [11],[12],[17].

- *GNM đơn thuần:* Bao gồm các trường hợp.

+ Chỉ có thoái hóa mỡ.

+ Thoái hóa mỡ với viêm tiêu thụ gan hoặc viêm khoảng cửa, không có phòng tế bào gan.

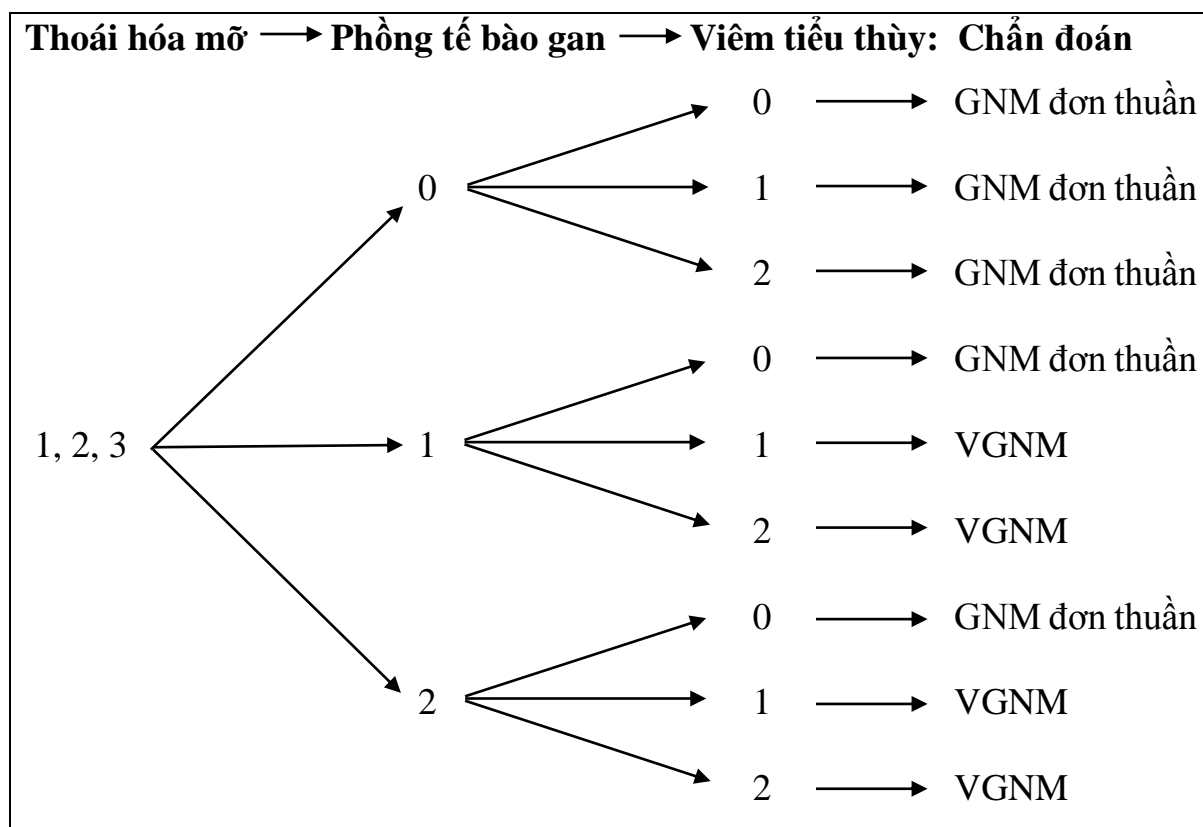
+ Thoái hóa mỡ với phòng tế bào gan, không có viêm.

- *VGNM:* Được chẩn đoán khi có cả 3 tổn thương thoái hóa mỡ, phòng tế bào gan và viêm tiêu thụ. Chẩn đoán dựa vào thang điểm NAS (Bảng 2.4) và thuật toán FLIP (Hình 2.1).

- *Xơ gan do GNM*: Chẩn đoán dựa vào MBH có tổn thương VGNM + xơ phát triển nhiều tạo thành có các tiểu thùy giả và đảo lộn cấu trúc tiểu thùy gan.

**Bảng 2.4. Thang điểm NAS trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu**

Tổn thương	Định nghĩa	Điểm
Độ nhiễm mỡ	< 5%	0
	5 - 33%	1
	34 - 66%	2
	> 66%	3
Viêm tiểu thùy gan	Không có	0
	< 2 ổ viêm/vi trường (độ phóng đại 200 lần)	1
	2 – 4 ổ viêm/vi trường (độ phóng đại 200 lần)	2
	> 4 ổ viêm/vi trường (độ phóng đại 200 lần)	3
Phòng tế bào gan	Không có	0
	Có ít	1
	Trung bình hoặc nhiều	2
Tổng điểm NAS	0 - 2 : Không có viêm gan thoái hóa mỡ	
	3 - 4 : Có thể có viêm gan thoái hóa mỡ	
	5 - 8 : Có viêm gan thoái hóa mỡ	
Giai đoạn xơ hóa theo NAS	Tổn thương	Độ xơ hóa
	Không có xơ hóa	0
	Xơ hóa nhẹ vùng 3 quanh xoang. Phải nhuộm Trichrome để xác định	1a
	Xơ hóa trung bình vùng 3 quanh xoang. Có thể xác định trên tiêu bản nhuộm HE.	1b
	Chỉ xơ hóa khoảng cửa	1c
	Vùng 3 quanh mao mạch nan hoa và quanh khoảng cửa bị xơ hóa	2
	Có cầu xơ	3
	Xơ gan	4



**Hình 2.1. Thuật toán FLIP chẩn đoán viêm gan nhiễm mỡ [78]**

**\* Thoái hóa mỡ**

- *Mức độ thoái hóa mỡ tính theo phần trăm số tế bào gan:* Chia thành 3 độ.

- + Mức độ nhẹ (độ I): 5-33%
- + Mức độ trung bình (độ II): 34 - 66%
- + Mức độ nặng (độ III): > 66%

- *Phân loại thoái hóa mỡ:* Chia thành 3 loại.

- + Thoái hóa mỡ hạt to
- + Thoái hóa mỡ hạt nhỏ
- + Loại hỗn hợp cả hạt to và hạt nhỏ

- *Vị trí thoái hóa mỡ:*

- + Vùng 3 (quanh tĩnh mạch trung tâm tiêu thụ)
- + Vùng 1 (quanh khoảng cửa)
- + Rải rác toàn bộ

### \* **Tổn thương viêm**

- *Viêm tiểu thùy*: Tính số ổ viêm trên 1 vi trường dưới kính hiển vi phóng đại 200 lần. Chia 3 mức độ.

- + Không viêm tiểu thùy: không có ổ viêm nào.
- + Viêm tiểu thùy mức độ nhẹ: 1 - 2 ổ viêm / vi trường.
- + Viêm tiểu thùy trung bình: 3 - 4 ổ viêm / vi trường.
- + Viêm tiểu thùy mức độ nặng: > 4 ổ viêm / vi trường.

- *Viêm khoảng cửa*: Chia 3 mức độ.

- + Viêm khoảng cửa mức độ nhẹ: < 1/3 số khoảng cửa.
- + Viêm khoảng cửa mức độ trung bình: 1/3 - 2/3 số khoảng cửa.
- + Viêm khoảng cửa mức độ nặng: > 2/3 số khoảng cửa.

- *Loại tế bào viêm*: Chia thành 2 nhóm.

- + Bạch cầu đơn nhân: Tế bào viêm chủ yếu là tế bào lympho.
- + Hỗn hợp có bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT): Gồm nhiều loại tế bào viêm (lympho, đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính...).

- *Đánh giá mức độ VGNM*: Tính điểm NAS (Bảng 2.4).

### \* **Các tổn thương tế bào gan:**

- *Phòng tế bào gan*: chia 3 mức độ (0: không có; 1 có ít; 2: có nhiều).
- *Hoại tử tế bào gan*: chia 3 mức độ (0: không có; 1 có ít; 2: có nhiều).
- *Thế acidophil*: chia 3 mức độ (0: không có; 1 có ít; 2: có nhiều).
- *Thế Mallory-Denk*: có hoặc không.
- *Không bào nhân*: có hoặc không.
- *Ty thể khổng lồ*: có hoặc không.

- *U hạt mỡ nhỏ*: có hoặc không.
- *U hạt mỡ lớn*: có hoặc không.
- *Tăng sinh vi quản mật*: có hoặc không.

**\* Đặc điểm xơ hóa gan**

Đánh giá trên 3 tiêu bản nhuộm khác nhau: nhuộm HE, nhuộm Trichrome Masson, nhuộm hóa mô Vimentin.

- *Vị trí xơ hóa gan*:

- + Xơ hóa quanh mao mạch nan hoa: có hoặc không
- + Xơ hóa quanh tế bào gan: có hoặc không
- + Xơ hóa khoảng cửa: có hoặc không
- + Vách xơ: có hoặc không
- + Cầu xơ: có hoặc không
- + Xơ gan: có hoặc không

- *Mức độ xơ hóa gan*: Tính theo 2 thang điểm.

- + Thang điểm Metavir: chia 5 mức độ (F0, F1, F2, F3, F4) (Bảng 2.5).
- + Thang điểm xơ hóa NAS: chia 7 mức độ (bao gồm 0, 1a, 1b, 1c, 2, 3, 4) (Bảng 2.4).

**Bảng 2.5. Thang điểm Metavir [85]**

Mức độ	Tồn thương xơ hóa
F0	Không có xơ hóa gan
F1	Xơ hóa gan ở khoảng cửa và quanh khoảng cửa, không có dải xơ
F2	Xơ hóa gan ở khoảng cửa và quanh khoảng cửa, có kèm theo rất hiếm các dải xơ
F3	Xơ hóa gan ở khoảng cửa và quanh khoảng cửa, có kèm theo nhiều các dải xơ
F4	Xơ gan

#### **2.2.3.6. Một số chỉ số không xâm lấn chẩn đoán nguyên nhân, độ nhiễm mỡ và độ xơ hóa gan**

- *Chỉ số ANI*: chẩn đoán phân biệt GNM do rượu và không do rượu.
- *Chỉ số đánh giá nhiễm mỡ gan*: HSI, FLI, LAP.
- *Các chỉ số đánh giá độ xơ hóa gan*: APRI, FIB-4, Forns.

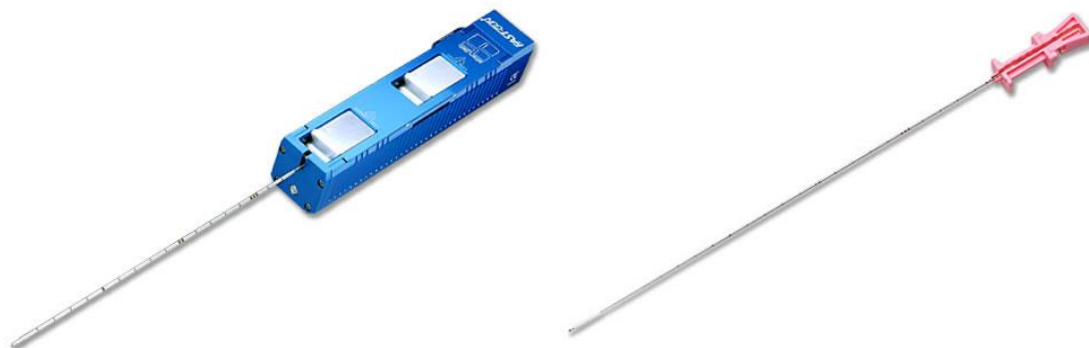
\* (Công thức tính ở mục 1.4)

#### **2.2.4. Phương tiện nghiên cứu**

- Các máy huyết học, sinh hóa, miễn dịch tự động đặt tại các khoa Xét nghiệm, Bệnh viện TƯQĐ 108 bao gồm: Máy huyết học tự động Celldyn 1800 (Abbott, Mỹ), ACL 9000 (ACL Italy). Máy sinh hóa máu tự động Olympus AU 640 (Olympus Nhật Bản). Máy miễn dịch tự động READER-239.

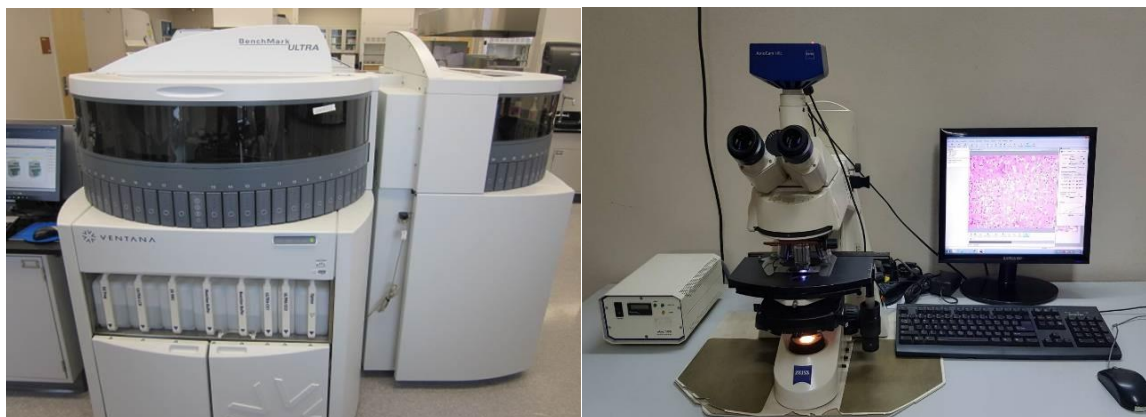
- Máy siêu âm Philips Sonos 5500 và 7500 của Mỹ, đặt tại khoa Chẩn đoán chức năng, và máy siêu âm LOGIQ S7 Expert của hãng GE Healthcare của Mỹ đặt tại khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện TƯQĐ 108.

- Dụng cụ sinh thiết gan tự động dùng nhiều lần Fast-Gun, Sterylab của Ý và kim sinh thiết dùng một lần Fast-Cut, Sterylab của Ý.



**Hình 2.2. Dụng cụ sinh thiết gan Fast-Gun và kim sinh thiết Fast-Cut**

- Hệ thống phẫu tích bệnh phẩm đồng bộ tại khoa Giải phẫu bệnh lý, Bệnh viện TƯQĐ 108, bao gồm: máy xử lý mô tự động STP 120 của hãng Microme - Đức, máy đúc khuôn bệnh phẩm mô EC 350 của Hãng Microme - Đức, máy cắt tiêu bản vi thể có bộ phận làm lạnh block paraffin Microtome Coolcut, máy nhuộm tiêu bản tự động HMS 70 của Hãng Microme - Đức, máy nhuộm tiêu bản hóa mô tự động BenchMark Ultra - của hãng Ventana - Mỹ.



**Hình 2.3. Máy nhuộm tiêu bản tự động và kính hiển vi quang học**

*(Sử dụng trong nghiên cứu)*

- Hệ thống kính hiển vi quang học đa năng Axioscop 40 (của Hãng Carl Zeiss- Đức) có kết nối máy tính và camera lạnh, kèm phần mềm xử lý ảnh Axiovision 4.

### **2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu**

Tất cả các bệnh nhân được hỏi bệnh, khám bệnh, làm các xét nghiệm cận lâm sàng. Các thông tin được thu thập theo tiêu chí đã đề ra và ghi chép đầy đủ vào bệnh án nghiên cứu.

#### **2.2.5.1. Khám lâm sàng**

Các triệu chứng lâm sàng, tiền sử và các yếu tố nguy cơ do người nghiên cứu trực tiếp thực hiện hỏi bệnh, thăm khám và ghi chép vào hồ sơ bệnh án nghiên cứu theo mẫu.

#### **2.2.5.2. Xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu**

- Lấy máu bệnh nhân vào buổi sáng, lúc đói sau khi nhịn ăn 8 giờ theo đúng quy trình của bộ y tế thực hiện các xét nghiệm:

- + Xét nghiệm huyết học (tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và xác định tỷ lệ Prothrombin).
- + Xét nghiệm sinh hóa máu.
- + Xét nghiệm vi sinh.
- + Xét nghiệm miễn dịch.

#### **2.2.5.3. Siêu âm ổ bụng**

- Tiến hành siêu âm ổ bụng sàng lọc ban đầu sử dụng máy siêu âm SONOS-5500 và SONOS 7500 (Mỹ), đầu dò 3,5 MHz, được thực hiện bởi các bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán chức năng, Bệnh viện TƯQĐ 108.

- Siêu âm ổ bụng đánh giá trước khi sinh thiết gan theo các tiêu chí nghiên cứu được thực hiện bởi bác sỹ có kinh nghiệm của Khoa A3, Bệnh viện TƯQĐ 108 cùng với người thực hiện nghiên cứu bằng máy siêu âm LOGIQ S7 Expert của hãng GE Healthcare của Mỹ, đầu dò 3,5 MHz, đặt tại phòng Can thiệp của Khoa A3, Bệnh viện TƯQĐ 108.



- Trường hợp kết quả siêu âm trước khi sinh thiết gan không thống nhất với kết quả siêu âm ban đầu sẽ được hội chẩn lại với bác sỹ chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm để đưa ra kết quả cuối cùng.

#### **2.2.5.4. Sinh thiết gan**

Sinh thiết gan bằng dụng cụ sinh thiết Fast-Gun và kim sinh thiết gan Fast-Cut 16G dưới hướng dẫn của siêu âm tại Phòng Can thiệp, Khoa Nội tiêu hóa (A3), Bệnh viện TƯQĐ 108 do bác sỹ có kinh nghiệm của Khoa A3 và người nghiên cứu thực hiện theo quy trình của Bộ y tế.

#### **\* Chỉ định**

Tiến hành sinh thiết gan với những bệnh nhân nghi ngờ VGNM, bệnh nhân GNM trên siêu âm có hình ảnh tổn thương phối hợp cần sinh thiết để chẩn đoán xác định. Những trường hợp có tổn thương phối hợp sẽ lấy 2 mảnh mô gan: một mảnh mô gan thường và một mảnh tại vị trí tổn thương nghi ngờ.

#### **\* Chống chỉ định**

- Tỷ lệ prothombin < 70%.
- Tiểu cầu < 60 G/lít.
- Cổ trướng nhiều.
- Nghi ngờ u mạch máu, bệnh bột gan.
- Nghi ngờ nhiễm echinococcus.
- Đang có nhiễm trùng nặng
- Suy tim, suy hô hấp.
- Bệnh nhân từ chối sinh thiết.

#### **\* Chuẩn bị**

- Cán bộ chuyên khoa: 1 bác sỹ làm thủ thuật và 1 điều dưỡng.

- Phương tiện: Dụng cụ sinh thiết Fast-Gun, kim sinh thiết Fast-Cut 16G, thuốc tê Lidocain 2%, dao chích nhọn, bơm tiêm 10ml, xăng vô khuẩn, gạc vô khuẩn, găng vô khuẩn, lọ đựng bệnh phẩm chứa dung dịch formol 10%.

- Người bệnh: Bệnh nhân được làm các xét nghiệm công thức máu và đông máu cơ bản, được giải thích về thủ thuật và ký cam đoan đồng ý làm sinh thiết, ngừng sử dụng Aspirin và các thuốc giảm đau chống viêm non-steroid và các thuốc chống đông một tuần trước khi sinh thiết. Nhịn ăn trước làm thủ thuật 6 tiếng, bệnh nhân được thử test lidocain trước làm thủ thuật.

### \* Các bước tiến hành

- Bệnh nhân nằm ngửa không gối đầu, tay phải để phía sau đầu, chân và bàn chân nghiêng trái để mở rộng các khoảng liên sườn bên phải, bệnh nhân phải nằm yên trong suốt quá trình sinh thiết.

- Siêu âm khảo sát ổ bụng trước khi sinh thiết. Đánh giá tính chất của gan trên siêu âm theo tiêu chí nghiên cứu. Chọn và đánh dấu vị trí sinh thiết ở hạ phân thùy VI, VII gan phải, định hướng cho kim sinh thiết không đi vào các mạch máu lớn và đường mật lớn trong gan, tránh các tạng (khoang màng phổi, ruột...).

- Sát trùng vị trí sinh thiết bằng betadine, trái săng lã vô khuẩn.

- Gây tê cục bộ với lidocaine 1% ở cả tầng nông và sâu.

- Dùng dao phẫu thuật chích một lỗ nhỏ tại vị trí sinh thiết đủ để đưa kim sinh thiết vào.

- Đưa kim sinh thiết vào tại vị trí sinh thiết dưới dương dẫn siêu âm, kim đi sát bờ trên xương sườn để tránh bó mạch thần kinh liên sườn. Khi kim đi qua bề mặt gan hướng kim vào vị trí cần sinh thiết.

- Xác định trên đường sinh thiết tiếp theo kim sẽ phóng ra khoảng 3cm không có các mạch máu lớn, không có túi mật, không xuyên qua bề mặt gan phía đối diện mới tiến hành bấm súng sinh thiết.

- Bấm súng sinh thiết tự động để lấy mô gan.

- Rút kim sinh thiết ra trong khi bệnh nhân nín thở.

- Sát trùng và băng ép vị trí sinh thiết.

- Lấy bệnh phẩm và cho vào lọ dung dịch formol 10% đệm trung tính để cố định.

- Ghi hồ sơ bệnh án và giấy xét nghiệm sinh thiết gan.

- Đưa bệnh nhân về phòng bệnh, cho bệnh nhân nằm bất động tại giường tối thiểu 3 giờ. Theo dõi toàn trạng (tri giác, da niêm mạc, mạch, huyết áp, nhiệt độ), triệu chứng đau, chảy máu tại vị trí chọc, tình trạng bụng ... của bệnh nhân trong 24h sau làm thủ thuật.

- Tiêu chuẩn mảnh sinh thiết: mảnh sinh thiết mô gan phải đủ lớn, dài trên 1,5 cm và có chứa ít nhất 4 khoảng cửa.

#### **2.2.5.5. Xét nghiệm mô bệnh học**

Xét nghiệm MBH được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện TƯQĐ 108.

#### **\* Cố định và xử lý bệnh phẩm**

- Các mảnh sinh thiết gan được cố định ngay tại phòng sinh thiết bằng dung dịch formol 10% đệm trung tính và được chuyển đến Khoa Giải phẫu bệnh trong vòng 24h.

- Tại Khoa Giải phẫu bệnh, bệnh phẩm được xử lý theo phương pháp xét nghiệm MBH thường quy bằng các hệ thống máy đồng bộ của Hãng Microm (Đức), sau đó cắt nhiều lát với độ dày 3-4µm bằng máy cắt tiêu bản vi thể

Microtome có bộ phận Cool-cut làm lạnh block paraffin, các mảnh cắt được trải phẳng trên nhiều lam kính để làm nhiều tiêu bản.

### \* Nhuộm tiêu bản

Các tiêu bản được nhuộm bằng 3 kỹ thuật khác nhau: Nhuộm Hematoxylin-Eosin (HE), nhuộm ba màu (Trichrome Masson) và nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể Vimentin (nhuộm Vimentin).

#### *Nhuộm Hematoxylin-Eosin:*

- Mục đích: Để đánh giá tình trạng thoái hóa mỡ, các tổn thương tế bào gan, tình trạng viêm tiêu thụ, viêm khoảng cửa và một số tổn thương khác.

- Nguyên lý: Đây là kỹ thuật nhuộm phối hợp thông dụng nhất bằng cách nhuộm kế tiếp một phẩm nhuộm nhân “bazo” (Hematin) và một phẩm nhuộm bào tương “acid” (Eosin).

- Quy trình nhuộm tiêu bản HE được thực hiện bằng máy nhuộm tự động HMS-70 với chương trình định trước.

- Kết quả:

- + Nhân tế bào có màu xanh đến xanh đen
- + Bào tương có màu hồng đến đỏ
- + Hồng cầu có màu đỏ cam

#### *Nhuộm Trichrome Masson:*

- Mục đích: Để đánh giá các thành phần của mô liên kết, sợi collagen, tình trạng xơ hóa gan.

- Nguyên lý: Kỹ thuật nhuộm 3 màu lần đầu tiên được phát hiện bởi C.L.Pierre Masson năm 1951 với nguyên tắc nhuộm là phối hợp 3 loại phẩm màu (một phẩm nhuộm nhân là Hematoxylin, nhuộm bào tương và các thành phần khác bằng hỗn hợp phẩm nhuộm acid (Fuchsin acid và Ponceau S), nhuộm sợi collagen bằng 1 phẩm nhuộm acid khác đặc hiệu là Bleu anilin và Light

green. Cơ chế là các sợi collagen type 1 phản ứng mạnh với thuốc nhuộm acid bởi ái lực của nhóm cation có trong protein với nhóm anion của thuốc nhuộm acid.

- Quy trình nhuộm tiêu bản Trichrome Masson được thực hiện bằng máy nhuộm tự động HMS-70 với chương trình định trước cho Trichrome Masson.

- Kết quả:

- + Nhân tế bào màu đen nâu
- + Bào tương, sợi cơ, hồng cầu màu đỏ
- + Sợi collagen có màu xanh dương

***Nhuộm Vimentin:***

- Mục đích: Để đánh giá tổ chức liên kết, tình trạng xơ hóa so sánh đối chiếu với phương pháp nhuộm Trichrome Masson.

- Nguyên lý: Phủ kháng thể đặc hiệu đã biết lên mảnh mô, nếu trong mô có kháng nguyên tương ứng sẽ xảy ra phản ứng kết hợp kháng nguyên-kháng thể tạo nên phức hợp, quan sát thấy dưới kính hiển vi quang học.

Ba thành phần chính tham gia vào hóa mô miễn dịch là kháng nguyên (mô học), kháng thể (miễn dịch học), hệ thống nhận biết (hóa học).

- Quy trình nhuộm Vimentin dựa trên nguyên lý cơ bản của nhuộm hóa mô miễn dịch, thực hiện bằng máy nhuộm tự động Benchmark Ultra của Hãng Ventana (Mỹ) theo chương trình định trước.

- Ghi chú:

- + Sử dụng toàn bộ kit, các hóa chất và kháng thể của hãng Roche.
- + Nồng độ pha loãng KT và qui trình nhuộm theo đúng hướng dẫn của nhà sản xuất.
- + Trong mỗi lần nhuộm đều có tiêu bản chứng dương và chứng âm.

- Kết quả: Là dương tính khi thấy các thành phần tế bào hoặc sợi bất màu nâu sẫm.

### 2.2.6. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 21.0.

- Tính tần số quan sát, tỉ lệ phần trăm, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị.

- So sánh tìm sự khác biệt giữa các quan sát:

+ So sánh 2 tỷ lệ quan sát bằng kiểm định khi bình phương ( $\chi^2$  test) và kiểm định chính xác của Fisher cho mẫu nhỏ.

+ Với các biến định lượng có phân phối chuẩn: so sánh trung bình của 2 nhóm độc lập bằng kiểm định T-test.

+ Với các biến định lượng có phân phối không chuẩn: so sánh trung vị của 2 nhóm độc lập bằng kiểm định Mann-Whitney.

+ 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

$p < 0,001$ : sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê

- Đánh giá sự tương hợp giữa 2 phương pháp chẩn đoán: sử dụng hệ số Kappa.

Hệ số Kappa  $< 0,2$ : kém; 0,21-0,4: khá; 0,41-0,6: trung bình; 0,61-0,8: tốt; 0,81-1,0: rất tốt.

- Phân tích mối liên quan giữa các biến định lượng hoặc các biến định danh với một biến phụ thuộc nhị phân: sử dụng hồi quy logistic, tính OR đơn (OR: Odd ratio).

- Phân tích tương quan tuyến tính giữa hai biến định lượng, tính hệ số tương quan ( $r$ ), viết phương trình tuyến tính.

- Vẽ đường cong ROC, tính AUROC để khảo sát giá trị của một phương pháp chẩn đoán. Đường cong ROC là đường biểu diễn của các điểm có tọa độ tương ứng với trục tung là độ nhạy và trục hoành là dương tính giả (1- độ đặc hiệu) của phương pháp chẩn đoán tính từ thấp đến cao.

Diện tích dưới đường cong ROC (AUROC) được dùng để đánh giá độ chính xác của phương pháp chẩn đoán. AUROC  $\geq 0,7$ : có độ chính xác khá tốt;  $\geq 0,8$  có độ chính xác tốt;  $\geq 0,9$  có độ chính xác rất tốt.

Giá trị ngưỡng (cut-off) được chọn tại điểm có chỉ số Youden (J) cao nhất ( $J = \text{độ nhạy} + \text{độ đặc hiệu} - 1$ ). Từ đó tính ra độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương và giá trị dự đoán âm.

### **2.2.7. Không chế sai số**

- Xây dựng quy trình nghiên cứu, mẫu bệnh án nghiên cứu chuẩn mực và chi tiết.

- Các cán bộ tham gia nghiên cứu được tập huấn kỹ và thống nhất quy trình nghiên cứu.

- Sinh thiết gan được tuân thủ đúng quy trình, loại bỏ những mẫu bệnh phẩm không đạt yêu cầu.

- Các xét nghiệm MBH và hóa mô miễn dịch đều được thực hiện trên hệ thống máy móc hiện đại và quy chuẩn của Bệnh viện TƯQĐ 108, đọc và phân tích kết quả dưới kính hiển vi quang học với các độ phóng đại khác nhau, dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Trịnh Tuấn Dũng - Chủ nhiệm khoa.

- Nhuộm bệnh phẩm và bảo quản bệnh phẩm theo đúng quy trình, loại bỏ các tiêu bản kém chất lượng.

- Chỉ đưa vào phân tích những trường hợp có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu đề ra.

### **2.3. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU**

- Nghiên cứu thực hiện theo đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng chấm đề cương thông qua và được sự cho phép của Ban giám đốc, Hội đồng khoa học, Hội đồng đạo đức của Bệnh viện TƯQĐ 108.

- Chỉ tiến hành nghiên cứu với những bệnh nhân đồng ý tham gia.

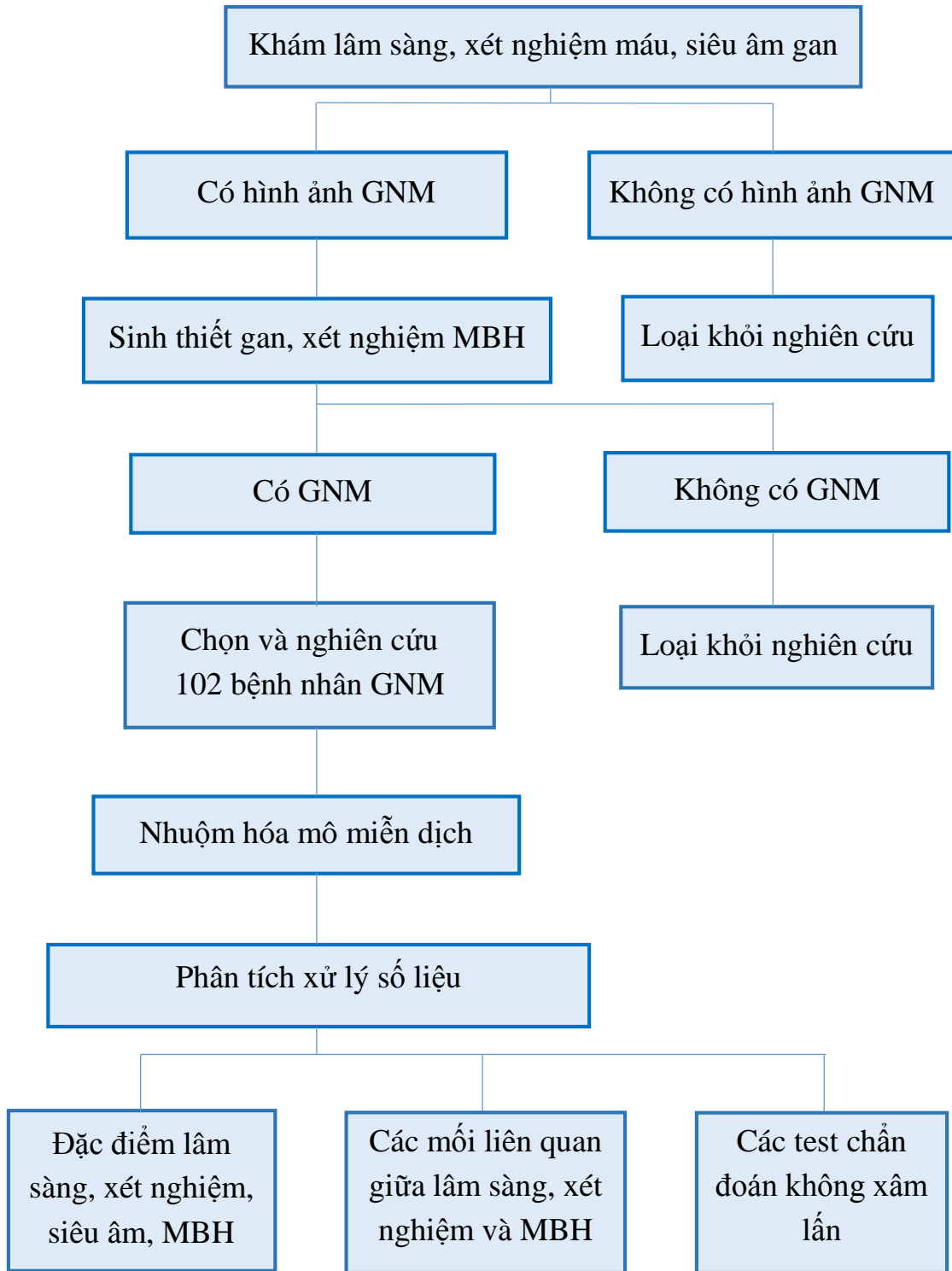
- Tuyệt đối tôn trọng quyền tự quyết của bệnh nhân: bệnh nhân có quyền tự rút khỏi nghiên cứu nếu không muốn tiếp tục tham gia nghiên cứu.

- Đảm bảo giữ bí mật riêng tư cho bệnh nhân.

- Nghiên cứu này không gây bất cứ tác hại nào cho người tham gia nghiên cứu.



## 2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



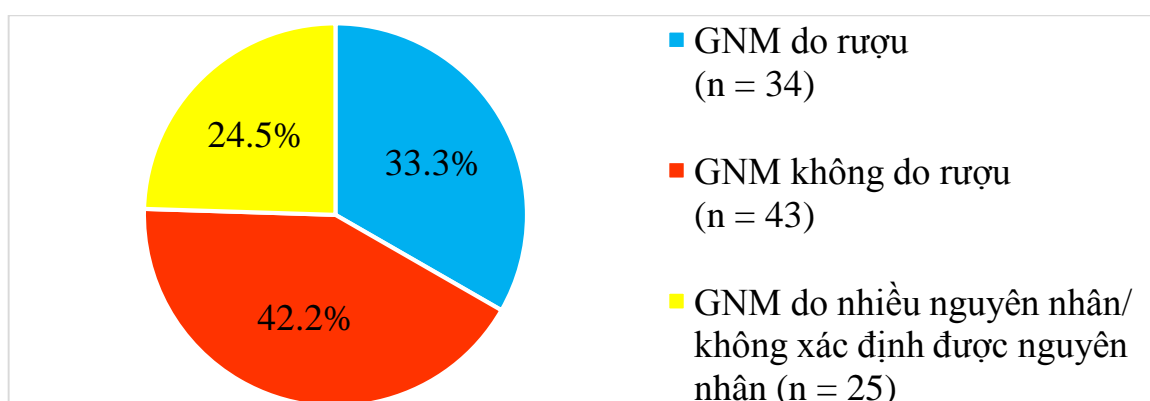
**Hình 2.4. Sơ đồ nghiên cứu**

### CHƯƠNG 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 102 bệnh nhân GNM được chẩn đoán bằng sinh thiết gan tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 12/2013 đến tháng 12/2016 chúng tôi thu được một số kết quả sau.

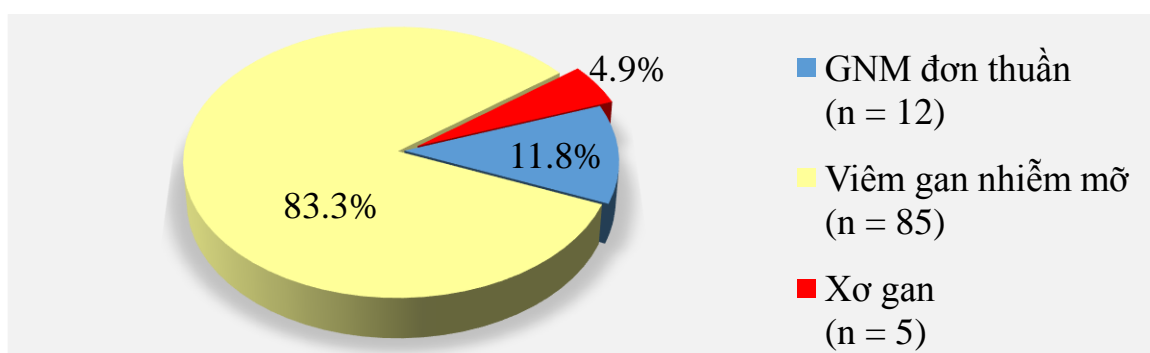
#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ



**Biểu đồ 3.1. Nguyên nhân của gan nhiễm mỡ (n=102)**

**Nhận xét:** GNM không do rượu 42,2%; GNM do rượu 33,3%, GNM do nhiều nguyên nhân hoặc không xác định được nguyên nhân chiếm 24,5%.

\* Trong nghiên cứu này chúng tôi phân tích đặc điểm chung của 102 bệnh nhân GNM và chỉ phân tích đặc điểm riêng của 2 nhóm GNM do rượu và GNM không do rượu.



**Biểu đồ 3.2. Các giai đoạn bệnh gan nhiễm mỡ (n = 102)**

**Nhận xét:** VGNM 83,3%, GNM đơn thuần 11,8%, xơ gan 4,9%.

**Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới của bệnh nhân gan nhiễm mỡ**

<b>Giới \ Tuổi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Khoảng tuổi</b>	<b>Tuổi trung bình</b>
Nam	68	66,7	27 - 83	50,26 ± 12,37
Nữ	34	33,3	25 - 69	48,79 ± 11,0
Tổng	102	100	25 - 83	49,77 ± 11,89

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của bệnh nhân GNM là 49,77 ± 11,89. Tuổi nhỏ nhất là 25 tuổi, lớn nhất là 83 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 2/1.

**Bảng 3.2. Đặc điểm tuổi, giới của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

<b>Chỉ số \ Nhóm</b>	<b>GNM do rượu n = 34</b>	<b>GNM không do rượu n = 43</b>	<b>p</b>
Nam n (%)	33 (97,1)	17 (39,5)	< 0,05
Nữ n (%)	1 (2,9)	26 (60,5)	
Tuổi trung bình	51,74 ± 11,39	47,81 ± 11,65	> 0,05

**Nhận xét:**

Nhóm GNM do rượu nam chiếm 97,1%. Nhóm GNM không do rượu tỷ lệ nam : nữ là 0,65 : 1.

Tuổi trung bình của nhóm GNM do rượu cao hơn nhóm GNM không do rượu nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.3. Chỉ số khối cơ thể và vòng bụng của bệnh nhân gan nhiễm mỡ**  
(n = 102)

Chỉ số		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Vòng bụng (cm)	Bình thường	49	48,0
	Tăng	53	52,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Bình thường	33	32,3
	Thừa cân	36	35,3
	Béo phì	33	32,4
	BMI trung bình	23,99 ± 2,04	

**Nhận xét:** Tỷ lệ tăng vòng bụng 52%, thừa cân 35,3%, béo phì 32,4%, BMI trung bình là 23,99 ± 2,04.

**Bảng 3.4. Các chỉ số cơ thể của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

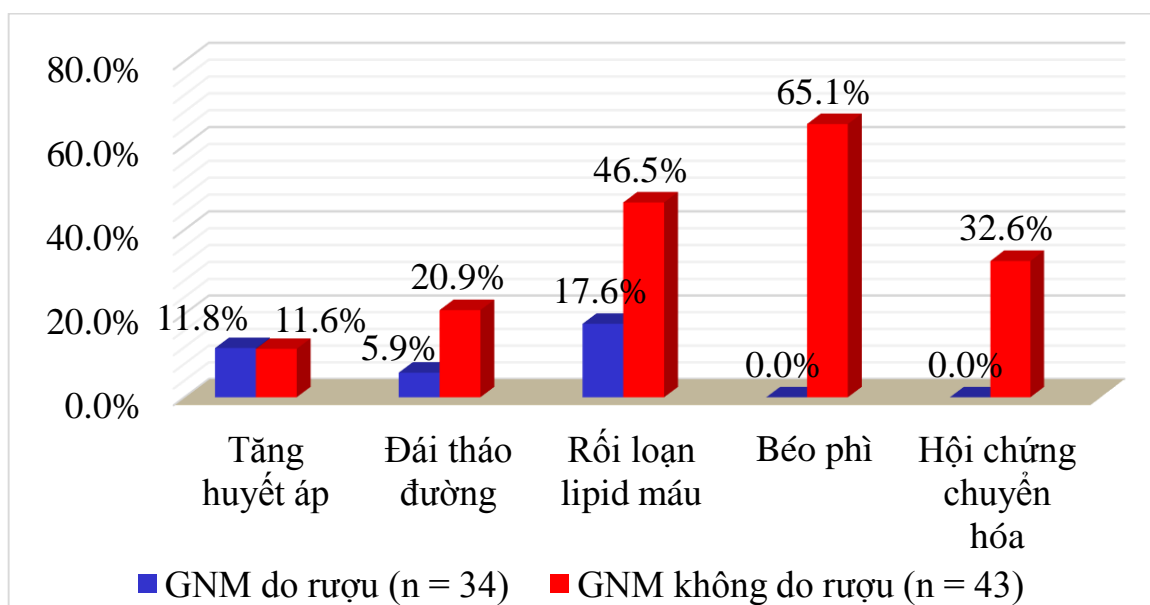
Chỉ số	Nhóm	GNM do rượu (n = 34)	GNM không do rượu (n = 43)	p
Tăng vòng bụng	n (%)	3 (8,8)	41 (95,3)	< 0,05
BMI bình thường	n (%)	21 (61,8)	1 (2,3)	
Thừa cân	n (%)	13 (38,2)	14 (32,6)	
Béo phì	n (%)	0	28 (65,1)	
BMI trung bình		22,52 ± 1,51	25,47 ± 1,52	

**Nhận xét:** Nhóm GNM không do rượu có BMI trung bình, tỷ lệ thừa cân, béo phì, béo bụng cao hơn nhóm GNM do rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

**Bảng 3.5. Tiền sử các yếu tố nguy cơ gặp ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ**  
(n = 102)

Tiền sử các yếu tố nguy cơ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Lạm dụng rượu	46	45,1
Rối loạn lipid máu	30	29,4
Béo phì	33	32,4
Hội chứng chuyển hóa	15	14,7
Đái tháo đường	14	13,7
Tăng huyết áp	10	9,8
Thuốc	8	7,8

**Nhận xét:** Lạm dụng rượu (45,1%), béo phì (32,4%), rối loạn lipid máu (29,4%) là các yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao nhất.



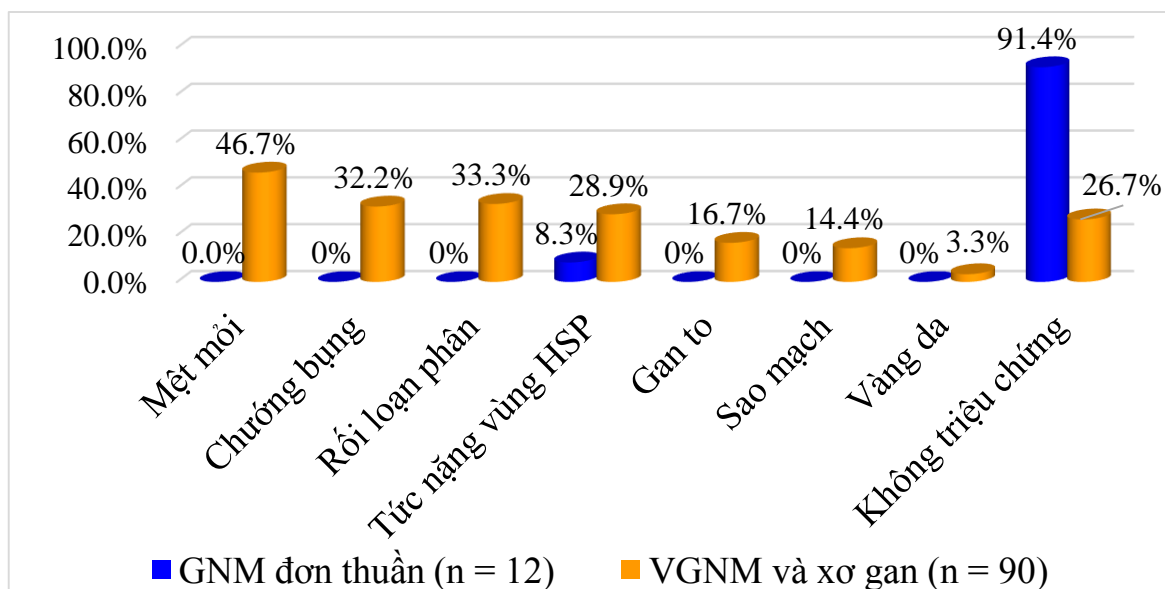
**Biểu đồ 3.3. Tiền sử yếu tố nguy cơ của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

**Nhận xét:** Béo phì, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa là những yếu tố nguy cơ hay gặp ở bệnh nhân GNM không do rượu hơn các bệnh nhân GNM do rượu.

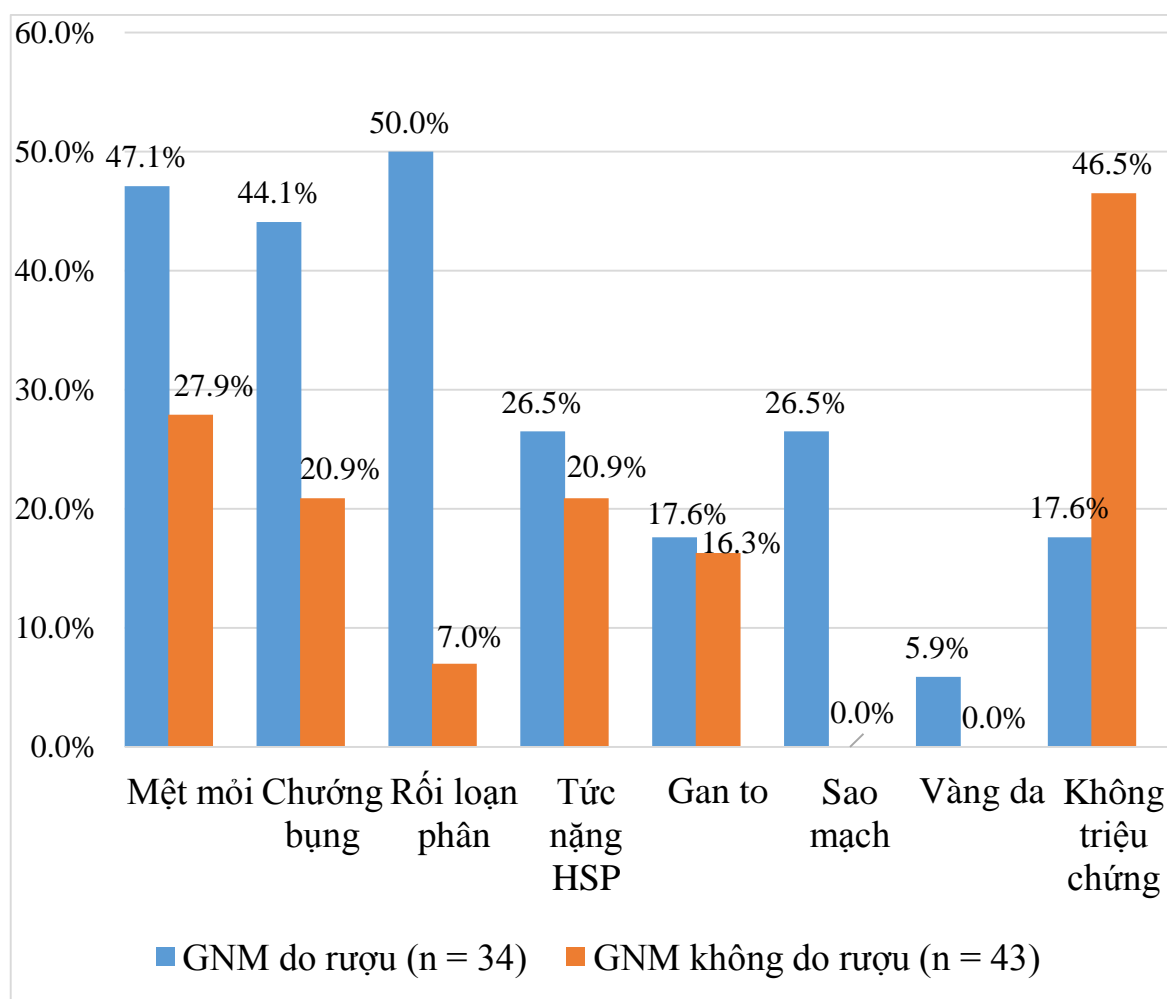
**Bảng 3.6. Triệu chứng lâm sàng gặp ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ (n = 102)**

Triệu chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Mệt mỏi	42	41,2
Chướng bụng	29	28,4
Rối loạn phân	30	29,4
Tức nặng hạ sườn phải	27	26,5
Gan to	15	14,7
Sao mạch	13	12,7
Vàng da	3	2,9
Không triệu chứng	35	34,3

**Nhận xét:** 34,3% bệnh nhân GNM không có triệu chứng lâm sàng. Triệu chứng hay gặp là mệt mỏi 41,2%; chướng bụng 28,4%; rối loạn phân 29,4%; tức nặng hạ sườn phải 26,5%.

**Biểu đồ 3.4. Triệu chứng lâm sàng gặp ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ đơn thuần và viêm gan nhiễm mỡ**

**Nhận xét:** VGNM và xơ gan có nhiều triệu chứng lâm sàng hơn GNM đơn thuần.



**Biểu đồ 3.5. Triệu chứng lâm sàng gặp ở gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

**Nhận xét:** Triệu chứng lâm sàng gặp nhiều hơn ở nhóm GNM do rượu so với nhóm GNM không do rượu. 46,5% bệnh nhân GNM không do rượu không có triệu chứng lâm sàng trong khi chỉ có 17,6% bệnh nhân GNM do rượu không có triệu chứng lâm sàng.

### 3.2. ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ

**Bảng 3.7. Xét nghiệm huyết học của bệnh nhân gan nhiễm mỡ (n = 102)**

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị bất thường n (%)
Số lượng hồng cầu (T/l)	4,7 ± 0,65	6 (5,9)
Hemoglobin (g/l)	142,0 ± 18,56	12 (11,8)
MCV (fl)	90,2 ± 8,74	25 (24,5)
Số lượng bạch cầu (G/l)	7,7 ± 3,21	18 (17,6)
Số lượng tiểu cầu (G/l)	233,9 ± 80,31	17 (16,7)
Tỷ lệ Prothrombin (%)	104,2 ± 17,91	6 (5,9)

*Nhận xét:* Có 24,5% các bệnh nhân GNM có giá trị MCV bất thường.

**Bảng 3.8. Xét nghiệm thể tích trung bình hồng cầu của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

Nhóm	GNM do rượu (n = 34) n (%)	GNM không do rượu (n = 43) n (%)	p
MCV (fl)			
Bình thường	19 (55,9)	40 (93,0)	< 0,05
Giảm	0	2 (4,7)	
Tăng	15 (41,1)	1 (2,3)	< 0,05
Tổng	34 (100)	43 (100)	
Trung bình	95,94 ± 10,5	85,7 ± 5,33	< 0,001

*Nhận xét:* Nhóm GNM do rượu có MCV trung bình và tỷ lệ MCV tăng cao hơn nhóm GNM không do rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**Bảng 3.9. Xét nghiệm sinh hóa máu của bệnh nhân gan nhiễm mỡ**  
(n = 102)

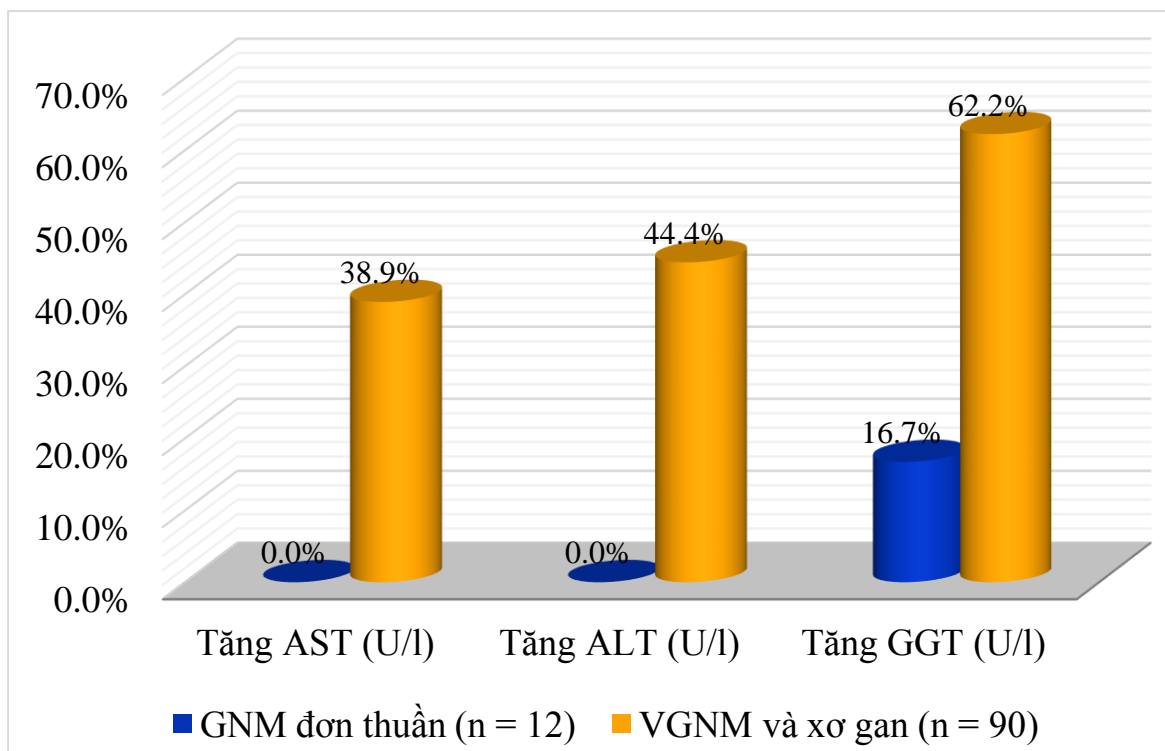
Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị bất thường n (%)
Ure (mmol/l)	5,0 ± 1,36	3 (3,0)
Creatinin (μmol/l)	75,2 ± 22,97	6 (5,9)
Bilirubin TP (μmol/l)	13,5 ± 7,72	17 (18,9)
Protein (g/l)	75,6 ± 10,10	3 (3,9)
Albumin (g/l)	42,1 ± 6,60	6 (7,9)

**Nhận xét:** Có 18,9% bệnh nhân GNM tăng bilirubin toàn phần huyết thanh. Các xét nghiệm khác hầu hết bình thường.

**Bảng 3.10. Xét nghiệm enzym gan huyết thanh ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ**  
(n = 102)

Chỉ số		AST (U/l)	ALT (U/l)	GGT (U/l)
Giá trị tăng	n	35	40	58
	%	34,5	39,2	56,9
Khoảng giá trị		13 - 430	8 - 443	8 - 1866
Giá trị trung vị		30	33	62
$\bar{X} \pm SD$		52,57 ± 65,39	48,4 ± 55,5	186,9 ± 343,59

**Nhận xét:** Giá trị của các enzym gan dao động trong khoảng lớn. Tỷ lệ tăng các enzym gan không nhiều, tăng GGT chiếm 56,9%, tăng AST là 34,5%, tăng ALT là 39,2%.



**Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ tăng enzym gan ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ đơn thuần và viêm gan nhiễm mỡ**

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân GNM đơn thuần hầu hết không có tăng enzym gan, trong khi nhóm VGNM và xơ gan có 38,9% tăng AST huyết thanh; 44,4% tăng ALT huyết thanh; 62,2% tăng GGT huyết thanh.

**Bảng 3.11. Xét nghiệm enzym gan ở nhóm gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

Chỉ số \ Nhóm		GNM do rượu (n = 34)	GNM không do rượu (n = 43)	P
<b>AST (U/l)</b>	Tăng > 40 n (%)	20 (58,8)	5 (11,6)	< 0,05
	Khoảng giá trị	17 - 430	15 - 65	
	$\bar{X} \pm SD$	78,49 ± 97,6	28,49 ± 12,31	
<b>ALT (U/l)</b>	Tăng > 40 n (%)	12 (35,3)	14 (32,6)	> 0,05
	Khoảng giá trị	11 - 128	8 - 132	
	$\bar{X} \pm SD$	43,28 ± 28,3	38,86 ± 28,03	
<b>GGT (U/l)</b>	Tăng > 50 n (%)	32 (94,1)	14 (32,6)	< 0,05
	Khoảng giá trị	40 - 1866	11 - 228	
	$\bar{X} \pm SD$	403,08 ± 509,46	52,51 ± 47,85	
<b>AST/ALT</b>	> 1	23 (67,6)	11 (25,6)	< 0,05
	≤ 1	11 (32,4)	32 (74,4)	

**Nhận xét:**

Nhóm GNM do rượu có tỷ lệ tăng và hoạt độ AST và GGT trung bình cao hơn nhóm GNM không do rượu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ và mức độ tăng ALT không nhiều và tương đương nhau ở cả hai nhóm (35,3% và 32,6%).

Tỷ lệ AST/ALT > 1 chiếm 67,6% các bệnh nhân GNM do rượu cao hơn nhóm GNM không do rượu (25,6%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.12. Nồng độ glucose huyết thanh lúc đói ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ**

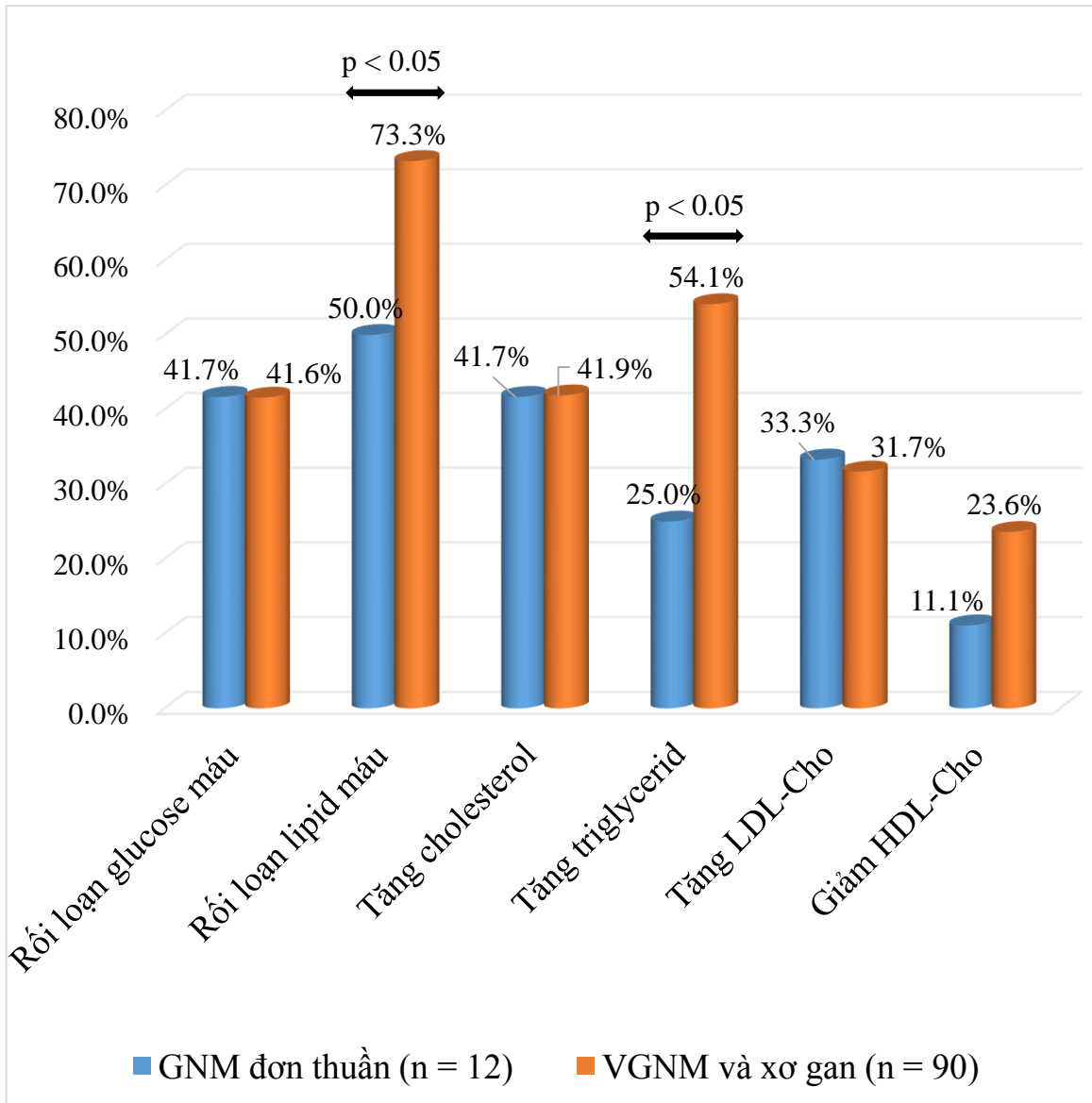
Glucose máu lúc đói (mmol/l)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	$\bar{X} \pm SD$
Bình thường (< 6,1)	59	58,4	6,1 ± 2,44
Rối loạn đường huyết đói (6,1 đến < 7,0)	17	16,8	
Tăng ( $\geq 7,0$ )	25	24,8	
Tổng	101	100	

**Nhận xét:** 24,8% bệnh nhân GNM có tăng đường máu, 16,8% có rối loạn đường huyết đói.

**Bảng 3.13. Xét nghiệm mỡ máu ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ**

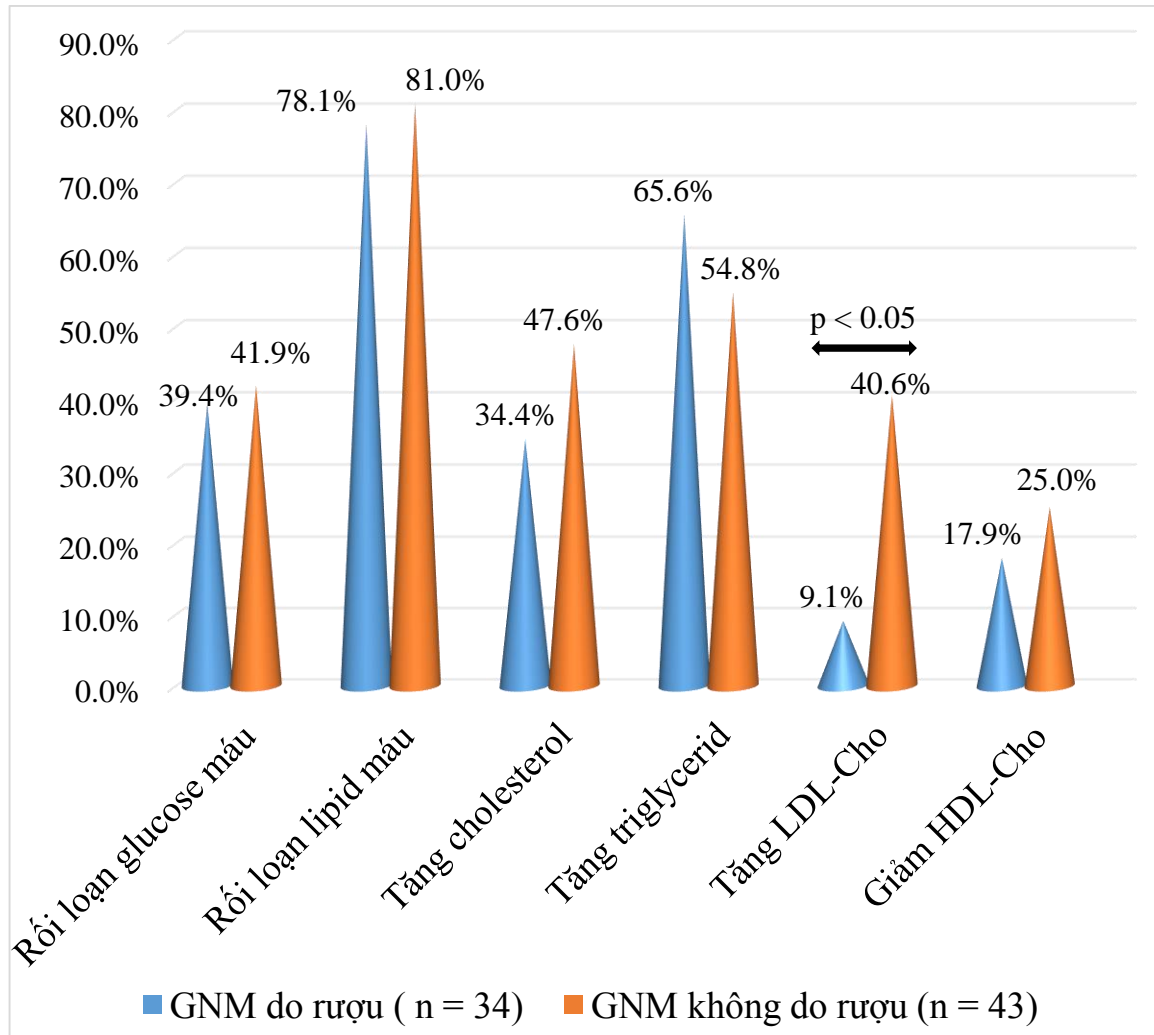
Chỉ số	Giá trị bất thường		$\bar{X} \pm SD$
	n	%	
Rối loạn lipid máu (n = 102)	69	67,6	
Cholesterol (mmol/l)	41	41,8	5,20 ± 1,83
Triglycerid (mmol/l)	49	50,5	3,46 ± 5,80
LDL (mmol/l)	22	31,9	2,98 ± 1,05
HDL (mmol/l)	19	22,2	1,10 ± 0,34

**Nhận xét:** Có 67,6% bệnh nhân GNM có rối loạn ít nhất một trong các chỉ số mỡ máu, trong đó 41,8% tăng cholesterol máu; 50,5% tăng triglycerid máu; 31,9% tăng LDL máu; 22,2% giảm HDL máu.



**Biểu đồ 3.7. Xét nghiệm glucose máu lúc đói và lipid máu ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ đơn thuần và viêm gan nhiễm mỡ**

**Nhận xét:** Nhóm VGNM có tỷ lệ rối loạn lipid máu và tăng triglycerid cao hơn nhóm GNM đơn thuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.8. Xét nghiệm glucose máu lúc đói và lipid máu ở nhóm gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu.**

**Nhận xét:**

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự biến đổi nồng độ glucose máu lúc đói ở 2 nhóm bệnh nhân GNM do rượu và GNM không do rượu.

Nhóm GNM không do rượu có tỷ lệ tăng LDL-Cholesterol cao hơn nhóm GNM do rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

### 3.3. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM GAN CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ

**Bảng 3.14. Mức độ gan nhiễm mỡ trên siêu âm**

Độ gan nhiễm mỡ trên siêu âm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Độ 1	26	25,5
Độ 2	64	62,7
Độ 3	12	10,8
Tổng	102	100

*Nhận xét:* GNM độ 2 trên siêu âm có tỷ lệ cao nhất chiếm 62,7%.

**Bảng 3.15. Đặc điểm tổn thương gan nhiễm mỡ trên siêu âm (n = 102)**

Đặc điểm tổn thương		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Gan to		11	10,8
GNM lan tỏa đồng đều		43	42,2
GNM lan tỏa có hình ảnh giả u	Khối giảm âm	46	45,1
	Khối tăng âm	12	11,8
	Khối hỗn hợp âm	1	1,0
	Tổng	59	57,8

*Nhận xét:* Chỉ có 10,8% các bệnh nhân GNM có gan to trên siêu âm. Tỷ lệ giả u là 57,8% trong đó có 45,1% là dạng khối giảm âm.

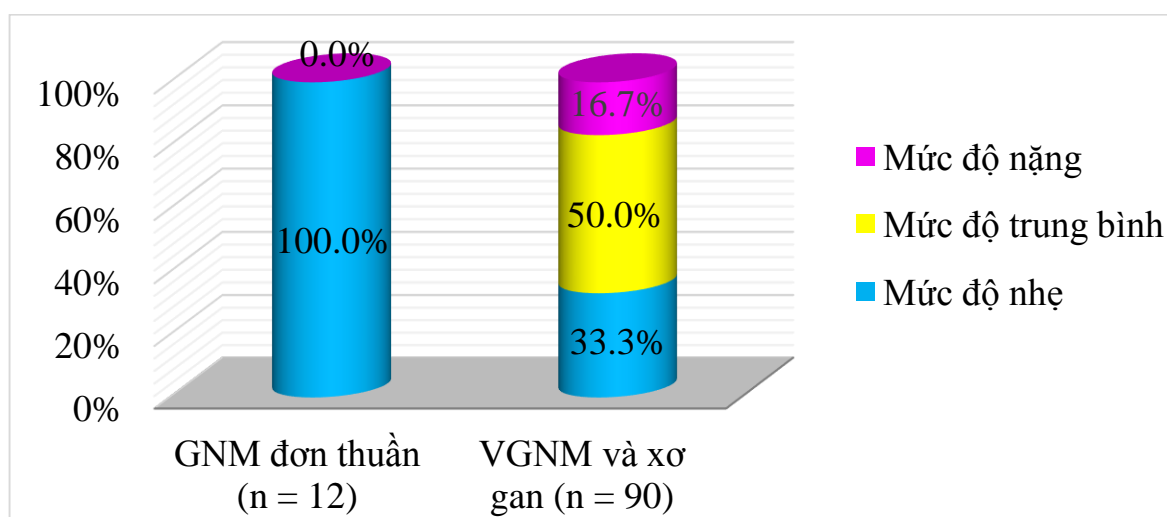
\* Ghi chú: Một bệnh nhân có thể có nhiều hơn một tổn thương.

### 3.4. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CỦA GAN NHIỄM MỠ

**Bảng 3.16. Đặc điểm tổn thương nhiễm mỡ (n = 102)**

Tổn thương		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Mức độ nhiễm mỡ	Độ 1	42	41,2
	Độ 2	45	44,1
	Độ 3	15	14,7
Loại thoái hóa mỡ	Hạt to	65	63,7
	Hạt nhỏ	3	2,9
	Hỗn hợp	34	33,4
Vị trí	Vùng 1	3	2,9
	Vùng 3	23	22,6
	Toàn bộ	76	74,5

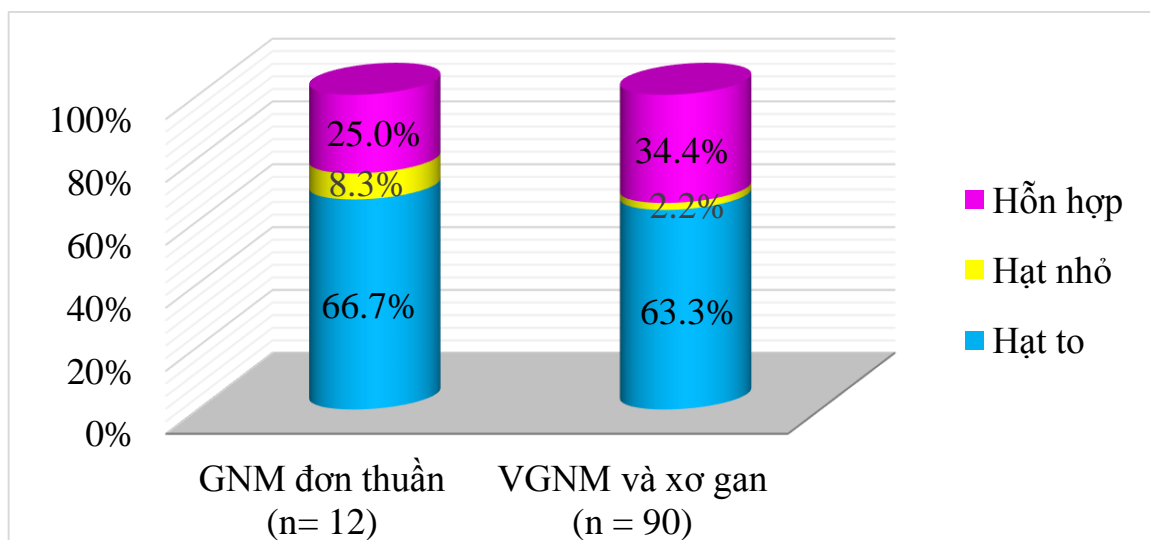
**Nhận xét:** Có 41,2% GNM độ 1 và 44,1% độ 2. Loại thoái hóa mỡ chủ yếu là hạt to chiếm 63,7% và vị trí rải rác toàn bộ gan chiếm 74,5%.



**Biểu đồ 3.9. Mức độ thoái hóa mỡ theo các giai đoạn bệnh gan nhiễm mỡ**

**Nhận xét:** Giai đoạn GNM đơn thuần 100% thoái hóa mỡ mức độ nhẹ, ở giai đoạn VGNM và xơ gan có các mức độ thoái hóa mỡ khác nhau.





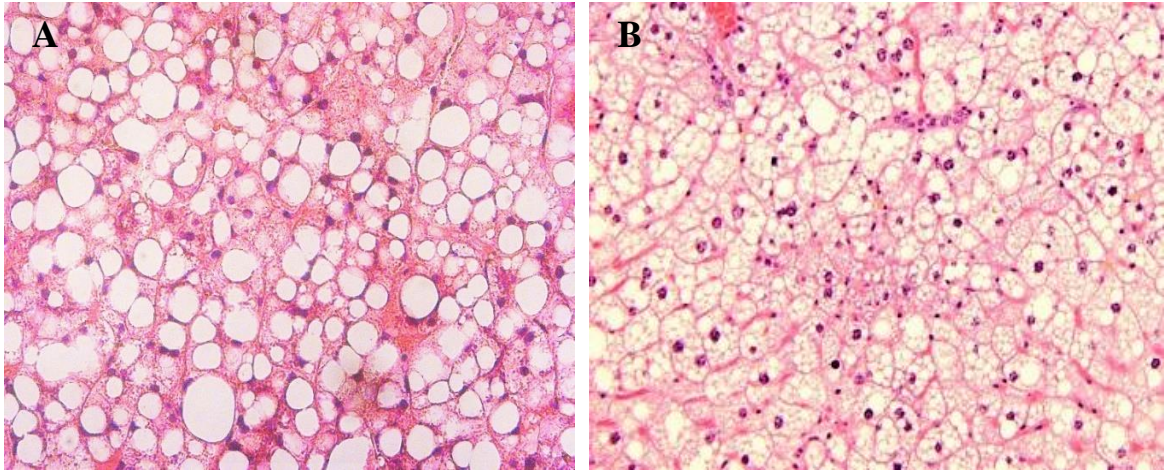
**Biểu đồ 3.10. Phân loại thoái hóa mỡ theo các giai đoạn bệnh gan nhiễm mỡ**

*Nhận xét:* Không có sự khác nhau về phân loại thoái hóa mỡ giữa các giai đoạn của bệnh GNM.

**Bảng 3.17. Đặc điểm tổn thương nhiễm mỡ ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

Đặc điểm		Nhóm	GNM do rượu (n = 34) n (%)	GNM không do rượu (n = 43) n (%)	p
Mức độ nhiễm mỡ	Độ I		12 (35,3)	16 (37,2)	> 0,05
	Độ II		15 (44,1)	23 (53,5)	
	Độ III		7 (20,6)	4 (9,3)	
Loại thoái hóa mỡ	Hạt to		24 (70,6)	30 (69,8)	
	Hạt nhỏ		1 (2,9)	1 (2,3)	
	Hỗn hợp		9 (26,3)	12 (27,9)	
Vị trí	Vùng 1		2 (5,9)	1 (2,3)	
	Vùng 3		7 (20,6)	9 (20,9)	
	Toàn bộ		25 (73,5)	33 (76,7)	

*Nhận xét:* Không có sự khác biệt về mức độ, loại thoái hóa mỡ và vị trí thoái hóa mỡ giữa nhóm GNM do rượu và nhóm GNM không do rượu.



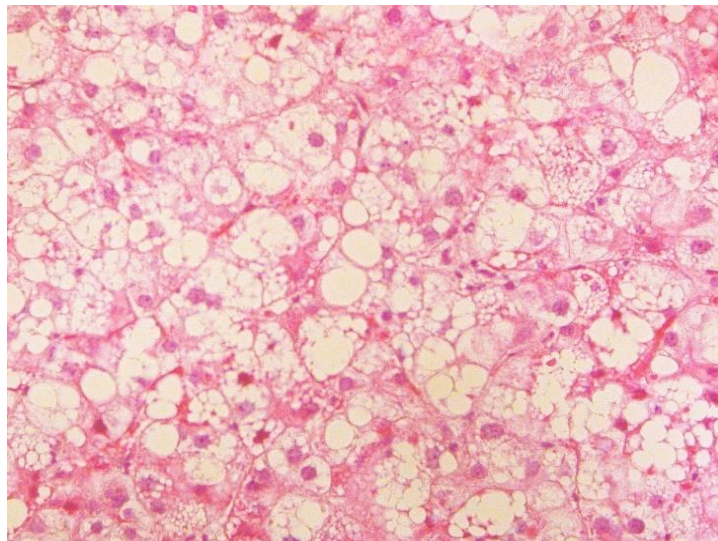
**Hình 3.1. Thoái hóa mỡ hạt to, hạt nhỏ**

A - Thoái hóa mỡ hạt to (HE x40). Bệnh nhân Hoàng Việt H., 47 tuổi.

GNM do rượu.

B - Thoái hóa mỡ hạt nhỏ (HE x 40). Bệnh nhân Vũ Đình H., 40 tuổi

GNM do nhiều nguyên nhân phối hợp.



**Hình 3.2. Thoái hóa mỡ độ 3, thể hỗn hợp (HE x40)**

Bệnh nhân Nguyễn Đình D., 69 tuổi

VGNM do rượu + Viêm gan vi rút B

**Bảng 3.18. Đặc điểm viêm tiêu thùy gan của bệnh nhân gan nhiễm mỡ**  
(n = 102)

Tổn thương		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Viêm tiêu thùy	Không có	5	4,9
	Nhẹ	65	63,7
	Trung bình	26	25,5
	Nặng	6	5,9

*Nhận xét:* Hầu hết bệnh nhân GNM có viêm tiêu thùy gan (95,1%), trong đó chủ yếu viêm tiêu thùy mức độ nhẹ chiếm 63,7%.

**Bảng 3.19. Đặc điểm viêm tiêu thùy của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

Viêm tiêu thùy \ Nhóm	GNM do rượu (n = 34) n (%)	GNM không do rượu (n = 43) n (%)	p
	Không có	0	
Nhẹ	21 (61,8)	32 (74,4)	
Trung bình	12 (35,3)	8 (18,6)	
Nặng	1 (2,9)	2 (4,7)	

*Nhận xét:* Chưa thấy có sự khác biệt về tổn thương viêm tiêu thùy gan giữa nhóm GNM do rượu và GNM không do rượu.

**Bảng 3.20. Đặc điểm viêm khoảng cửa của bệnh nhân gan nhiễm mỡ**  
(n = 102)

Tổn thương		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
<b>Viêm khoảng cửa</b>	Không có	16	15,7
	Nhẹ	47	46,1
	Trung bình	29	28,4
	Nặng	10	9,8
<b>Loại tế bào viêm</b>	Bạch cầu đơn nhân	64	62,7
	Hỗn hợp có BCDNTT	38	37,3

*Nhận xét:* Viêm khoảng cửa chiếm 84,3%, chủ yếu là mức độ nhẹ (46,1%) và trung bình (28,4%). Bạch cầu đơn nhân chiếm 62,7%, hỗn hợp tế bào có bạch cầu đa nhân trung tính chiếm 37,3%.

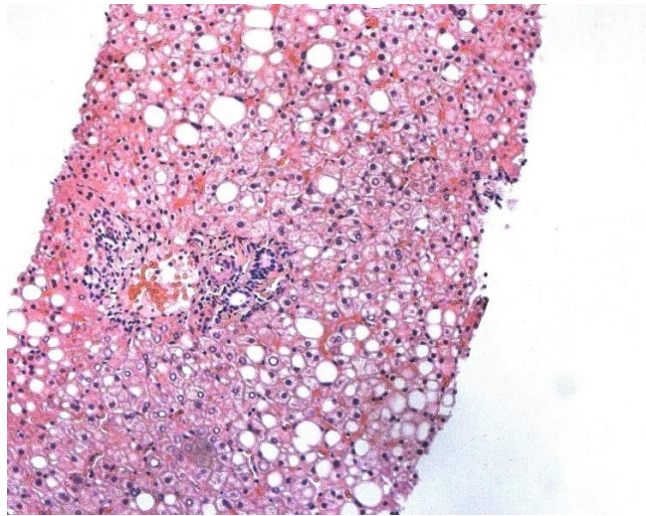
**Bảng 3.21. Đặc điểm viêm khoảng cửa của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

Tổn thương		Nhóm	GNM do rượu (n = 34) n (%)	GNM không do rượu (n = 43) n (%)	p
<b>Viêm khoảng cửa</b>	Không có		2 (5,9)	12 (27,9)	< 0,05
	Nhẹ		12 (35,3)	25 (58,1)	< 0,05
	Trung bình, nặng		20 (58,8)	6 (20,0)	< 0,05
<b>Loại tế bào viêm</b>	Bạch cầu đơn nhân		15 (41,1)	33 (76,7)	< 0,05
	Hỗn hợp có BCDNTT		19 (55,9)	10 (23,3)	< 0,05

*Nhận xét:* GNM do rượu hầu hết có viêm khoảng cửa phần lớn là mức độ trung bình, nặng (58,8%), GNM không do rượu chủ yếu có viêm khoảng

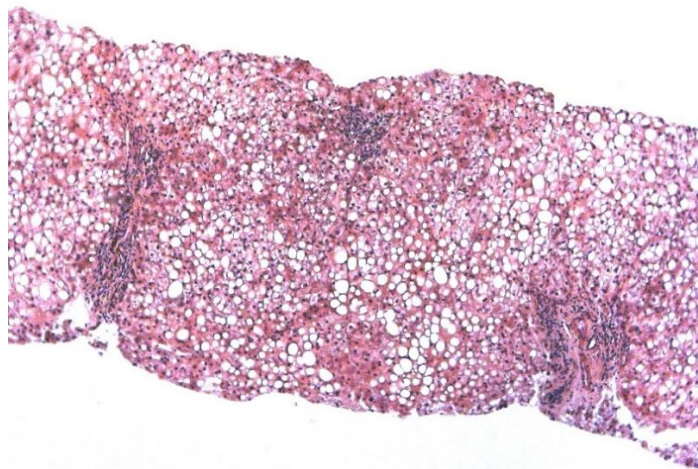
cửa mức độ nhẹ (58,1%) hoặc không có viêm khoảng cửa (27,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Các tế bào viêm ở nhóm GNM do rượu phần lớn là hỗn hợp tế bào có xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính (55,9%), ở nhóm GNM không do rượu chủ yếu là bạch cầu đơn nhân (76,7%).



**Hình 3.3. Viêm tiểu thùy gan (HE x 20)**

Bệnh nhân Lê Thị H., 59 tuổi, VGNM không do rượu



**Hình 3.4. Viêm tiểu thùy gan và khoảng cửa (HE x 10)**

Bệnh nhân Hoàng Việt H., 47 tuổi, GNM do rượu.

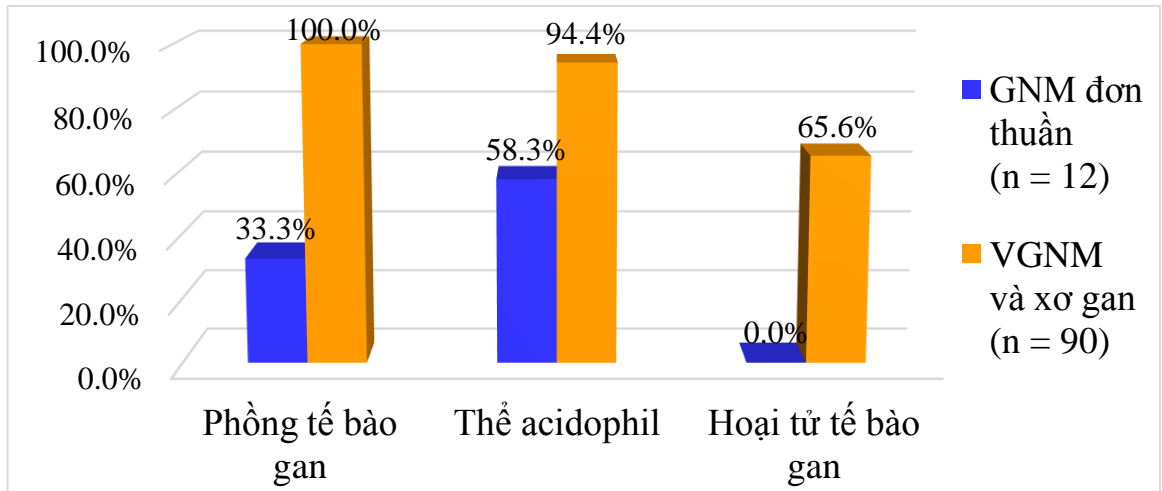
**Bảng 3.22. Đặc điểm tổn thương tế bào gan của bệnh nhân gan nhiễm mỡ**  
(n = 102)

<b>Tổn thương</b>		<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Phồng tế bào gan	Không có	8	7,8
	Ít	44	43,2
	Nhiều	50	49,0
Hoại tử tế bào gan	Không có	43	42,2
	Ít	49	48,0
	Nhiều	10	9,8
Thể acidophil	Không có	10	9,8
	Ít	76	74,5
	Nhiều	16	15,7
U hạt mỡ nhỏ		83	81,4
U hạt mỡ lớn		17	16,7
Không bào nhân		39	38,2
Thể Mallory-Denk		36	35,3
Ty thể không lò		17	16,7
Tăng sinh vi quản mật		6	5,9

**Nhận xét:** Đa số các bệnh nhân có phồng tế bào gan và thể acidophil, phồng tế bào gan mức độ nhiều là 49,0%; phồng tế bào gan mức độ ít là 43,2%; phần lớn thể acidophil ở mức độ ít (74,5%).

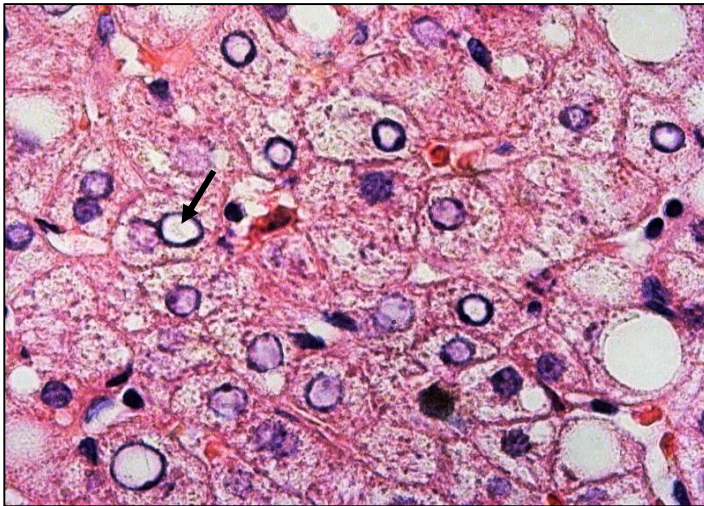
Hoại tử tế bào gan gặp không nhiều, chủ yếu ở mức độ ít chiếm 48,0%. Không bào nhân chiếm 38,2%, thể Mallory-Denk chiếm 35,3%. Ty thể không lò và tăng sinh vi quản mật ít gặp.





**Biểu đồ 3.11. Một số tổn thương tế bào gan ở các giai đoạn bệnh GNM**

**Nhận xét:** VGNM và xơ gan có tổn thương phòng tế bào gan, thể acidophil, hoại tử tế bào gan nhiều hơn GNM đơn thuần.



**Hình 3.5. Không bào nhân (HE x 100)**

Bệnh nhân Lê Thị H., 59 tuổi. GNM không do rượu.



**Hình 3.6. Phòng tế bào gan, thể Acidophil (HE x 100)**

Bệnh nhân Lê Thị R., 71 tuổi. GNM do rượu.

**Bảng 3.23. Một số tổn thương tế bào gan của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

<b>Tổn thương \ Nhóm</b>	<b>GNM do rượu (n = 34) n (%)</b>	<b>GNM không do rượu (n = 43) n (%)</b>	<b>p</b>
Phồng tế bào gan	33 (97,1)	39 (90,7)	> 0,05
Thể acidophil	31 (91,2)	37 (86,1)	> 0,05
U hạt mỡ nhỏ	30 (82,2)	35 (81,4)	> 0,05
U hạt mỡ lớn	7 (20,6)	7 (16,3)	> 0,05
Hoại tử tế bào gan	26 (76,5)	16 (37,2)	< 0,05
Thể Mallory-Denk	19 (55,9)	7 (16,3)	< 0,05
Ty thể không lồ	11 (32,4)	2 (4,7)	< 0,05
Không bào nhân	8 (23,5)	22 (51,2)	< 0,05
Tăng sinh vi quản mật	3 (8,8)	0	

***Nhận xét:***

Hoại tử tế bào gan, thể Mallory-Denk, ty thể không lồ ở nhóm GNM do rượu cao hơn nhóm GNM không do rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Không bào nhân ở nhóm GNM không do rượu (51,2%) hơn GNM do rượu (23,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

Tăng sinh vi quản mật rất hiếm, chỉ gặp ở 8,8% GNM do rượu, không thấy ở nhóm GNM không do rượu.

Các tổn thương khác tương tự nhau ở cả hai nhóm.



**Bảng 3.24. Đặc điểm xơ hóa gan theo phương pháp nhuộm**

(n = 102)

<b>Phương pháp nhuộm</b> <b>Xơ hóa</b>	<b>HE</b> n (%)	<b>Trichrome Masson</b> n (%)	<b>Vimentin</b> n (%)
Xơ hóa quanh mao mạch nan hoa	14 (13,7)	77 (75,5)	94 (92,1)
Xơ hóa quanh tế bào	4 (3,9)	32 (31,1)	97 (95,1)
Xơ hóa KC/quanh KC	40 (39,2)	71 (69,6)	82 (80,4)
Vách xơ	13 (12,7)	22 (21,6)	23 (22,5)
Cầu xơ	8 (7,8)	13 (12,7)	15 (14,7)
Xơ gan	5 (4,9)	5 (4,9)	5 (4,9)

**Nhận xét:**

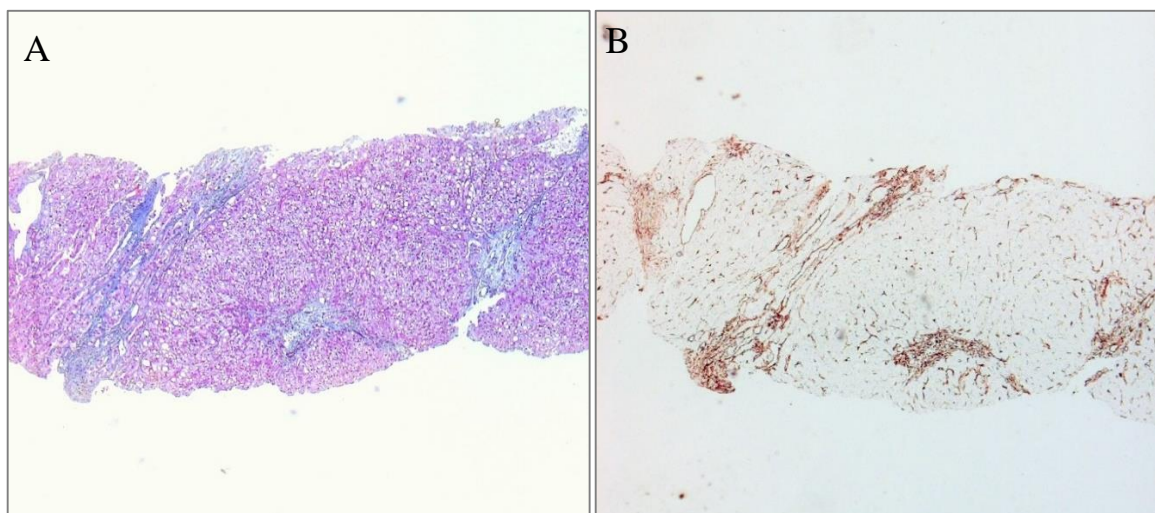
Các trường hợp xơ hóa quanh mao mạch nan hoa, quanh tế bào và khoảng cửa, nhuộm hóa mô miễn dịch với Vimentin phát hiện được với tỷ lệ cao nhất, nhuộm HE phát hiện được thấp nhất. Khi xơ hóa nặng có vách xơ, cầu xơ và xơ gan không thấy có sự khác biệt giữa các phương pháp nhuộm.

Hầu hết các bệnh nhân đã có xơ hóa quanh mao mạch nan hoa (92,1%), xơ hóa quanh tế bào (95,1%) và xơ hóa khoảng cửa (80,4%) khi nhuộm hóa mô miễn dịch với Vimentin.

**Bảng 3.25. Mức độ xơ hóa gan đánh giá theo phương pháp nhuộm**  
(n = 102)

Phương pháp nhuộm		HE	Trichrome Masson	Vimentin
Xơ hóa		n (%)	n (%)	n (%)
<b>Thang điểm NAS</b>	Độ 0	62 (60,8)	22 (21,6)	4 (3,9)
	Độ 1	22 (21,6)	10 (9,8)	16 (15,7)
	Độ 2	5 (4,9)	48 (47,1)	59 (57,8)
	Độ 3	8 (7,8)	17 (16,7)	18 (17,6)
	Độ 4	5 (4,9)	5 (4,9)	5 (4,9)
<b>Thang điểm Metavir</b>	Độ 0	61 (59,8)	23 (22,5)	9 (8,8)
	Độ 1	26 (25,5)	53 (52,0)	66 (64,7)
	Độ 2	5 (4,9)	12 (11,8)	10 (9,8)
	Độ 3	3 (2,9)	9 (8,8)	12 (11,8)
	Độ 4	5 (4,9)	5 (4,9)	5 (4,9)

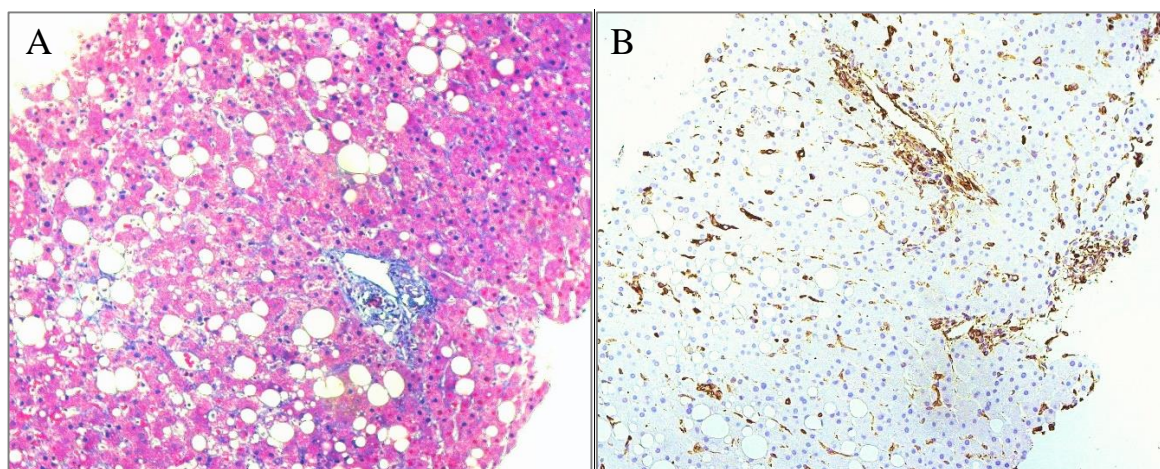
**Nhận xét:** Phương pháp nhuộm Trichrome Masson và Vimentin phát hiện được xơ hóa gan mức độ nhẹ và trung bình nhiều hơn so với nhuộm HE, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).



**Hình 3.7. Xơ hóa gan độ 3 theo NAS**

A - Trichrom Masson x 10, B - Vimentin x 10

Bệnh nhân Trần Thị Phương O, 29 tuổi, GNM không do rượu



**Hình 3.8. Xơ hóa gan độ 1 theo Metavir**

A - Trichrom Masson x 20, B - Vimentin x 20

Bệnh nhân Thái Quang V. 27 tuổi. GNM do rượu

**Bảng 3.26. Sự tương đồng giữa phương pháp nhuộm Trichrom Masson và Vimentin trong đánh giá mức độ xơ hóa gan theo Metavir**

Xơ hóa gan theo Metavir		Nhuộm Trichrome Masson					Tổng
		F0	F1	F2	F3	F4	
Nhuộm Vimentin	F0	8	1	0	0	0	9
	F1	15	51	0	0	0	66
	F2	0	0	10	0	0	10
	F3	0	1	2	9	0	12
	F4	0	0	0	0	5	5
Tổng		23	53	12	9	5	102
<b>Kappa = 0,761; p &lt; 0,001</b>							

*Nhận xét:* Có sự tương đồng mức độ vừa giữa 2 phương pháp nhuộm trong chẩn đoán độ xơ hóa gan theo Metavir.

**Bảng 3.27. Sự tương đồng giữa phương pháp nhuộm Trichrom Masson và Vimentin trong đánh giá mức độ xơ hóa gan theo NAS**

Độ xơ hóa gan theo NAS		Nhuộm Trichrome Masson						Tổng	
		0	1a	1b	1c	2	3		4
Nhuộm Vimentin	0	4	0	0	0	0	0	0	4
	1a	5	0	0	0	0	0	0	5
	1b	7	7	3	1	0	0	0	11
	1c	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	6	2	2	2	47	0	0	59
	3	0	0	0	0	1	17	0	18
4	0	0	0	0	0	0	5	5	
<b>Tổng</b>		22	5	3	2	48	17	5	102
<b>Kappa = 0,597; p &lt; 0,001</b>									

*Nhận xét:* Có sự tương đồng mức độ vừa giữa 2 phương pháp nhuộm trong chẩn đoán độ xơ hóa gan theo NAS.

**Bảng 3.28. Đặc điểm xơ hóa gan của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

Nhóm		GNM do rượu (n = 34) n (%)	GNM không do rượu (n = 43) n (%)	p
<b>Xơ hóa</b>				
	Quanh mao mạch nan hoa	33 (97,1)	37 (86)	> 0,05
	Quanh tế bào	34 (100)	38 (88,4)	> 0,05
	Khoảng cửa	32 (94,1)	27 (62,8)	< 0,001
	Vách xơ	11 (32,4)	6 (14,0)	> 0,05
	Cầu xơ	7 (20,6)	3 (7,0)	> 0,05
	Xơ gan	4 (11,8)	0	

**Nhận xét:** GNM do rượu có tỷ lệ xơ hóa khoảng cửa (94,1%) cao hơn GNM không do rượu (62,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.29. Mức độ xơ hóa gan của bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

Nhóm		GNM do rượu (n = 34) n (%)	GNM không do rượu (n = 43) n (%)	p
<b>Xơ hóa</b>				
<b>Thang điểm Metavir</b>	F0 - F1	22 (64,7)	36 (83,8)	> 0,05
	F2 - F4	12 (35,3)	7 (16,2)	
<b>Thang điểm NAS</b>	F0 - F1	2 (5,9)	16 (37,2)	0,001
	F2 - F4	32 (94,1)	27 (62,8)	

**Nhận xét:** Theo thang điểm Metavir, không có sự khác biệt về độ xơ hóa giữa GNM do rượu và không do rượu ( $p > 0,05$ ). Theo thang điểm NAS, phần lớn các bệnh nhân đã xơ hóa gan ở mức độ trung bình và nặng, tỷ lệ xơ hóa gan mức độ trung bình nặng ở bệnh nhân GNM do rượu cao hơn so với nhóm GNM không do rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,001$ .

### 3.5. LIÊN QUAN GIỮA LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM, SIÊU ÂM VÀ MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ

**Bảng 3.30. Liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ với mức độ thoái hóa mỡ gan trên mô bệnh học (n = 102)**

Chỉ số	Mức độ thoái hóa mỡ gan		
	OR	p	95% CI
Tuổi (năm)	0,996	> 0,05	0,963 - 1,026
Giới	0,696	> 0,05	0,303 - 1,601
Vòng bụng (cm)	1,009	> 0,05	0,940 - 1,082
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,955	> 0,05	0,787 - 1,159
Đái tháo đường	0,923	> 0,05	0,295 - 2,888
Tăng huyết áp	7,235	> 0,05	0,880 - 59,469
Rối loạn lipid máu	1,974	> 0,05	0,796 - 4,896
Béo phì	1,115	> 0,05	0,479 - 2,6
Hội chứng chuyển hóa	1,48	> 0,05	0,466 - 4,696

**Nhận xét:** Chưa thấy có mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và mức độ nhiễm mỡ gan.

**Bảng 3.31. Liên quan giữa lâm sàng với mức độ viêm gan trên mô bệnh học ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ (n = 102)**

Chỉ số	Mức độ viêm gan		
	OR	p	95% CI
Tuổi (năm)	0,987	> 0,05	0,953 - 1,022
Giới	0,456	> 0,05	0,217 - 1,167
Vòng bụng (cm)	0,992	> 0,05	0,921 - 1,067
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,902	> 0,05	0,734 - 1,108
Đái tháo đường	1,229	> 0,05	0,355 - 4,254
Tăng huyết áp	4,8	> 0,05	0,582 - 39,594
Rối loạn lipid máu	1,857	> 0,05	0,702 - 4,915
Béo phì	0,936	> 0,05	0,387 - 2,264
Hội chứng chuyển hóa	1,375	> 0,05	0,403 - 4,695

**Nhận xét:** Chưa thấy có mối liên quan giữa lâm sàng và mức độ viêm gan.



**Bảng 3.32. Liên quan giữa lâm sàng với mức độ xơ hóa gan trên mô bệnh học ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ (n = 102)**

Chỉ số	Mức độ xơ hóa gan		
	OR	p	95% CI
Tuổi (năm)	0,2	> 0,05	0,598-1,046
Giới	0,373	> 0,05	0,999-1,401
Vòng bụng (cm)	0,597	< 0,05	0,807-0,998
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,704	< 0,05	0,529-0,937
Béo phì	0,232	> 0,05	0,05-1,083
Đái tháo đường	0,811	> 0,05	0,164-4,004
Rối loạn lipid máu	0,271	> 0,05	0,598-1,270
Hội chứng chuyển hóa	0,317	> 0,05	0,39-2,588

**Nhận xét:** Có mối liên quan giữa vòng bụng với mức độ xơ hóa gan (OR = 0,597; 95%CI: 0,807-0,998) và BMI với mức độ xơ hóa gan (OR = 0,704, 95%CI: 0,529-0,937).

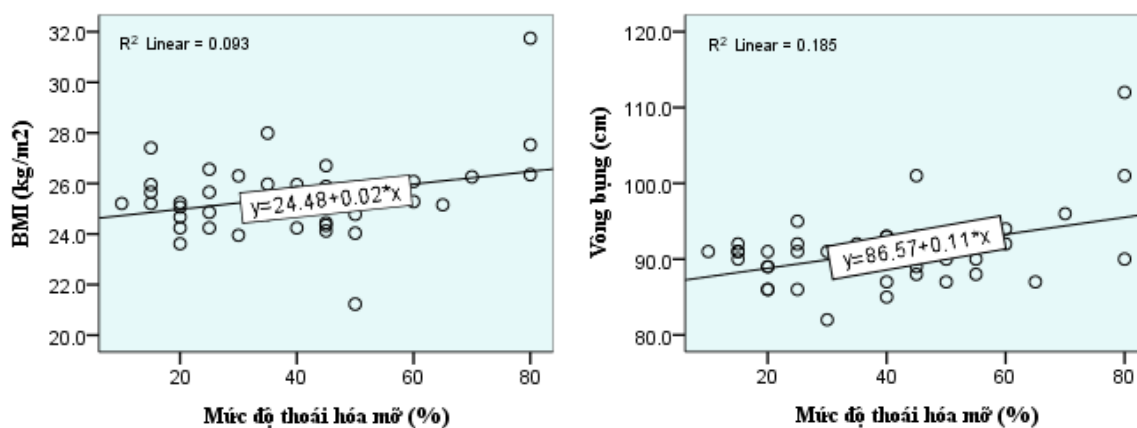
**Bảng 3.33. Tương quan giữa tuổi, vòng bụng, BMI với mức độ thoái hóa mỡ gan trên mô bệnh học**

Mối tương quan giữa mức độ thoái hóa mỡ (%) với	GNM do rượu (n = 34)		GNM không do rượu (n = 43)	
	r	p	r	p
Tuổi (năm)	-0,136	0,443	-0,081	0,606
Vòng bụng (cm)	-0,193	0,247	0,43	0,004
BMI	-0,181	0,306	0,35	0,046

**Nhận xét:**

Có mối tương quan thuận giữa vòng bụng và BMI với mức độ thoái hóa mỡ gan ở nhóm GNM không do rượu (hệ số tương quan r là 0,43 và 0,35;  $p < 0,05$ ).

Chưa thấy có mối tương quan giữa tuổi, vòng bụng và BMI với mức độ thoái hóa mỡ gan ở nhóm GNM do rượu.



**Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa BMI, vòng bụng với mức độ thoái hóa mỡ gan ở nhóm gan nhiễm mỡ không do rượu**

**Bảng 3.34. Tương quan giữa các xét nghiệm với mức độ nhiễm mỡ, mức độ viêm và mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ**

Mối tương quan	Độ nhiễm mỡ		Mức độ viêm		Mức độ xơ hóa	
	r	p	r	p	r	p
AST	<b>0,289</b>	<b>&lt; 0,05</b>	<b>0,337</b>	<b>&lt; 0,05</b>	<b>0,271</b>	<b>&lt; 0,05</b>
ALT	0,145	> 0,05	<b>0,308</b>	<b>&lt; 0,05</b>	0,154	> 0,05
GGT	0,157	> 0,05	<b>0,237</b>	<b>&lt; 0,05</b>	<b>0,371</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Glucose	0,61	> 0,05	0,171	> 0,05	0,087	> 0,05
Cholesterol	0,72	> 0,05	0,10	> 0,05	-0,057	> 0,05
Triglycerid	0,145	> 0,05	0,155	> 0,05	-0,143	> 0,05
LDL-Cholesterol	-0,56	> 0,05	0,049	> 0,05	- 0,62	> 0,05
HDL-Cholesterol	-0,140	> 0,05	0,691	> 0,05	-0,8	> 0,05
Albumin	-0,121	> 0,05	-0,110	> 0,05	0,281	> 0,05
Bilirubin TP	0,189	> 0,05	0,156	> 0,05	-0,179	> 0,05
Tiểu cầu	-0,86	> 0,05	-0,090	> 0,05	<b>-0,314</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Prothrombin	-1,56	> 0,05	-0,169	> 0,05	<b>-0,38</b>	<b>&lt; 0,05</b>

**Nhận xét:**

Có mối tương quan thuận giữa hoạt độ AST với độ nhiễm mỡ gan, độ viêm và độ xơ hóa gan (r tương ứng là 0,289; 0,337; 0,271;  $p < 0,05$ ). Có mối tương quan thuận giữa hoạt độ ALT với mức độ viêm gan ( $r=0,308$ ,  $p < 0,05$ ).

Có mối tương quan thuận giữa hoạt độ GGT với mức độ viêm và mức độ xơ hóa (r tương ứng là 0,237 và 0,371;  $p < 0,05$ ).

Có mối tương quan nghịch giữa tiểu cầu và tỷ lệ prothrombin với mức độ xơ hóa gan (r tương ứng là -0,314 và -0,38;  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.35. Tương quan giữa mức độ nhiễm mỡ, mức độ viêm và mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ**

Mối tương quan	Hệ số tương quan r	p
Mức độ nhiễm mỡ và viêm gan	0,820	< 0,05
Mức độ viêm và xơ hóa gan	0,421	< 0,05
Mức độ nhiễm mỡ và xơ hóa gan	0,283	< 0,05

**Nhận xét:**

Có mối tương quan thuận giữa mức độ nhiễm mỡ và mức độ viêm gan ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,05$ )

Có mối tương quan thuận giữa mức độ nhiễm mỡ và mức độ xơ hóa gan ( $r=0,283$ ;  $p < 0,05$ ).

Có mối tương quan thuận giữa mức độ viêm gan và mức độ xơ hóa gan ( $r = 0,421$ ;  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.36. Sự tương đồng giữa siêu âm và mô bệnh học trong chẩn đoán mức độ gan nhiễm mỡ**

Chỉ số		Mức độ GNM trên MBH			
		Độ 1	Độ 2	Độ 3	Tổng
Mức độ GNM trên siêu âm	Độ 1	12	13	1	26
	Độ 2	30	29	5	64
	Độ 3	0	3	9	12
	Tổng	42	45	15	102
Hệ số Kappa		0,152			
p		0,034			

**Nhận xét:** Có sự tương đồng kém giữa siêu âm và MBH trong chẩn đoán mức độ GNM với hệ số Kappa = 0,152;  $p < 0,05$ .

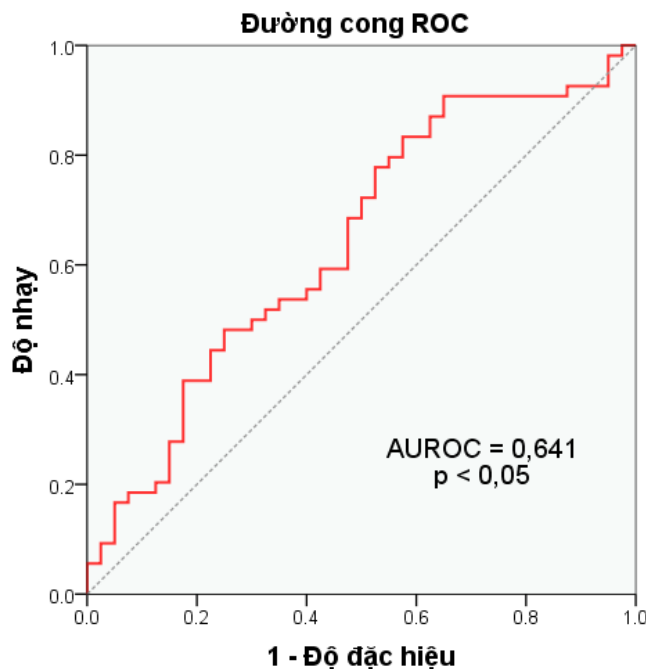
### 3.6. GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN KHÔNG XÂM LẤN TRONG BỆNH GAN NHIỄM MỠ

**Bảng 3.37. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán mức độ nhiễm mỡ gan**

Chỉ số	AUROC	95%CI	p
FLI	0,64	0,527-0,755	< 0,05
LAP	0,58	0,467-0,694	> 0,05
HSI	0,46	0,345-0,572	> 0,05

*Nhận xét:* Các chỉ số HSI, LAP đều không có giá trị chẩn đoán mức độ nhiễm mỡ gan.

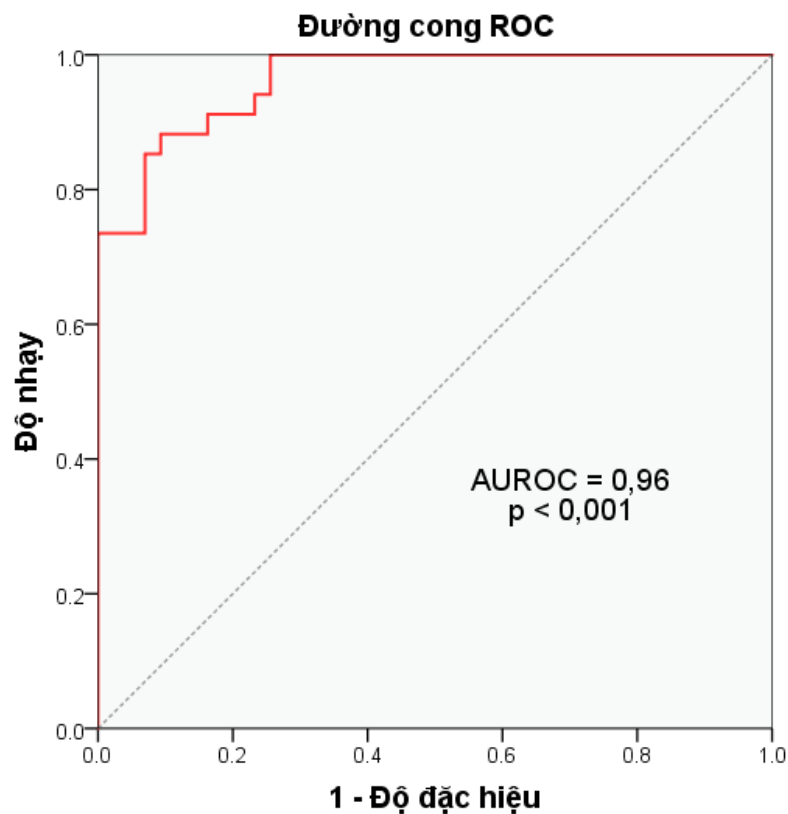
Chỉ số FLI có thể dùng để đánh giá mức độ nhiễm mỡ gan nhưng giá trị không cao với AUROC = 0,64 và  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.13. Đường cong ROC của chỉ số FLI trong chẩn đoán mức độ gan nhiễm mỡ**

**Bảng 3.38. Giá trị của chỉ số ANI trong chẩn đoán phân biệt gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

	AUROC	p	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
ANI	0,96	< 0,001	- 2,56	88,2%	90,7%

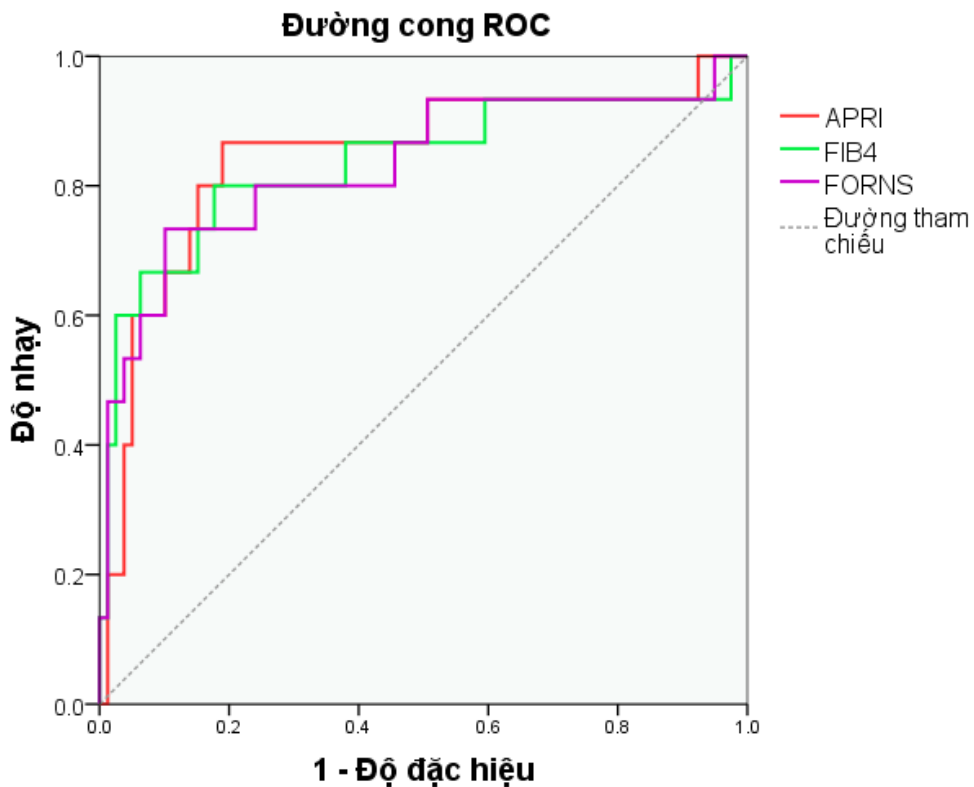


**Biểu đồ 3.14. Đường cong ROC của chỉ số ANI trong chẩn đoán gan nhiễm do rượu và không do rượu**

**Nhận xét:** Chỉ số ANI có giá trị tốt trong chẩn đoán phân biệt GNM không do rượu và GNM do rượu với AUC = 0,96 và  $p < 0,001$ ; ở điểm cắt - 2,56 có độ nhạy là 88,2%, độ đặc hiệu là 90,7%.

**Bảng 3.39. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan mức độ nặng với xơ hóa gan mức độ vừa/nhẹ**

Chỉ số	Xơ hóa gan F3-F4 với xơ hóa gan F0-F2					
	AUROC	p	95%CI	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
<b>APRI</b>	0,85	< 0,001	0,718-0,973	0,52	86,7%	81,0%
<b>FIB-4</b>	0,84	< 0,001	0,694-0,976	1,92	80,0%	82,3%
<b>Forns</b>	0,83	< 0,001	0,695-0,979	9,25	73,3%	89,9%

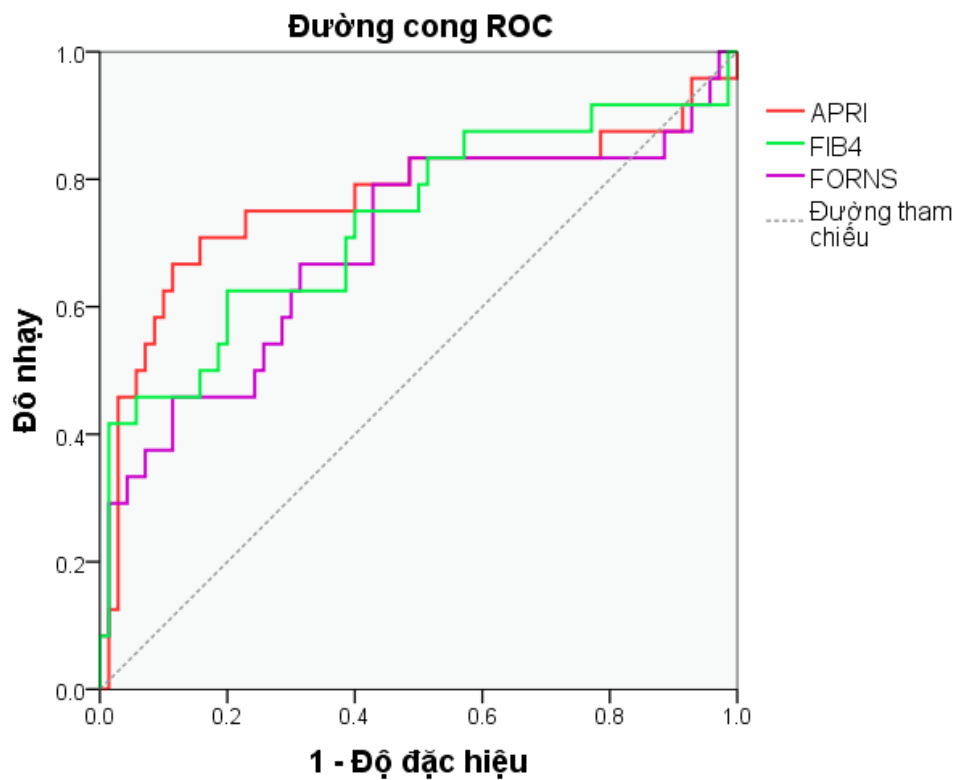


**Biểu đồ 3.15. Đường cong ROC của các test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan F3-F4 với xơ hóa gan F0-F2**

**Nhận xét:** APRI, FIB-4, Forns đều có giá trị khá tốt để chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan mức độ nặng (F3-F4) với xơ hóa gan mức độ nhẹ và vừa (F0-F2) với AUROC > 0,8 và p < 0,001.

**Bảng 3.40. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan mức độ vừa/nặng với xơ hóa gan mức độ nhẹ**

Chỉ số	Xơ hóa gan F2-F4 với xơ hóa gan F0-F1					
	AUROC	p	95%CI	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
<b>APRI</b>	0,77	< 0,001	0,631-0,902	0,62	66,7%	88,6%
<b>FIB-4</b>	0,73	< 0,05	0,602-0,864	1,82	62,5%	80,0%
<b>Forns</b>	0,70	< 0,05	0,557-0,833	7,44	79,2%	57,1%



**Biểu đồ 3.16. Đường cong ROC của các test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan F2-F4 với xơ hóa gan F0-F1**

**Nhận xét:** Các test APRI, FIB-4, Forns đều có giá trị mức độ vừa để phân biệt xơ hóa gan mức độ vừa và nặng (F2-F4) với xơ hóa gan mức độ nhẹ (F0-F1) với AUROC  $\geq 0,7$  và  $p < 0,05$ .



**Bảng 3.41. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán xơ gan**

Chỉ số	Xơ gan với không xơ gan					
	AUROC	p	95%CI	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
<b>APRI</b>	0,9	< 0,05	0,905-0,995	0,92	100%	85,6%
<b>FIB-4</b>	0,91	< 0,05	0,855-0,976	2,7	100%	86,6%
<b>Forns</b>	0,95	< 0,05	0,905-0,995	10,2	100%	92,2%

**Nhận xét:** Các chỉ số APRI, FIB-4, Forns đều có giá trị tốt để chẩn đoán xơ gan với  $AUC \geq 0,9$  và  $p < 0,05$ ; độ nhạy và độ đặc hiệu cao trên 80%.

**Bảng 3.42. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán xác định có xơ hóa gan hay không xơ hóa gan.**

Chỉ số	Không xơ hóa với có xơ hóa		
	AUROC	p	95%CI
<b>APRI</b>	0,59	> 0,05	0,339-0,850
<b>FIB-4</b>	0,64	> 0,05	0,443-0,827
<b>Forns</b>	0,7	> 0,05	0,478-0,910

**Nhận xét:** Các test không xâm lấn không có giá trị trong chẩn đoán phân biệt có xơ hóa và không xơ hóa gan ( $p > 0,05$ ).

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ

##### 4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

###### 4.1.1.1. Tuổi

Các nghiên cứu gần đây cho thấy, GNM có thể gặp ở mọi lứa tuổi kể cả trẻ em. Tuy nhiên bệnh GNM do rượu thường gặp ở độ tuổi trung niên, trong khi bệnh GNM không do rượu tăng dần theo tuổi do khi tuổi cao các nguy cơ như bệnh lý tim mạch, rối loạn lipid máu, đái tháo đường... cũng tăng. Trong nghiên cứu của chúng tôi độ tuổi trung bình của bệnh nhân GNM là  $49,47 \pm 11,89$  năm, bệnh nhân ít tuổi nhất là 25 tuổi, bệnh nhân cao tuổi nhất là 83 tuổi (Bảng 3.1). Độ tuổi trung bình của bệnh nhân GNM không do rượu là  $47,81 \pm 11,65$  năm, của nhóm GNM do rượu là  $51,74 \pm 11,39$  năm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (Bảng 3.2). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Trần Thị Khánh Tường [60] trên 51 bệnh nhân GNM không do rượu có sinh thiết gan cho thấy độ tuổi trung bình là  $46,07 \pm 14,43$  năm và Lê Thị Thu Hiền [86] cho thấy độ tuổi trung bình của bệnh gan do rượu là  $51,41 \pm 9,69$  năm. Kết quả này thấp hơn so với một số nghiên cứu khác của châu Á như của Jungling Wang (2016) ở Hàn Quốc [44] độ tuổi trung bình của GNM không do rượu là  $39,58 \pm 14,37$  năm, của GNM do rượu là  $49,47 \pm 10,31$  năm. Ở Ấn Độ, trong nghiên cứu của Deepak Kumar Singh (2010) [87], tuổi trung bình của bệnh nhân GNM không do rượu là  $35,07 \pm 8,06$  năm, của bệnh gan do rượu là  $42,85 \pm 12,36$  năm. Ở Nhật Bản theo Yasuyo Morita [88] độ tuổi trung bình của 2 nhóm là  $41 \pm 15$  và  $44 \pm 9$  năm. Ở các nước phương Tây, độ tuổi của bệnh GNM có xu hướng cao hơn, ở Mỹ và Châu Âu bệnh gan do rượu thường được phát hiện ở độ tuổi từ 45-64 tuổi, tuổi trung bình là 53 tuổi [89].

Christopher D.W. [90] cho thấy độ tuổi trung bình của bệnh GNM không do rượu là  $55,6 \pm 6,48$  năm.

#### **4.1.1.2. Giới**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, GNM gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam:nữ là 2:1. Tuy nhiên có sự khác biệt rõ rệt về giới giữa các nhóm nguyên nhân của bệnh GNM, nhóm GNM do rượu hầu hết là nam giới, chỉ có 1 bệnh nhân nữ, trong khi ở nhóm GNM không do rượu nữ gặp nhiều hơn nam, tỷ lệ nam:nữ của nhóm GNM không do rượu là 0,65:1, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ nam và nữ ( $p > 0,05$ ). Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước. Theo Trần Thị Khánh Tường tỷ lệ nam/nữ của GNM không do rượu là 23/28, theo Lê Thị Thu Hiền bệnh gan do rượu gặp 100% ở nam giới. Nghiên cứu của Jungling Wang [44] cũng cho tỷ lệ nam:nữ ở nhóm bệnh GNM do rượu là 85/1 và ở nhóm GNM không do rượu là 37/16. Yasuyo Morita [88] cũng cho kết quả tương tự, tỷ lệ nam/nữ của bệnh GNM không do rượu là 22/18 trong khi của bệnh gan do rượu là 31/7. Sự khác biệt về giới giữa các nhóm nguyên nhân cũng dễ dàng giải thích được do thói quen lạm dụng rượu và lạm dụng rượu thường gặp hơn ở nam giới đặc biệt là các nước Á Đông như Việt Nam mặc dù nữ giới dễ bị tổn thương gan do rượu hơn nam giới. Trong khi các nguy cơ của bệnh GNM không do rượu như béo phì, đái tháo đường, rối loạn lipid máu... là ngang nhau ở nam và nữ.

#### **4.1.2. Chỉ số khối cơ thể và vòng bụng**

Thừa cân béo phì, béo trung tâm là một trong các yếu tố nguy cơ của GNM. Theo tiêu chuẩn béo phì dành cho khu vực châu Á Thái Bình Dương, trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp bệnh nhân GNM gầy có BMI dưới  $18,5 \text{ kg/m}^2$ . BMI trung bình của bệnh nhân GNM trong nghiên cứu này là  $23,99 \pm 2,04$ . Tỷ lệ thừa cân là 35,3%, tỷ lệ béo phì là 32,4%, bệnh nhân có tăng vòng bụng chiếm 52% (Bảng 3.3). So sánh riêng hai nhóm GNM do rượu và không

do rượu nhận thấy, nhóm GNM không do rượu hầu hết có tăng vòng bụng chiếm 95,3%, béo phì chiếm 65,1%, tỷ lệ thừa cân là 32,6%. Trong khi nhóm GNM do rượu tỷ lệ tăng vòng bụng thấp chỉ 8,8%, phần lớn BMI bình thường chiếm 61,8% (Bảng 3.4). BMI trung bình GNM không do rượu là  $25,46 \pm 1,52$  cao hơn GNM do rượu  $22,53 \pm 1,53$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu thuộc khu vực châu Á khác cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về chỉ số khối cơ thể ở các bệnh nhân GNM không do rượu và GNM do rượu, theo Deepak Kumar Singh [87] BMI trung bình của bệnh nhân GNM không do rượu và do rượu là  $25,19 \pm 3,6$   $\text{kg/m}^2$  và  $23,86 \pm 2,1$   $\text{kg/m}^2$ , theo Jungling Wang [44] là  $26,17 \pm 3,9$   $\text{kg/m}^2$  và  $23,6 \pm 3,59$   $\text{kg/m}^2$ , theo Yasuyo Morita [88] là  $28 \pm 4$   $\text{kg/m}^2$  và  $22 \pm 3$   $\text{kg/m}^2$  và Hideyuki Kojima [91] cho kết quả là  $28,7 \pm 4,4$   $\text{kg/m}^2$  và  $22,6 \pm 4,3$   $\text{kg/m}^2$ . Tuy nhiên một số nghiên cứu ở các nước phương Tây cho thấy cũng có sự khác biệt về chỉ số BMI ở nhóm GNM do rượu và không do rượu nhưng ở cả 2 nhóm đều có BMI trung bình cao hơn khu vực châu Á và kết quả nghiên cứu của chúng tôi, theo Winston Dunn [43] BMI ở 2 nhóm là  $27,6 \pm 5,7$  và  $33,2 \pm 7,3$   $\text{kg/m}^2$ . Theo Jungling Wang [44] cũng cho thấy có sự khác biệt về số đo vòng bụng của bệnh nhân GNM không do rượu và do rượu.

Riêng nhóm GNM không do rượu trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ thừa cân, béo phì cao tương tự như các nghiên cứu khác trong và ngoài nước, tuy nhiên BMI trung bình cao hơn so với một số nghiên cứu trong nước Trần Thị Khánh Tường ( $24,40 \pm 2,54$   $\text{kg/m}^2$ ), Trần Thị Việt Hồng ( $24,5 \pm 1,6$   $\text{kg/m}^2$ ). Theo thống kê của một số nước trên thế giới cho thấy kết quả BMI trung bình của bệnh GNM không do rượu cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Với các nước khu vực châu Á, BMI trung bình thường trên 25 nhưng dưới 30; các nước châu Âu và Bắc Mỹ, BMI trung bình thường rất cao trên 30, theo Michael H.Le và cộng sự [92] phân tích dựa trên số liệu của trung tâm Chăm sóc, kiểm

tra sức khỏe và dinh dưỡng Hoa Kỳ (NHANES) từ 1988-1994 và 1999-2012 cho thấy BMI trung bình của bệnh nhân GNM không do rượu là  $33,8 \pm 6,8$  kg/m<sup>2</sup>; Mazen Nouredin và cộng sự [93] cũng cho kết quả là  $35 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup> với bệnh nhân dưới 65 tuổi và  $32 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup> với đối tượng trên 65 tuổi. Sự khác biệt đó cũng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu về bệnh GNM không do rượu tại châu Á, các nghiên cứu ghi nhận thấy có một tỷ lệ không nhỏ các bệnh nhân GNM châu Á không có béo phì, thậm chí BMI ở ngưỡng bình thường ( $< 23$  kg/m<sup>2</sup>) [94], điều này được giải thích có thể liên quan đến gen PNNA3, các yếu tố trao đổi chất và sự rối loạn phân bố mỡ cụ thể là tăng vòng bụng, béo bụng béo trung tâm dự đoán chứng béo nội tạng, hội chứng chuyển hóa và đề kháng insulin.

#### **4.1.3. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ**

Rượu, béo phì, rối loạn lipid máu, đái tháo đường type 2, đề kháng insulin là những nguyên nhân và yếu tố nguy cơ quan trọng trong bệnh GNM. Trong nghiên cứu này, có 43 trường hợp bệnh GNM không do rượu chiếm 42,2%; GNM do rượu chiếm 33,3%; còn lại là các trường hợp phối hợp nhiều nguyên nhân như vừa lạm dụng rượu, vừa béo phì hoặc vừa lạm dụng rượu vừa kết hợp với viêm gan virus, một số trường hợp không xác định rõ được nguyên nhân (Biểu đồ 3.1). Tỷ lệ bệnh nhân GNM có lạm dụng rượu là 45,1%, béo phì là 32,4%, béo bụng 52%, có 29,4% các bệnh nhân GNM đã có tiền sử rối loạn lipid máu kéo dài, tỷ lệ đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa và tăng huyết áp trong nghiên cứu này không cao chỉ chiếm hơn 10% (Bảng 3.5).

Nhóm GNM không do rượu có 65,1% béo phì, 32,6% có hội chứng chuyển hóa trong khi nhóm GNM do rượu không gặp bệnh nhân béo phì và hội chứng chuyển hóa. Tỷ lệ bệnh nhân đã có tiền sử phát hiện bệnh đái tháo đường và rối loạn mỡ máu ở nhóm GNM không do rượu cũng cao hơn nhóm GNM do rượu (46,5% với 17,6% và 20,9% với 5,9%). Tỷ lệ tăng huyết áp thì không

hiều và không có sự khác biệt giữa hai nhóm (11,8% và 11,6%). Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới. Tại Bắc Mỹ, theo Michael H.Le [92] tỷ lệ rối loạn lipid máu ở bệnh nhân GNM không do rượu là 50,6%, đái tháo đường là 22,5%, tăng huyết áp là 20,8%, hội chứng chuyển hóa 56,1%.

#### **4.1.4. Triệu chứng lâm sàng**

Triệu chứng lâm sàng của bệnh GNM tương đối nghèo nàn, phần lớn các bệnh nhân không đi khám bệnh vì GNM mà tình cờ phát hiện sau các bệnh lý khác như bệnh lý tim mạch, đái tháo đường, viêm tụy cấp, viêm dạ dày, trào ngược dạ dày thực quản, sỏi mật.... Trong nghiên cứu của chúng tôi có 34,3% các đối tượng không có triệu chứng lâm sàng. Một số triệu chứng cơ năng thường gặp là mệt mỏi (41,2%), cảm giác đầy chướng bụng (28,4%), rối loạn phân (29,4%), tức nặng hạ sườn phải (26,5%). Có rất ít triệu chứng thực thể, có một tỷ lệ nhỏ có gan to chiếm 14,7% (Bảng 3.6). Trong đó, các bệnh nhân GNM đơn thuần gần như không có triệu chứng chiếm 91,4%, các triệu chứng lâm sàng chủ yếu gặp ở các bệnh nhân VGNM và xơ gan do GNM, cũng có 26,7% (Biểu đồ 3.4) các bệnh nhân ở giai đoạn VGNM nhưng không có triệu chứng lâm sàng.

Ở nhóm GNM do rượu tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng nhiều hơn so với nhóm GNM không do rượu. Chỉ có 17,6% bệnh nhân GNM do rượu không có triệu chứng lâm sàng trong khi tỷ lệ này là 46,5% ở bệnh nhân GNM không do rượu. Các triệu chứng hầu như đều xuất hiện nhiều hơn ở nhóm GNM do rượu. Rối loạn phân gặp ở 50% các bệnh nhân GNM do rượu trong khi nhóm GNM không do rượu chỉ có 7,0% có triệu chứng này, sự khác biệt này có thể do tác động của rượu lên đường tiêu hóa gây ra. Sao mạch là triệu chứng hay gặp ở các đối tượng lạm dụng rượu, có 26,5% bệnh nhân GNM do rượu có sao mạch trong khi không thấy triệu chứng này ở bệnh nhân GNM không do rượu.

(Biểu đồ 3.5). Kết quả này cũng phù hợp với y văn và nhiều nghiên cứu cho thấy bệnh GNM đặc biệt là GNM không do rượu rất ít triệu chứng lâm sàng, thường phối hợp với các biểu hiện ngoài gan như bệnh lý tim mạch, rối loạn dạ dày ruột [94]. Các triệu chứng thực thể thường chỉ xuất hiện ở giai đoạn đã có xơ gan mà trong nghiên cứu này tỷ lệ đã có xơ gan rất ít, hầu hết các bệnh nhân chỉ có GNM đơn thuần hoặc VGNM.

## **4.2. ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỒ**

### **4.2.1. Xét nghiệm huyết học**

Trong nghiên cứu của chúng tôi các xét nghiệm huyết học không biến đổi nhiều ở bệnh nhân GNM. Chỉ có 11,8% các đối tượng giảm hemoglobin, 16,7% có giảm tiểu cầu, 17,6% có tăng bạch cầu, đặc biệt có 24,5% bệnh nhân có MCV tăng (Bảng 3.7). Hầu hết các trường hợp có tăng MCV đều là những đối tượng lạm dụng rượu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng như y văn cho thấy các xét nghiệm huyết học thường chỉ biết đổi ở các bệnh nhân đã có xơ gan hoặc xơ hóa gan mức độ nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ xơ gan và xơ hóa gan nặng thấp do vậy không thấy sự biến đổi nhiều về kết quả xét nghiệm huyết học.

So sánh sự biến đổi thể tích trung bình hồng cầu của hai nhóm GNM do rượu và GNM không do rượu, kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm GNM do rượu có MCV trung bình là  $95,94 \pm 10,5$  fL và 41,1% có MCV tăng, cao hơn nhóm GNM không do rượu có MCV trung bình là  $85,7 \pm 5,33$  fL và tỷ lệ MCV tăng chỉ có 2,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Bảng 3.8). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy bệnh gan do rượu thường có hồng cầu to với MCV tăng. Lý do chính khiến người nghiện rượu thường có thể tích hồng cầu to là do tác dụng độc trực tiếp của rượu đối với tế bào gốc tạo máu, đồng thời ở những người nghiện rượu thường kém hấp thu vitamin B12 và axit folic.

## **4.2.2. Xét nghiệm sinh hóa máu**

### **4.2.2.1. Sinh hóa chức năng gan**

Trong nghiên cứu này, hầu hết các bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Nồng độ trung bình bilirubin toàn phần huyết thanh là  $13,50 \pm 7,72$   $\mu\text{mol/l}$ , chỉ có 18,9% có tăng bilirubin toàn phần, hầu hết là tăng nhẹ (Bảng 3.9). Protein toàn phần hầu hết bình thường, nồng độ albumin huyết thanh trung bình là  $42,1 \pm 6,6$  g/l, chỉ có 6 trường hợp (7,9%) có giảm albumin huyết thanh gặp ở 6 trường hợp xơ gan do GNM. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy bệnh nhân GNM hầu hết không có biến đổi chức năng gan.

### **4.2.2.2. Các enzym gan**

Xét nghiệm các enzym gan huyết thanh phản ánh tình trạng tổn thương hủy hoại của tế bào gan. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, giá trị của các enzym gan huyết thanh dao động trong khoảng lớn từ bình thường cho tới tăng vài chục lần. Tỷ lệ tăng các enzym gan không nhiều, chỉ có 34,5% bệnh nhân GNM có tăng AST và 39,2% các trường hợp GNM có tăng ALT (Bảng 3.10) mặc dù trước đó không sử dụng bất kể loại thuốc bảo vệ tế bào gan nào. Điều này phản ánh tình trạng tổn thương hoại tử tế bào gan ở bệnh nhân GNM không nhiều và có thể có các đợt cấp làm cho tỷ lệ tăng enzym gan rất dao động. Phân tích bệnh nhân GNM ở các giai đoạn khác nhau, kết quả cho thấy nhóm GNM đơn thuần không có tăng AST và ALT, các enzym gan chủ yếu tăng ở nhóm VGNM và xơ gan, có 38,9% bệnh nhân VGNM tăng AST, 44,4% tăng ALT (Biểu đồ 3.6). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy ở bệnh nhân VGNM có tăng các enzym gan nhiều hơn bệnh nhân GNM đơn thuần [95]. Điều này có thể lý giải được bởi các bằng chứng MBH



cho thấy GNM đơn thuần thường không có tổn thương hoại tử tế bào gan, các tổn thương hoại tử tế bào gan thường xảy ra ở các bệnh nhân VGNM.

So sánh riêng 2 nhóm GNM do rượu và GNM không do rượu, kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm GNM do rượu có tỷ lệ và mức độ tăng AST cao hơn nhóm GNM không do rượu. Tỷ lệ tăng AST của nhóm GNM do rượu là 58,8% cao hơn nhóm GNM không do rượu là 11,6%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Hoạt độ enzym AST trung bình ở bệnh nhân GNM không do rượu là  $28,49 \pm 12,31$  U/l ở giới hạn bình thường với khoảng giá trị từ 15 - 65 U/l. Trong khi ở nhóm GNM do rượu, hoạt độ của AST rất dao động trong khoảng 17 - 430 U/l, trung bình là  $78,49 \pm 97,6$  U/l, tuy nhiên không có giá trị nào trên 500 U/l (Bảng 3.11). Kết quả này cũng phù hợp với y văn và các nghiên cứu cho thấy, ở các bệnh nhân bệnh gan do rượu thường có tăng AST nhưng không quá cao, thường dưới 300 U/l [19]. Lý giải điều này là do AST là enzym có nhiều trong ty thể, acetaldehyde và các chất trung gian (như gốc tự do) được tạo ra trong quá trình chuyển hóa ethanol có thể dẫn đến các stress oxy hóa và peroxid hóa lipid gây tổn thương ty thể tế bào gan. Hơn nữa, sự thiếu hụt pyridoxine photphat do nghiện rượu mãn tính cũng làm tăng AST. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số nghiên cứu khác cho thấy AST tăng cao hơn ở nhóm GNM do rượu so với GNM không do rượu.

**Bảng 4.1. AST ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu và do rượu theo một số tác giả**

Tác giả	n	AST (U/L)	
		GNM không do rượu	GNM do rượu
Deepak K. Singh [87]	98	$70,6 \pm 23,67$	$91,77 \pm 31$
Yasuyo Morita [88]	79	$60 \pm 36$	$113 \pm 114$
Hideyuki Kojima [91]	52	$67,2 \pm 28,4$	$668,2 \pm 1040,1$
Vũ Thị Thu Trang	102	$28,49 \pm 12,31$	$78,49 \pm 97,6$

Về hoạt độ ALT, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm GNM không do rượu và GNM do rượu, tỷ lệ tăng ALT ở nhóm GNM do rượu là 35,3%, ở nhóm GNM không do rượu là 32,6%, ALT trung bình ở nhóm GNM không do rượu là  $38,86 \pm 28,03$  U/l và ở nhóm GNM do rượu là  $43,28 \pm 28,3$  U/l (Bảng 3.11). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy không có sự khác biệt về hoạt độ ALT giữa bệnh nhân GNM do rượu và GNM không do rượu, tuy nhiên nồng độ ALT trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với một số nghiên cứu khác, lý giải điều này có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hoại tử tế bào gan trên MBH là không nhiều. Kết quả này cũng phù hợp với y văn kinh điển cho thấy ở bệnh nhân GNM hoạt độ ALT có thể bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ ở cả nhóm nguyên nhân do rượu cũng như không do rượu mặc dù có tổn thương tế bào gan thậm chí viêm và xơ hóa trên MBH, điều này có thể giải thích được do có ít tổn thương hoại tử tế bào gan ở các bệnh nhân GNM do vậy ALT thường không tăng nhiều.

**Bảng 4.2. ALT ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu và do rượu theo một số tác giả**

Tác giả	n	ALT (U/L)	
		GNM không do rượu	GNM do rượu
Deepak K. Singh [87]	98	$110,82 \pm 40,99$	$79,69 \pm 66,49$
Yasuyo Morita [88]	79	$195 \pm 73$	$95 \pm 85$
Hideyuki Kojima [91]	52	$117,6 \pm 62,1$	$399,8 \pm 768,2$
Vũ Thị Thu Trang	102	$38,86 \pm 28,03$	$43,28 \pm 28,3$

Do sự khác biệt về hoạt độ AST và ALT nên tỷ lệ AST/ALT thường khác nhau giữa các bệnh lý gan mạn tính. Theo y văn và các nghiên cứu cho thấy ở

bệnh GNM do rượu tỷ lệ AST/ALT thường lớn hơn 1 [6] trong khi tỷ lệ này nhỏ hơn 1 ở các bệnh nhân GNM không do rượu [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 74,4% bệnh nhân GNM không do rượu có tỷ lệ AST/ALT < 1, trong khi ở nhóm GNM do rượu có 67,6% bệnh nhân có tỷ lệ AST/ALT lớn hơn 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) (Bảng 3.11). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số nghiên cứu khác so sánh bệnh GNM không do rượu và do rượu có sinh thiết gan cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ AST/ALT giữa 2 nhóm như trong nghiên cứu của Deepak K. Singh (2010) ở Ấn Độ [87] ( $0,68 \pm 0,33$  vs  $1,24 \pm 0,81$ ), Junling Wang (2016) ở Hàn Quốc [44] ( $0,52 \pm 0,23$  vs  $1,66 \pm 1,24$ ) và Winston Dunn (2006) ở Hoa Kỳ [43] ( $0,8 \pm 0,4$  vs  $2,2 \pm 1,4$ ). Như vậy tỷ lệ AST/ALT có thể coi là một trong những dấu ấn để phân biệt GNM do rượu và không do rượu.

GGT là một enzym gắn với màng tế bào tham gia vào quá trình vận chuyển acid amin qua màng. Enzym này được thấy với hoạt độ lớn ở gan, đường mật, tụy, thận và hoạt độ thấp hơn ở tim, lách và ruột non. Tuy nhiên GGT lưu hành trong huyết thanh chủ yếu có nguồn gốc từ gan. Trong bệnh GNM thường có tăng GGT huyết thanh do tổn thương màng tế bào gan, đặc biệt GGT huyết thanh tăng cao ở nhóm nguyên nhân do rượu, có thể tăng đến hàng vài chục lần phụ thuộc và mức độ lạm dụng rượu. Ngược lại GNM không do rượu cũng thấy có tăng GGT nhưng thường chỉ tăng nhẹ 2 đến 3 lần bình thường. Trong nghiên cứu này, có 56,9% bệnh nhân GNM có tăng GGT huyết thanh chủ yếu ở các bệnh nhân giai đoạn VGNM (63,3%), GNM đơn thuần chỉ có 8,3% có tăng GGT. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu cho thấy các enzym gan thường tăng ở giai đoạn VGNM [95].

So sánh GNM do rượu và GNM không do rượu, có 94,1% các bệnh nhân GNM do rượu có tăng GGT và hoạt độ GGT rất cao, trung bình  $403,08 \pm 509,46$  U/l, giá trị của GGT có thể tăng đến gần 2000 U/l; trong khi ở nhóm GNM

không do rượu chỉ có 32,6% có tăng GGT, hoạt độ GGT trung bình là  $52,51 \pm 47,85$  U/l và không có giá trị nào tăng quá 5 lần bình thường; sự khác biệt giữa 2 nhóm là rất có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) (Bảng 3.11). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương tự như nhiều nghiên cứu khác, theo Winston Dunn [43] cho thấy hoạt độ GGT trung bình là  $245 \pm 602,5$  U/l ở GNM do rượu và  $58 \pm 41,6$  U/l ở GNM không do rượu, Yasuyo Morita cho kết quả là  $233 \pm 350$ U/l và  $83 \pm 80$  U/l, tác giả Hideyuki Kojima [91] cho kết quả hoạt độ GGT là  $496,9 \pm 704,9$  U/l và  $68,7 \pm 38,2$  U/l ở hai nhóm GNM do rượu và không do rượu. Như vậy, có thể thấy mặc dù không đặc hiệu nhưng GGT cũng có thể xem xét là một trong các chỉ điểm cho sự khác biệt giữa bệnh GNM do rượu và GNM không do rượu.

#### **4.2.2.3. Glucose huyết thanh**

Đái tháo đường type 2 và rối loạn dung nạp đường là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh GNM. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 24,8% bệnh nhân GNM có tăng đường máu lúc đói (trên 7,0 mmol/l), 16,8% có rối loạn đường máu đói (từ 6,1 đến dưới 7,0 mmol/l), nồng độ glucose máu lúc đói trung bình ở ngưỡng cao ( $6,61 \pm 2,44$  mmol/l) (Bảng 3.12). Không có sự khác biệt về rối loạn đường máu lúc đói giữa nhóm GNM đơn thuần với VGNM cũng như giữa GNM do rượu với GNM không do rượu. Kết quả này cũng tương tự một số nghiên cứu cho thấy có một tỷ lệ cao các bệnh nhân GNM không do rượu cũng như do rượu có tăng đường máu hoặc rối loạn đường máu lúc đói. Trong một nghiên cứu lớn của Takaomi Kessoku và cộng sự [96] trên 1048 bệnh nhân GNM không do rượu có sinh thiết gan tại Nhật Bản cho thấy nồng độ đường máu lúc đói ở các bệnh nhân GNM không do rượu xơ hóa gan giai đoạn F0-F3 và F4 là  $113.3 \pm 38.9$  mg/dl (tương đương  $6,29 \pm 2,2$  mmol/l) và  $124.0 \pm 57.2$  mg/dl (tương đương  $6,9 \pm 3,2$  mmo/l).

#### 4.2.2.4. Xét nghiệm mỡ máu

Rối loạn lipid máu thường gặp và là yếu tố nguy cơ quan trọng ở các bệnh nhân GNM. Rối loạn mỡ máu thường đặc trưng bởi tình trạng tăng triglycerid và LDL-cholesterol, giảm nồng độ HDL-cholesterol [97],[98] [99], [100]. Trong nghiên cứu này có 67,6% bệnh nhân GNM biến đổi ít nhất một chỉ số mỡ máu, trong đó có 41,8% đối tượng có tăng cholesterol toàn phần, nồng độ cholesterol trung bình là  $5,20 \pm 1,83$  mmol/l; 50,5% tăng triglycerid, nồng độ trung bình là  $3,46 \pm 5,8$  mmol/l; 31,9% tăng LDL-cholesterol, trung bình là  $2,98 \pm 1,05$  mmol/l; 22,2% giảm HDL-cholesterol, trung bình là  $1,10 \pm 0,34$  mmol/l (Bảng 3.13). Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở bệnh nhân VGNM (73,3%) cao hơn so với nhóm GNM đơn thuần (50%), trong đó nhóm bệnh nhân đã có VGNM cũng có tỷ lệ tăng triglycerid máu (61,2%) cao hơn so với bệnh nhân GNM đơn thuần (25%), không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ tăng cholesterol huyết thanh giữa bệnh nhân GNM đơn thuần và VGNM (Biểu đồ 3.7).

So sánh nhóm GNM do rượu và GNM không do rượu, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ rối loạn lipid máu nói chung giữa hai nhóm. Tuy nhiên nhóm GNM không do rượu có tỷ lệ tăng LDL-cholesterol (40,6%) cao hơn nhóm GNM do rượu (9,1%) (Biểu đồ 3.8). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy rối loạn lipid máu thường gặp ở cả bệnh GNM do rượu và không do rượu. Trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng PIVENS do tác giả Kathleen E. Corey và cộng sự [101] thực hiện trên 222 bệnh nhân GNM không do rượu, kết quả nghiên cứu đã cho thấy rối loạn lipid máu rất hay gặp ở bệnh nhân GNM, trong đó tăng triglycerid chiếm 46%, tăng cholesterol toàn phần chiếm 47%, giảm HDL-cholesterol chiếm 63%.

### **4.3. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM GAN CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ**

Siêu âm gan là một phương pháp đơn giản, thuận tiện và rẻ tiền để chẩn đoán sàng lọc bệnh GNM nên thường được coi là lựa chọn đầu tiên trong chẩn đoán GNM. Tuy nhiên độ chính xác của siêu âm phụ thuộc rất nhiều yếu tố trong đó có kinh nghiệm của người làm siêu âm, mức độ nhiễm mỡ và nhiều yếu tố cản trở khác, đặc biệt với những trường hợp GNM nhẹ dưới 30% rất dễ bỏ lọt. Vì vậy độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm trong chẩn đoán GNM ở các nghiên cứu dao động từ 60-94% và 66-95% [102], [103]. Trong nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn siêu âm là phương tiện chẩn đoán không xâm lấn ban đầu đối với bệnh GNM. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn các đối tượng có GNM độ 2 trên siêu âm (62,7%), GNM độ 1 chiếm 25,5% và chỉ có 10,8% GNM độ 3 (Bảng 3.14).

Về đặc điểm tổn thương nhiễm mỡ trên siêu âm và các tổn thương phối hợp khác, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ có 10,8% bệnh nhân GNM có gan to. Có 42,2% các trường hợp là GNM lan tỏa đồng đều. Có 57,8% GNM lan tỏa nhưng có hình ảnh tổn thương giả u, trong đó 45,1% có hình ảnh khối giảm âm, 11,8% có hình ảnh khối tăng âm, hình ảnh vùng hỗn hợp âm chỉ có 1 bệnh nhân chiếm 1% (Bảng 3.15). Các tổn thương này đã được chụp cắt lớp vi tính và sinh thiết gan khẳng định là tổn thương lành tính, những vùng tổn thương tăng hoặc giảm âm này là những vùng thoái hóa mỡ không đều.

### **4.4. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CỦA BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ**

Phân tích đặc điểm tổn thương trên mô bệnh học, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn các bệnh nhân đã ở giai đoạn VGNM chiếm 83,3%, chỉ có 11,8% là GNM đơn thuần và 4,9% là xơ gan.

#### **4.4.1. Đặc điểm tổn thương thoái hóa mỡ**

##### **4.4.1.1. Đặc điểm phân loại thoái hóa mỡ**

Thoái hóa mỡ là sự lắng đọng những giọt chất béo trong nguyên sinh chất của tế bào gan, những giọt chất béo này có thể tích tụ thành những không bào mỡ lớn làm đẩy lệch nhân tế bào về một phía là kiểu thoái hóa mỡ hạt to, khi những giọt chất béo tạo thành nhiều hạt mỡ nhỏ thường là do ty lạp thể thoái hóa mỡ biến đổi thành vây quanh nhân tế bào không làm đẩy lệch nhân là kiểu thoái hóa mỡ hạt nhỏ. Trong bệnh GNM do rượu và GNM không do rượu thường gặp kiểu thoái hóa mỡ hạt to, thoái hóa mỡ hạt nhỏ ít gặp, thường thấy ở các trường hợp thoái hóa mỡ cấp tính do các nguyên nhân thứ phát, hoặc GNM mức độ nặng.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy phần lớn các trường hợp GNM (63,7%) là thoái hóa mỡ hạt to và hỗn hợp cả hạt to và hạt nhỏ nhưng thoái hóa mỡ hạt to vẫn là chủ đạo (33,4%), chỉ có 3 trường hợp (2,9%) có thoái hóa mỡ hạt nhỏ là chính (Bảng 3.16). Chúng tôi nhận thấy những trường hợp GNM nặng thường xuất hiện thêm thoái hóa mỡ hạt nhỏ bên cạnh kiểu thoái hóa mỡ hạt to vẫn chiếm phần lớn. Không có sự khác biệt về kiểu thoái hóa mỡ giữa các giai đoạn GNM đơn thuần và VGNM cũng như giữa các nhóm GNM do rượu và GNM không do rượu.

Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới. Tác giả Mazen Nouredin [93] và cộng sự phân tích trên 753 trường hợp GNM thuộc các nghiên cứu trong hệ thống nghiên cứu NASH CRN cho thấy chủ yếu là thoái hóa mỡ hạt to, tỷ lệ thoái hóa mỡ hạt nhỏ chỉ chiếm 10,1%. Carolin Lackner và cộng sự [104] quan sát trên 192 bệnh nhân bệnh gan do rượu thấy tỷ lệ thoái hóa mỡ hạt to là 83%. Theo Sweta Tandra và cộng sự [105] nghiên cứu trên 1022 mảnh sinh thiết GNM chỉ có 10% là thoái hóa mỡ hạt nhỏ, ở những trường hợp nhiễm mỡ nặng tỷ lệ hạt nhỏ là 16,4%.

#### **4.4.1.2. Mức độ nhiễm mỡ**

Mức độ nhiễm mỡ được xác định bằng tỷ lệ phần trăm số tế bào gan bị thoái hóa mỡ, và được chia thành 3 mức độ: dưới 33% là độ 1, từ 33-66% là độ 2 và trên 66% là độ 3. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu là thoái hóa mỡ độ 1 (41,2%) và độ 2 (44,1%), thoái hóa mỡ nặng độ 3 chỉ chiếm 14,7% (Bảng 3.16). Ở giai đoạn GNM đơn thuần, 100% thoái hóa mỡ mức độ nhẹ, ở giai đoạn VGNM có các mức độ thoái hóa mỡ khác nhau trong đó chủ yếu là mức độ trung bình chiếm 50% (Biểu đồ 3.9). Không có sự khác biệt về mức độ nhiễm mỡ giữa hai nhóm GNM do rượu và GNM không do rượu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu khác. Theo một nghiên cứu phân tích tổng hợp của Elizabeth M. Brunt và cộng sự [106] trên 976 trường hợp GNM không do rượu thuộc hệ thống nghiên cứu NASH CRN cho thấy tỷ lệ thoái hóa mỡ ở 3 mức độ lần lượt là 37,4%; 32,8%; 25,9%.

#### **4.4.1.3. Vị trí nhiễm mỡ**

Trong bệnh GNM do rượu và không do rượu sự thoái hóa mỡ thường bắt đầu từ vùng 3 là vùng được cung cấp máu nuôi dưỡng ít nhất, sau đó lan dần đến vùng quanh khoảng cửa, khi thoái hóa mỡ nặng sẽ lan ra toàn bộ tiểu thùy gan. Trong nghiên cứu này, chủ yếu là thoái hóa mỡ lan tỏa toàn bộ gan chiếm 74,5%, thoái hóa mỡ vùng 3 chiếm 22,6% (Bảng 3.16), chỉ có 3 trường hợp thoái hóa mỡ ở vùng 1 (vùng quanh khoảng cửa). Không thấy có sự khác biệt về vị trí thoái hóa mỡ giữa GNM do rượu và không do rượu. Theo Elizabeth M. Brunt và cộng sự [106] quan sát trên bệnh GNM không do rượu nhận thấy 42% thoái hóa mỡ ở vùng 3, chỉ có 0,9% thoái hóa mỡ ở vùng 1, 57,2% thoái hóa mỡ rải rác hoặc toàn bộ.



## 4.4.2. Đặc điểm tổn thương viêm

### 4.4.2.1. Viêm tiểu thùy

Viêm tiểu thùy là tổn thương viêm cơ bản trong VGNM. Hỗn hợp các tế bào viêm bao gồm các lympho bào, bạch cầu trung tính, tương bào, tế bào Kupffer thâm nhiễm vào trong tiểu thùy gan rải rác hoặc tạo thành từng ổ nhỏ hoặc từng đám xung quanh các tế bào gan tổn thương hoặc các hạt mỡ vỡ ra từ tế bào gan tạo thành nhiều hình thái khác nhau. Trong bệnh GNM, tổn thương viêm thường không rầm rộ như trong viêm gan vi rút hay một số nguyên nhân viêm gan mạn tính khác. Viêm tiểu thùy trong bệnh GNM được chia thành 3 mức độ dựa vào quan sát các ổ viêm trên kính hiển vi quang học độ phóng đại 20 lần: mức độ nhẹ từ 1-2 ổ viêm/1 vi trường, trung bình từ 3-4 ổ viêm và nặng là trên 4 ổ viêm/vi trường. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các bệnh nhân GNM có viêm tiểu thùy mức độ nhẹ (63,7%) và mức độ trung bình (25,5%), chỉ có 5,9% viêm tiểu thùy mức độ nặng và 4,9% không có viêm tiểu thùy (Bảng 3.18). Không có sự khác biệt về mức độ viêm tiểu thùy giữa nhóm GNM do rượu và GNM không do rượu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy viêm tiểu thùy gan hay gặp trong bệnh GNM nhưng thường ở mức độ nhẹ và trung bình. Theo Singh và cộng sự [87] (2010) cho thấy tỷ lệ viêm tiểu thùy ở bệnh nhân GNM không do rượu là 33,3% mức độ nhẹ và 69% mức độ trung bình; ở bệnh nhân GNM do rượu là 47,4% mức độ nhẹ và 44,7% mức độ trung bình. Elizabeth M. Brunt và cộng sự [106] cũng nhận thấy chủ yếu là viêm tiểu thùy mức độ nhẹ (49,4%) và mức độ trung bình (39,3%) trong bệnh GNM không do rượu. Yasuyo Morita [88] cũng nhận thấy không có sự khác biệt về viêm tiểu thùy giữa GNM do rượu và không do rượu.

Các u hạt mỡ nhỏ và u hạt mỡ lớn là hình thức viêm tiểu thùy gặp trong VGNM. U hạt mỡ nhỏ là một đám tế bào viêm thường bao gồm tế bào Kupffer

và các bạch cầu đơn nhân trộn lẫn với những hạt mỡ nhỏ và sợi collagen. U hạt mỡ lớn là những đám tế bào viêm mạn tính, đại thực bào vây xung quanh những nang mỡ lớn hoặc đám tế bào gan thoái hóa mỡ và tổn thương phồng tế bào gan, thường xuất hiện ở gần tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy hoặc khoảng cửa. Trong nghiên cứu này, có tới 81,4% các đối tượng có u hạt mỡ nhỏ, nhưng chỉ có 16,7% bệnh nhân có u hạt mỡ lớn, không có sự khác biệt giữa GNM do rượu và GNM không do rượu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các nghiên cứu khác cho thấy u hạt mỡ nhỏ là hình thức viêm tiểu thùy phổ biến gặp ở hầu hết các trường hợp VGNM.

#### **4.4.2.2. Viêm khoảng cửa**

Viêm khoảng cửa thường xuất hiện muộn hơn trong bệnh GNM và khác nhau giữa GNM do rượu và GNM không do rượu. Trong bệnh GNM không do rượu ít gặp viêm khoảng cửa hơn là bệnh gan do rượu. Mức độ viêm khoảng cửa trong VGNM thường không nặng như trong các viêm gan mạn tính khác như viêm gan vi rút và thường tương xứng với mức độ tiến triển của bệnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số các bệnh nhân GNM đã có viêm khoảng cửa, trong đó phần lớn là mức độ nhẹ chiếm 46,1%, mức độ trung bình chiếm 28,4%, chỉ có 9,8% là mức độ nặng (Bảng 3.20). So sánh nhóm GNM do rượu và không do rượu, kết quả nghiên cứu cho thấy phần lớn các bệnh nhân GNM không do rượu không có viêm khoảng cửa (27,9%) hoặc viêm mức độ nhẹ (58,1%), chỉ có 20,0% có viêm mức độ trung bình và nặng; trong khi ở nhóm GNM do rượu thì ngược lại, chỉ có 5,9% không có viêm khoảng cửa, còn lại đều có viêm ở các mức độ khác nhau, phần lớn là mức độ trung bình và nặng chiếm 58,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Bảng 3.21). Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới về MBH của bệnh GNM. Một nghiên cứu lớn thuộc hệ thống NASH CRN của Mỹ [74] thực hiện sinh thiết gan trên 728 người lớn và 205 trẻ em bị GNM không do rượu cho

thấy 16% người lớn GNM không có viêm khoảng cửa, 60% là mức độ trung bình và 23% mức độ nặng. Tác giả Carolin Lackner và cộng sự [104] cho thấy có 50% bệnh gan do rượu có viêm khoảng cửa mức độ nặng. Singh và cộng sự [87] so sánh giữa VGNM do rượu và không do rượu cho thấy 21,7% VGNM không do rượu không có viêm khoảng cửa, 63,3% viêm mức độ nhẹ; ngược lại chỉ có 2,7% VGNM do rượu không có viêm khoảng cửa, còn lại là viêm khoảng cửa ở các mức độ khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Yasuyo Morita [88] so sánh MBH của VGNM do rượu và không do rượu tại Nhật Bản cũng nhận thấy GNM do rượu có tỷ lệ viêm khoảng cửa nhiều hơn so với GNM không do rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,005$ ).

Thành phần của các tế bào viêm xâm nhập vào khoảng cửa thường là hỗn hợp các tế bào viêm chủ yếu là các bạch cầu đơn nhân như lympho bào, bạch cầu mono, tế bào Kupffer và bạch cầu trung tính. Trong VGNM không do rượu thì tỷ lệ lớn là các bạch cầu đơn nhân (lympho và tương bào), bạch cầu trung tính thường xuất hiện trong VGNM do rượu. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ có 37,3% các đối tượng GNM có xâm nhập bạch cầu trung tính vào khoảng cửa, trong đó gặp nhiều hơn ở nhóm GNM do rượu chiếm 55,9%, chỉ có 23,3% bệnh nhân GNM không do rượu có bạch cầu trung tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) (Bảng 3.21). Theo Yasuyo Morita [88] cho thấy tỷ lệ xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính vào khoảng cửa ở bệnh nhân GNM do rượu cao hơn so với GNM không do rượu nhưng không thấy có sự khác biệt của tế bào viêm trong tiểu thùy gan và quanh xoang. Thông thường người ta cho rằng sự xuất hiện của bạch cầu trung tính thúc đẩy sự tiến triển của bệnh gan do rượu, tuy nhiên một số nghiên cứu mới gần đây cho thấy những bệnh nhân viêm gan do rượu có thâm nhiễm nhiều bạch cầu trung tính tiên lượng tốt hơn so với bệnh nhân ít thâm nhiễm bạch cầu trung tính, kết quả này có thể liên quan đến việc ức chế bạch cầu trung tính làm tăng tính nhạy cảm

với vi khuẩn và kích thích tái tạo tế bào gan, đồng thời những trường hợp ít thâm nhiễm bạch cầu trung tính cũng phản ánh một hệ thống đáp ứng miễn dịch kém. Ở bệnh nhân VGNM không do rượu, ảnh hưởng của bạch cầu trung tính xâm nhập vào tiểu thùy gan ảnh hưởng như thế nào đến tiến triển bệnh chưa được mô tả nhưng một số nghiên cứu gần đây cũng cho thấy việc thâm nhiễm bạch cầu trung tính vào khoảng cửa ở GNM không do rượu có liên quan đến xơ hóa gan [107].

#### **4.4.3. Đặc điểm tổn thương tế bào gan**

##### **4.4.3.1. Phòng tế bào gan**

Phòng tế bào gan (tế bào bóng) là tổn thương tế bào gan cơ bản trong bệnh GNM, đây là một dạng chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Phòng tế bào gan có thể được sửa chữa phục hồi nhưng phần lớn sẽ tiến tới ly giải tế bào. Tổn thương này đặc trưng cho VGNM nhưng không phải là tổn thương đặc hiệu, có thể gặp trong một số bệnh gan mạn tính khác. Trong GNM đơn thuần ít gặp tổn thương phòng tế bào gan. Các nghiên cứu đã chứng minh phòng tế bào gan liên quan đến mức độ viêm của bệnh GNM nên được sử dụng là một trong những tiêu chí để đánh giá điểm hoạt động của VGNM. Trong nghiên cứu này, 92,2% các bệnh nhân GNM có phòng tế bào gan trong đó 49% các trường hợp có phòng tế bào gan mức độ nhiều (Bảng 3.22). Nhóm VGNM và xơ gan 100% có phòng tế bào gan trong khi nhóm GNM đơn thuần chỉ có 33,3% có phòng tế bào gan (Biểu đồ 3.11). Không có sự khác biệt về tỷ lệ phòng tế bào gan giữa nhóm GNM do rượu và GNM không do rượu. Theo Elizabeth M. Brunt [108] và cộng sự, phòng tế bào gan gặp ở 66,2% các trường hợp bệnh GNM không do rượu, trong đó 99,6% có ở bệnh nhân VGNM và chỉ gặp ở 4,3% các trường hợp GNM đơn thuần. José Altamirano và cộng sự [109] cũng quan sát được 100% các trường hợp bệnh gan do rượu có tế bào bóng. Yasuyo

Morita và cộng sự [88] cũng nhận thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tế bào bóng giữa VGNM do rượu và không do rượu.

#### **4.4.3.2. Thể acidophil**

Thể acidophil là những tế bào gan chết theo chương trình (apoptosis) nhưng không giống như tế bào bóng, thể acidophil là những tế bào gan tự hủy hoại, nhiễm sắc thể đông vón, co nhỏ, sau đó nhân bị phân rã thành nhiều mảnh, các bào quan và nguyên sinh chất cũng bị co rút, cô đặc lại. Thể acidophil hay gặp trong bệnh GNM nhưng nó cũng không phải là một tổn thương đặc hiệu, nó có thể gặp trong nhiều bệnh gan mạn tính khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 90,2% các bệnh nhân GNM xuất hiện tổn thương này, tuy nhiên phần lớn có số lượng ít (74,5%), số lượng nhiều chỉ chiếm 15,7% (Bảng 3.22). Nhóm VGNM và xơ gan 94,4% có thể acidophil cao hơn nhóm GNM đơn thuần chỉ có 58,3% có thể acidophil (Biểu đồ 3.11). Không có sự khác biệt về tỷ lệ thể acidophil giữa nhóm GNM do rượu và GNM không do rượu. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng thể acidophil là một dạng tổn thương tế bào gan thường gặp trong VGNM, số lượng thể acidophil tương quan với mức độ hoạt động của bệnh. Tác giả Elizabeth M. Brunt và cộng sự [93] cho thấy thể acidophil số lượng nhiều chiếm 29,3% các bệnh nhân GNM không do rượu. Trong khi một nghiên cứu khác của Carolin Lackner và cộng sự [104] chỉ quan sát thấy có 7% các bệnh nhân bệnh gan do rượu có số lượng thể acidophil mức độ nhiều. Tuy nhiên theo Yasuyo Morita và cộng sự [88] so sánh mô học của VGNM do rượu và không do rượu cũng chưa thấy sự khác biệt về tổn thương này giữa 2 nhóm.

#### **4.4.3.3. Hoại tử tế bào gan**

Trong bệnh GNM, hoại tử tế bào gan không phải là tổn thương hay gặp và thường không có hoại tử lớn, hoại tử nhiều. Thông thường chỉ thấy có hoại tử khi bệnh ở giai đoạn nặng và hay gặp trong bệnh gan do rượu. Hay gặp nhất

là hoại tử tế bào gan rải rác, hoại tử điểm chứ hầu như không gặp hoại tử tiêu thụ, hoại tử kiểu mối gặm hay cầu nối như trong viêm gan vi rút. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy chỉ có 57,8% các trường hợp GNM có hoại tử tế bào gan và chủ yếu hoại tử ở mức độ ít (48%), hoại tử mức độ nhiều chỉ chiếm 9,8% (Bảng 3.22). Nhóm GNM đơn thuần không có hoại tử tế bào gan trong khi nhóm VGNM và xơ gan có tỷ lệ hoại tử tế bào gan là 65,6%. So sánh nhóm GNM do rượu và không do rượu chúng tôi nhận thấy nhóm GNM do rượu có tỷ lệ hoại tử tế bào gan cao hơn nhóm GNM không do rượu 76,5% so với 37,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Bảng 3.23). Mặt khác nhóm GNM do rượu có mức độ hoại tử tế bào gan nặng hơn nhóm GNM không do rượu. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu về MBH của bệnh GNM tại các nước khác. Theo Gramlich T. và cộng sự [110] cho thấy rất ít gặp hoại tử lớn trong GNM không do rượu, chỉ có 40,9% hoại tử tế bào gan rải rác. Điều này giải thích tại sao trong nhóm GNM không do rượu ít tăng enzym gan trong khi nhóm GNM do rượu hay gặp tăng enzym gan và mức độ tăng enzym gan cũng cao hơn.

#### ***4.4.3.4. Thoái hóa glycogen ở nhân tế bào gan (không bào nhân)***

Không bào nhân là hiện tượng tăng tích tụ glycogen ở trong nhân tế bào tạo thành những không bào lớn trong nhân, cơ chế hiện nay vẫn chưa được làm sáng tỏ nhưng các nghiên cứu cho thấy không bào nhân thường gặp ở tế bào gan trẻ em, những bệnh nhân đái tháo đường, béo phì, GNM không do rượu, bệnh GNM do rượu ít gặp không bào nhân [66]. Trong nghiên cứu này có 38,2% các bệnh nhân GNM có không bào nhân, trong đó 51,2% bệnh nhân GNM không do rượu có không bào nhân và thường có mức độ nhiều trong khi chỉ có 23,5% bệnh nhân GNM do rượu có tổn thương này và thường chỉ có rải rác mức độ ít, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) (Bảng 3.23). Theo Kleiner và cộng sự [111] có 43% bệnh nhân GNM không do rượu có không

bào nhân với số lượng nhiều. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Yasuyo Morita và cộng sự [88] cho thấy không bào nhân hay gặp ở bệnh nhân GNM không do rượu hơn các bệnh nhân GNM do rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Như vậy, tuy không đặc hiệu nhưng không bào nhân có thể xem như một trong các tiêu chí MBH để phân biệt GNM do rượu và không do rượu.

#### **4.4.4.5. Thể Mallory - Denk**

Thể Mallory-Denk là một tổn thương nằm trong nguyên sinh chất tế bào gan, đây là một thể vùi ưa base hình thành do sự hủy hoại các sợi protein trung gian. Thể Mallory-Denk không phải là một tổn thương đặc hiệu, nó có thể gặp trong nhiều bệnh gan mạn tính khác nhau, tuy nhiên thể Mallory-Denk là một tổn thương hay gặp trong bệnh GNM do rượu và ít gặp trong GNM không do rượu nên được coi là một trong những đặc điểm phân biệt về mô học giữa hai bệnh này, và một số các nghiên cứu cũng chứng tỏ thể Mallory-Denk có tương quan với mức độ hoạt động hoại tử viêm và mức độ nặng của VGNM. Trong nghiên cứu này, có 35,3% bệnh nhân GNM có thể Mallory-Denk, trong đó chúng tôi nhận thấy chỉ có 16,3% bệnh nhân GNM không do rượu có thể Mallory-Denk trong khi 55,9% bệnh nhân GNM do rượu có tổn thương này, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) (Bảng 3.23). Theo Kleiner và cộng sự [111] chỉ có 20% bệnh nhân GNM không do rượu có thể Mallory-Denk, trong khi Carolin Lackler và cộng sự [104] thấy có 60% các trường hợp bệnh gan do rượu có tổn thương này. Singh và cộng sự [87] so sánh bệnh GNM do rượu và không do rượu cũng thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thể Mallory-Denk giữa 2 nhóm này (71,1% và 20%).

#### **4.4.3.6. Ty thể khổng lồ**

Ty thể khổng lồ là những cấu trúc bất thường nằm trong tế bào gan do sự hoạt động quá mức của các ty thể liên quan đến các hoạt động oxy hóa

của tế bào gan. Các nghiên cứu quan sát thấy ty thể khổng lồ thường gặp trong bệnh gan do rượu hơn là trong bệnh GNM không do rượu và các nguyên nhân khác. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ gặp 16,7% bệnh nhân GNM có ty thể khổng lồ, trong đó chủ yếu là các bệnh nhân GNM do rượu chiếm 32,4% các đối tượng GNM do rượu trong khi tỷ lệ này chỉ là 4,7% ở nhóm GNM không do rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Bảng 3.23). Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Carolin Lackner và cộng sự [104] nhận thấy tỷ lệ ty thể khổng lồ là 23% ở bệnh gan do rượu còn bù và 33% ở bệnh gan do rượu mất bù, nhưng thấp hơn của Altamirano, J. và cộng sự [109] có tới 75% bệnh nhân VGNM do rượu có ty thể khổng lồ, sự khác biệt này có thể là do sự khác biệt về mức độ lạm dụng rượu và mức độ hoạt động của bệnh gan do rượu ở các đối tượng nghiên cứu. Theo David E. Kleiner và cộng sự [111] nhận thấy tỷ lệ ty thể khổng lồ chỉ chiếm 14% ở bệnh GNM không do rượu.

Một số tổn thương khác như tăng sinh vi quản mật, tắc vi quản mật, tắc mạch ... thường được ghi nhận thấy trong bệnh GNM do rượu hơn trong bệnh GNM không do rượu. Tuy nhiên cũng là những tổn thương chỉ thấy ở giai đoạn nặng của bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ thấy 6 trường hợp (5,9%) GNM có tăng sinh vi quản mật. Không ghi nhận thấy có trường hợp nào tắc mật hay loạn sản.

#### **4.4.4. Đặc điểm tổn thương xơ hóa gan**

Xơ hóa trong bệnh GNM thường xuất hiện khá sớm cùng với viêm tiểu thùy và khoảng cửa, và có tính chất đan xen quanh tế bào, quanh mạch máu, quanh mao mạch nan hoa tạo thành những lưới xơ trong tiểu thùy gan. Sự xơ hóa thường bắt đầu từ vùng 3 rồi lan dần ra đến khoảng cửa. Chính vì vậy các phương pháp nhuộm thông thường dễ bỏ lọt giai đoạn đầu của quá trình xơ hóa. Trong nghiên cứu này chúng tôi đánh giá sự xơ hóa gan bằng phương pháp



nhuộm HE thông thường và hai phương pháp nhuộm đặc biệt dành cho sợi collagen là phương pháp nhuộm ba màu truyền thống (Trichrome Masson) và phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể Vimentin (nhuộm Vimentin) và sử dụng hai thang điểm để so sánh là thang điểm NAS và thang điểm Metavir.

#### **4.4.4.1. Giá trị của các phương pháp nhuộm trong phát hiện xơ hóa gan**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong bệnh GNM nhuộm mô gan bằng phương pháp Trichrome Masson và Vimentin tỷ lệ phát hiện được xơ hóa gan cao hơn so với phương pháp nhuộm HE thông thường trong cả hai thang điểm đánh giá xơ hóa (NAS và Metavir), đặc biệt với các trường hợp xơ hóa gan mức độ nhẹ và trung bình (độ 1 và 2), nhuộm HE không phát hiện được các trường hợp xơ hóa gan rất sớm (độ 1a và 1b).

Bảng 3.24 cũng cho ta thấy, tỷ lệ xơ hóa quanh mao mạch nan hoa, quanh tế bào và xơ hóa khoảng cửa phát hiện được bằng phương pháp nhuộm Vimentin lần lượt là 92,1%; 95,1% và 80,4%; bằng phương pháp nhuộm Trichrome Masson lần lượt là 75,5%; 31,1% và 69,9%; trong khi nhuộm HE phát hiện được tỷ lệ thấp hơn nhiều chỉ có 13,7%; 3,9% và 39,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Với các tổn thương xơ hóa mức độ nặng như vách xơ, cầu xơ và xơ gan không nhận thấy có sự khác biệt giữa các phương pháp nhuộm. Kết quả này có thể cho thấy với những trường hợp xơ hóa gan nhẹ quanh tế bào, quanh mao mạch nan hoa, quanh khoảng cửa khó có thể phát hiện bằng nhuộm HE, nên nhuộm bằng các phương pháp đặc hiệu với tổ chức liên kết. Nhuộm Vimentin là phương pháp nhuộm tốt nhất để đánh giá xơ hóa gan đặc biệt là xơ hóa sớm quanh tế bào.

Đánh giá sự tương đồng giữa hai phương pháp nhuộm xơ hóa đặc hiệu là Trichrome Masson và nhuộm hóa mô miễn dịch Vimentin chúng tôi nhận thấy hai phương pháp này có sự tương đồng khá tốt trong việc đánh giá xơ hóa

gan trong bệnh GNM theo thang điểm NAS có hệ số kappa là 0,597 ( $p < 0,001$ ) và theo thang điểm Metavir có hệ số kappa là 0,761 ( $p < 0,001$ ). Phương pháp nhuộm Vimentin có tỷ lệ phát hiện những tổn thương xơ hóa gan ở giai đoạn sớm cao hơn so với phương pháp nhuộm Trichrome Masson nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Phương pháp nhuộm Trichrome Masson là phương pháp nhuộm xơ hóa cổ điển, rẻ tiền nhưng phức tạp trong việc pha hóa chất và nhanh bay màu, thông thường tiêu bản chỉ giữ màu ổn định được trong vòng 3-6 tháng, trong khi phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể Vimentin chính xác hơn, phát hiện được xơ hóa gan tỷ lệ cao hơn và tiêu bản bảo quản lưu trữ được lâu hơn. Do vậy nên dùng phương pháp nhuộm Vimentin thay thế phương pháp Trichrom Masson trong đánh giá xơ hóa gan.

#### **4.4.4.2. Đặc điểm tổn thương xơ hóa của bệnh gan nhiễm mỡ**

Trong nghiên cứu này, bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể Vimentin phát hiện được xơ hóa gan xuất hiện rất sớm trong bệnh GNM. Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã có xơ hóa gan ở các mức độ khác nhau. Loại xơ hóa hay gặp là xơ hóa quanh tế bào xuất hiện ở hầu hết các bệnh nhân GNM chiếm 95,1%, xơ hóa quanh mao mạch nan hoa chiếm 92,1%, xơ hóa khoảng cửa và quanh khoảng cửa chiếm 80,4%. Các tổn thương xơ hóa gan nặng gặp không nhiều, tỷ lệ vách xơ là 22,5%, cầu xơ là 14,7% và xơ gan là 4,9% (Bảng 3.24).

Về mức độ xơ hóa, bằng phương pháp nhuộm Vimentin và đánh giá theo thang điểm Metavir hay gặp nhất là xơ hóa gan độ I chiếm 64,7%, đánh giá theo thang điểm NAS cho thấy xơ hóa gan độ II chiếm tỷ lệ cao nhất 57,8% (Bảng 3.25). Mặc dù trên lâm sàng và xét nghiệm phần lớn các đối tượng không có triệu chứng và dấu hiệu gợi ý của xơ gan nhưng lại gặp xơ hóa gan ở hầu hết các trường hợp là do trong nghiên cứu này, trên tiêu bản MBH hầu hết các bệnh nhân đã ở giai đoạn VGNM. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu cho

thấy xơ hóa gan thường xuất hiện sớm trong bệnh VGNM cả do rượu lẫn không do rượu, xơ hóa thường bắt đầu từ quanh tế bào và quanh mao mạch nan hoa [18].

So sánh nhóm GNM do rượu và nhóm GNM không do rượu, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ xơ hóa quanh mao mạch nan hoa và quanh tế bào giữa hai nhóm. Tuy nhiên, tỷ lệ xơ hóa khoảng cửa và quanh khoảng cửa ở nhóm GNM do rượu (94,1%) cao hơn nhóm GNM không do rượu (62,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  (Bảng 3.28). Tỷ lệ các tổn thương xơ hóa nặng như vách xơ, cầu xơ và xơ gan ở nhóm GNM do rượu cũng cao hơn nhóm GNM không do rượu. Đánh giá theo thang điểm NAS nhóm GNM do rượu có tỷ lệ xơ hóa gan trung bình và nặng (từ độ II trở lên) chiếm 94,1% cao hơn so với nhóm GNM không do rượu là 62,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  (Bảng 3.29). Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu cho thấy xơ hóa quanh khoảng cửa hay gặp và xuất hiện sớm hơn trong VGNM do rượu [64]. Theo Emad A Rakha và cộng sự [112] nghiên cứu trên 160 bệnh nhân GNM do rượu và 214 bệnh nhân GNM không do rượu cho thấy tỷ lệ xơ hóa gan mức độ trung bình nặng ở nhóm GNM do rượu cao hơn nhóm GNM không do rượu. Trong VGNM không do rượu, xơ hóa khoảng cửa và quanh khoảng cửa ít gặp hơn so với VGNM do rượu, thường chỉ gặp ở giai đoạn bệnh tiến triển nặng, đồng thời mức độ xơ hóa trong bệnh gan do rượu cũng nặng hơn trong bệnh GNM không do rượu.

## **4.5. MỐI LIÊN QUAN GIỮA LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM VÀ MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MŨ**

### **4.5.1. Mối liên quan giữa lâm sàng với mô bệnh học gan nhiễm mỡ**

Mặc dù nhiều nghiên cứu đã chứng tỏ các yếu tố lâm sàng như tuổi, giới, vòng bụng, BMI, đái tháo đường, tăng huyết áp, béo phì, hội chứng chuyển hóa, rối loạn lipid máu ... đều là các yếu tố nguy cơ trong bệnh GNM, qua phân

tích hồi quy đơn biến giữa các yếu tố lâm sàng với mức độ nhiễm mỡ gan và mức độ viêm gan trong nghiên cứu này (Bảng 3.30 và Bảng 3.31) chúng tôi chưa thấy có mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng với mức độ thoái hóa mỡ và mức độ viêm trong bệnh GNM.

Phân tích riêng nhóm GNM do rượu và nhóm GNM không do rượu, kết quả nghiên cứu cho thấy có mối tương quan thuận giữa chỉ số khối cơ thể và số đo vòng bụng với mức độ thoái hóa mỡ gan ở nhóm GNM không do rượu (với hệ số tương quan tương quan tương ứng là 0,35 và 0,43,  $p < 0,05$ ), nhưng không nhận thấy mối tương quan này ở nhóm GNM do rượu (Bảng 3.33).

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh trong bệnh GNM không do rượu, giới, chỉ số BMI, béo phì, béo bụng là yếu tố nguy cơ độc lập với mức độ xơ hóa gan [113]. Theo Bruno Raynard [114] giới, chỉ số BMI, béo phì là yếu tố nguy cơ độc lập với mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân bệnh gan do rượu. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng với mức độ xơ hóa gan chúng tôi chỉ nhận thấy có mối liên quan giữa vòng bụng với mức độ xơ hóa gan (OR = 0,597; 95%CI: 0,807-0,998;  $p < 0,05$ ) và BMI với mức độ xơ hóa gan (OR = 0,704; 95%CI:0,529-0,937;  $p < 0,05$ ).

#### **4.5.2. Mối liên quan giữa xét nghiệm và mô bệnh học gan nhiễm mỡ**

Qua phân tích tương quan tuyến tính giữa một số chỉ số xét nghiệm với mức độ nhiễm mỡ, mức độ viêm gan và mức độ xơ hóa gan trên MBH trong bệnh GNM, kết quả cho thấy có mối tương quan thuận giữa hoạt độ AST huyết thanh với mức độ thoái hóa mỡ gan ( $r = 0,271$ ;  $p < 0,05$ ), với mức độ viêm gan ( $r = 0,337$ ;  $p < 0,05$ ) và với mức độ xơ hóa gan ( $r = 0,289$ ;  $p < 0,05$ ). Có mối tương quan thuận giữa hoạt độ ALT với mức độ viêm gan ( $r = 0,308$ ;  $p < 0,05$ ). Và có mối tương quan thuận giữa hoạt độ GGT với mức độ viêm gan ( $r = 0,237$ ;  $p < 0,05$ ) và với mức độ xơ hóa gan ( $r = 0,371$ ;  $p < 0,05$ ) (Bảng 3.34). Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự như một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy có

mối liên quan giữa hoạt độ AST, ALT và GGT với mức độ nhiễm mỡ, viêm và xơ hóa trong bệnh GNM [115].

Tiểu cầu và tỷ lệ prothrombin là hai chỉ số đã được nhiều nghiên cứu trước đây chứng minh có liên quan mật thiết với độ xơ hóa gan trong các bệnh gan mạn tính. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy có mối tương quan nghịch giữa số lượng tiểu cầu và tỷ lệ prothrombin với mức độ xơ hóa gan trên MBH (r tương ứng là -0,314 và - 0,38;  $p < 0,05$ ). Kết quả này cũng tương tự kết quả của một số nghiên cứu trong bệnh GNM, theo Masato Yoneda [116] cho thấy có mối tương quan giữa số lượng tiểu cầu và mức độ xơ hóa gan và có thể dùng số lượng tiểu cầu để chẩn đoán mức độ xơ hóa gan trong bệnh GNM.

Mặc dù có một số nghiên cứu chứng tỏ mối liên quan giữa đường máu và mỡ máu trong bệnh GNM, trong nghiên cứu của chúng tôi không nhận thấy có mối tương quan giữa nồng độ glucose máu lúc đói, mỡ máu với mức độ thoái hóa mỡ, mức độ viêm gan và mức độ xơ hóa gan.

#### **4.5.3. Mối tương quan giữa các chỉ số mô bệnh học trong bệnh gan nhiễm mỡ**

Trong nghiên cứu này mức độ nhiễm mỡ, mức độ viêm gan và mức độ xơ hóa gan được đánh giá trên MBH bằng thang điểm NAS, qua phân tích chúng tôi cũng nhận thấy có mối tương quan tuyến tính thuận giữa mức độ nhiễm mỡ với mức độ viêm gan ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ). Có mối tương quan thuận giữa mức độ viêm gan và mức độ xơ hóa gan ( $r = 0,421$ ;  $p < 0,05$ ). Có mối tương quan thuận giữa mức độ nhiễm mỡ và mức độ xơ hóa gan ( $r = 0,283$ ;  $p < 0,05$ ) (Bảng 3.35). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy mối liên quan giữa mức độ nhiễm mỡ, viêm tiểu thùy và xơ hóa gan. Theo Naga Chalasani và cộng sự [117] trong một nghiên cứu trên 545 bệnh nhân GNM có sinh thiết gan cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa mức độ nhiễm mỡ và mức độ viêm gan với mức độ xơ hóa gan.

## 4.6. GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN KHÔNG XÂM LẤN TRONG BỆNH GAN NHIỄM MỠ

### 4.6.1. Đánh giá mức độ nhiễm mỡ

#### 4.6.1.1. Siêu âm bụng

Siêu âm ổ bụng là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đơn giản, thông dụng và rẻ tiền trong chẩn đoán và đánh giá mức độ nhiễm mỡ gan. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng kém giữa siêu âm ổ bụng và MBH trong chẩn đoán mức độ nhiễm mỡ gan với hệ số kappa = 0,152 và p = 0,034. Các nghiên cứu về siêu âm trong chẩn đoán bệnh GNM cũng cho thấy siêu âm thường chỉ có giá trị tốt đối với các trường hợp GNM vừa và nặng, đặc biệt thoái hóa mỡ hạt to [51], [118]. Dasarathy và cộng sự [119] cho thấy, siêu âm có giá trị tốt hơn trong chẩn đoán thoái hóa mỡ hạt to với độ nhạy 61% và độ đặc hiệu là 100% trong khi đối với thoái hóa mỡ hạt nhỏ độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm giảm xuống còn 43% và 73%. Tổn thương viêm và xơ hóa gan lan tỏa kèm theo cũng làm ảnh hưởng đến độ đặc hiệu của siêu âm do tổn thương viêm và xơ hóa cũng làm tăng độ hồi âm của nhu mô gan [102], [120]. Hernaez R và cộng sự [49] cho thấy độ đặc hiệu của siêu âm đối với GNM mức độ trung bình và nặng giảm từ 93,6% xuống còn 79,2% khi có sự hiện diện của viêm và xơ hóa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn các bệnh nhân GNM có tổn thương viêm hoặc xơ hóa kèm theo, do vậy đã ảnh hưởng độ chính xác của siêu âm trong đánh giá GNM. Điều đó lý giải được sự tương đồng kém trong đánh giá mức độ thoái hóa mỡ gan bằng siêu âm so với MBH. Các nghiên cứu cũng cho thấy chụp MRI là phương pháp chẩn đoán không xâm lấn tốt nhất để đánh giá mức độ nhiễm mỡ gan, tuy nhiên trong phạm vi nghiên cứu này chưa tiến hành thăm dò bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác như Fibroscan hay chụp MRI do vậy việc nhận định giá trị của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh trong bệnh GNM còn hạn chế.

#### 4.6.1.2. Một số chỉ điểm sinh học

Một số chỉ số sinh học tính toán dựa vào thông số đơn giản trên lâm sàng và xét nghiệm nhằm dự báo sự xuất hiện của nhiễm mỡ gan một cách nhanh chóng và thuận tiện trong thực hành lâm sàng đã được nghiên cứu như chỉ số FLI (bao gồm vòng bụng, BMI, nồng độ Triglycerid và GGT huyết thanh), chỉ số HSI (BMI, giới nữ, đái tháo đường type 2, tỷ lệ AST/ALT), chỉ số LAP (vòng bụng và triglycerid). Theo các nghiên cứu trên thế giới cho thấy các chỉ số này cũng có giá trị khá tốt trong chẩn đoán bệnh GNM, tuy nhiên để đánh giá mức độ nhiễm mỡ thì vẫn còn nhiều tranh cãi.

**Bảng 4.3. Giá trị của một số test không xâm lấn trong chẩn đoán gan nhiễm mỡ**

Chỉ số	AUROC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Điểm cắt	Tác giả
FLI	0,84	87%	64%	< 30	Beldogni [121]
		61%	86%	> 60	
HSI	0,81	93,1%	92,4%	<30, >36	Lee [37]
LAP	0,79	-	-	-	Beldogni [39]

Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích giá trị của các chỉ số trên nhằm đánh giá mức độ GNM, phân biệt mức độ nhiễm mỡ nhẹ với mức độ nhiễm mỡ vừa và nặng và nhận thấy các chỉ số HSI và LAP không có giá trị trong đánh giá mức độ nhiễm mỡ gan với AUROC < 0,6 và p > 0,05, chỉ số FLI cũng có giá trị thấp với AUROC = 0,643 và p < 0,05. Có thể các chỉ số này chỉ chẩn đoán được sự xuất hiện của bệnh GNM chứ không có ý nghĩa trong việc đánh giá mức độ nhiễm mỡ. Theo tác giả L. Fedchuk và F. Nascimbeni [122] nghiên cứu trên 324 bệnh nhân GNM không do rượu có sinh thiết gan tại Pháp cũng cho thấy các chỉ số FLI, HSI, LAP có giá trị sàng lọc GNM nhưng

không có giá trị trong đánh giá mức độ nhiễm mỡ gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do điều kiện không có nhóm đối chứng nên chúng tôi chưa khảo sát được giá trị của các test trong chẩn đoán xác định GNM.

#### **4.6.2. Phân biệt gan nhiễm mỡ do rượu và gan nhiễm mỡ không do rượu**

Mặc dù cũng có một số điểm khác biệt, tổn thương MBH của bệnh GNM do rượu và không do rượu là tương tự nhau nên rất khó phân biệt được nguyên nhân GNM do rượu hay không do rượu bằng xét nghiệm MBH. Để phân biệt hai nhóm này chủ yếu dựa vào lâm sàng có lạm dụng rượu hay không, tuy nhiên việc khai thác tiền sử lạm dụng rượu đôi khi không khách quan. Do vậy chỉ số ANI đã được nghiên cứu để sử dụng phân biệt GNM do rượu hay GNM không do rượu. Đây là chỉ số khá đơn giản và thuận tiện, tính toán dựa vào BMI, giới, enzym gan và thể tích trung bình hồng cầu.

Trong nghiên cứu này, diện tích dưới đường cong AUROC của chỉ số ANI trong chẩn đoán phân biệt GNM do rượu và GNM không do rượu là 0,96 với  $p < 0,001$ ; ở điểm cắt - 2,56 có độ nhạy là 88,2%, độ đặc hiệu là 90,7% (Bảng 3.38). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có độ nhạy và độ đặc hiệu tương đối cao tương tự với các nghiên cứu khác, tuy nhiên điểm cắt trong chẩn đoán vẫn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu. Winston Dunn và cộng sự [43] nghiên cứu trên 241 bệnh nhân GNM có bằng chứng mô học trong đó có 52 bệnh nhân GNM do rượu và 151 bệnh nhân GNM không do rượu cho thấy ở điểm cắt bằng 0, độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán phân biệt GNM do rượu và không do rượu là 0,983% và 0,989%. Junling Wang và cộng sự [44] nghiên cứu trên 86 bệnh nhân GNM do rượu và 53 bệnh nhân GNM không do rượu có sinh thiết gan cho thấy, diện tích dưới đường cong ROC của chỉ số ANI trong chẩn đoán phân biệt GNM do rượu và không do rượu là 0,953 (95%CI:0,879-0,969); ở điểm cắt -0,22 có độ nhạy là 87,21%; độ đặc hiệu là 92,45%. Cerovic và cộng sự [123] nghiên cứu trên 135 bệnh nhân GNM có sinh thiết gan chia thành 2 nhóm do rượu và không do rượu, ở điểm cắt -0,66, chỉ số ANI trong chẩn đoán



phân biệt GNM do rượu và không do rượu có độ nhạy là 84,1% và độ đặc hiệu là 96,7%. Từ những phân tích trên cho thấy chỉ số ANI là một công cụ tốt để chẩn đoán phân biệt bệnh GNM do rượu và không do rượu, có thể áp dụng thường xuyên trong thực hành lâm sàng, tuy nhiên cần có nhiều các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để thống nhất điểm cắt trong chẩn đoán.

#### **4.6.3. Đánh giá mức độ xơ hóa gan**

Đánh giá xơ hóa gan đặc biệt là xơ hóa gan sớm có ý nghĩa quan trọng trong việc tiên lượng các bệnh gan mạn tính. Sinh thiết gan xét nghiệm MBH là phương pháp tốt nhất, tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xơ hóa gan. Tuy nhiên sinh thiết gan là một phương pháp chẩn đoán xâm lấn, mặc dù với sự tiến bộ của các dụng cụ và phương pháp sinh thiết gan tai biến là rất ít xảy ra song cũng không dễ dàng áp dụng rộng rãi trên lâm sàng. Do vậy đã có rất nhiều các phương pháp chẩn đoán không xâm lấn dựa vào một số chỉ số lâm sàng lâm sàng và các chỉ số sinh học được nghiên cứu nhằm đánh giá mức độ xơ hóa gan trong các bệnh gan mạn tính để thay thế xét nghiệm MBH. Các chỉ số này cũng đã được thế giới nghiên cứu trên bệnh GNM [124]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích ba chỉ số đơn giản và thuận tiện trong thực hành lâm sàng nhằm phân biệt các mức độ xơ hóa gan bao gồm APRI (được tính toán dựa vào số lượng tiểu cầu và AST), FIB-4 (được tính dựa vào số lượng tiểu cầu, AST và tuổi), Forns (được tính dựa vào tuổi, số lượng tiểu cầu, GGT và cholesterol toàn phần huyết thanh).

Phân tích giá trị của một số chỉ số xét nghiệm không xâm lấn trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh GNM, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy các chỉ số APRI, FIB-4, Forns là những chỉ số đơn giản, thuận tiện, rẻ tiền trong lâm sàng có giá trị khá tốt trong chẩn đoán xơ hóa gan tiến triển và xơ gan, có thể thay thế sinh thiết gan trong một số trường hợp, tuy nhiên với các giai đoạn xơ hóa gan sớm mức độ nhẹ các chỉ số này không có giá trị phân biệt được. Như vậy có thể thấy sinh

thiết gan vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán giai đoạn của bệnh GNM mà không có phương pháp không xâm lấn nào thay thế được hoàn toàn đặc biệt là ở giai đoạn sớm của bệnh.

#### **4.6.3.1. Chỉ số APRI**

Chỉ số APRI được tính toán dựa vào số lượng tiểu cầu và hoạt độ AST, đây là chỉ số xét nghiệm khá đơn giản nhưng đã được chứng minh có tương quan tốt với độ xơ hóa gan trong nhiều bệnh gan mạn tính. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng chỉ số APRI để chẩn đoán xơ hóa gan ở các mức độ khác nhau trong bệnh GNM, kết quả nghiên cứu cho thấy, chỉ số APRI có giá trị tốt trong chẩn đoán xơ gan và xơ hóa gan tiến triển mức độ nặng (giai đoạn F3-F4) với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nhẹ có độ nhạy thấp. Trong chẩn đoán xơ gan (giai đoạn F4), chỉ số APRI có AUROC là 0,9 ( $p < 0,05$ ), ở điểm cắt 0,92 có độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 85,6%. Chẩn đoán giai đoạn xơ hóa gan nặng (F3-F4), chỉ số APRI có AUROC là 0,85 ( $p < 0,001$ ), ở điểm cắt 0,52 có độ nhạy là 86,7%, độ đặc hiệu là 81%. Chẩn đoán xơ hóa gan mức độ trung bình trở lên (F2-F4) chỉ số APRI có AUROC là 0,77 ( $p < 0,001$ ), ở điểm cắt 0,62 có độ nhạy là 66,7%, độ đặc hiệu là 88,6%. Tuy nhiên chỉ số APRI không có giá trị chẩn đoán xác định có xơ hóa gan hay không với AUROC là 0,59 ( $p > 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả của Noam Peleg và cộng sự [125] nghiên cứu trên 153 bệnh nhân GNM không do rượu có sinh thiết gan cho thấy chỉ số APRI trong chẩn đoán xơ hóa gan nặng có AUROC là 0,8307. Kruger FC và cộng sự [126] cũng cho kết quả khá tốt của chỉ số APRI có AUROC trong chẩn đoán xơ hóa gan tiến triển trong bệnh GNM là 0,85 với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Tuy nhiên một số nghiên cứu khác cho kết quả thấp hơn, theo một phân tích tổng hợp nhiều nghiên cứu của G.Xiao [127] đánh giá các test chẩn đoán không xâm lấn trong bệnh GNM cho thấy AUROC của APRI trong chẩn đoán xơ hóa

gan nhẹ trung bình là 0,7 (0,54-0,87), trong chẩn đoán xơ hóa gan vừa và nặng là 0,75 (0,6-0,92) và trong xơ gan là 0,75 (0,6-0,84); điểm cắt và độ nhạy và độ đặc hiệu cũng rất khác nhau giữa các nghiên cứu, nhìn chung APRI có giá trị trong chẩn đoán xơ hóa gan trong bệnh GNM.

#### **4.6.3.2. Chỉ số FIB-4**

FIB-4 là một chỉ số đánh giá mức độ xơ hóa gan trong các bệnh gan mạn tính được tính toán dựa vào tuổi, số lượng tiểu cầu và hoạt độ AST. Trong nghiên cứu này, phân tích giá trị của FIB-4 trong đánh giá mức độ xơ hóa gan của bệnh GNM chúng tôi nhận thấy FIB-4 có giá trị khá tốt. Trong chẩn đoán xơ gan, diện tích dưới đường cong AUROC của FIB-4 là 0,91 ( $p < 0,05$ ), ở điểm cắt 2,7 có độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu 86,6%. Trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nặng (giai đoạn F2-F4) chỉ số FIB-4 có AUROC là 0,84 ( $p < 0,001$ ), ở điểm cắt 1,92 có độ nhạy là 80,0%, độ đặc hiệu là 82,3%. Để chẩn đoán xơ hóa gan mức độ vừa trở lên (giai đoạn F2-F4) chỉ số FIB-4 có AUROC là 0,73 ( $p < 0,05$ ), ở điểm cắt 1,82 có độ nhạy là 62,5%, độ đặc hiệu là 80%. FIB-4 không có giá trị chẩn đoán có xơ hóa gan hay không với AUROC là 0,64 và  $p > 0,05$ . Kết quả này cũng tương tự trong phân tích tổng hợp của G.Xiao [127] cho thấy FIB-4 có giá trị khá tốt trong chẩn đoán xơ hóa gan từ mức độ nhẹ cho tới xơ gan với AUC dao động từ 0,7 đến 0,89, độ nhạy và độ đặc hiệu cũng khá cao trên 70% với điểm cắt từ 1,51-2,48. Wenjing Sun và cộng sự [128] cũng phân tích tổng hợp trên 1038 bệnh nhân cho thấy AUROC của FIB-4 trong chẩn đoán xơ hóa gan ở bệnh nhân GNM không do rượu trung bình là 0,8.

#### **4.6.3.3. Chỉ số Forns**

Forns là một công thức tính dựa vào tuổi, số lượng tiểu cầu, hoạt độ GGT và nồng độ Cholesterol huyết thanh nhằm đánh giá mức độ xơ hóa gan trong các bệnh gan mạn tính. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số Forns cũng có giá trị khá tốt để đánh giá mức độ xơ hóa gan trong bệnh GNM. Trong

chẩn đoán xơ gan, diện tích dưới đường cong AUROC của chỉ số Forns là 0,95 ( $p < 0,95$ ), ở điểm cắt 10,2 có độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu 92,2% (Bảng 3.41). Trong chẩn đoán xơ hóa gan tiến triển nặng (giai đoạn F3-F4), chỉ số Forns có AUROC là 0,83 ( $p < 0,001$ ), ở điểm cắt 9,25 có độ nhạy là 73,3%, độ đặc hiệu là 89,9% (Bảng 3.39). Trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ vừa trở lên (giai đoạn F2-F4) chỉ số Forns có AUROC là 0,7 ( $p < 0,05$ ), ở điểm cắt 7,44 có độ nhạy là 79,2%, độ đặc hiệu là 57,1% (Bảng 3.40). Tuy nhiên chỉ số này không có giá trị chẩn đoán xác định có xơ hóa gan hay không (AUROC là 0,7  $p > 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với một số nghiên cứu trên thế giới. Theo Sanal, M.G. [129] chỉ số Forns trong đánh giá xơ hóa gan của viêm gan C mạn tính có AUC dao động từ 0,76-0,86. Lykiardopoulos B. nghiên cứu trong bệnh GNM cho kết quả AUROC = 0,77; độ nhạy và độ đặc hiệu thấp (42% và 25% ở điểm cắt 6,9).

Nhìn chung, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cả ba chỉ số APRI, FIB-4, Forns đều có giá trị tốt trong chẩn đoán xơ gan và xơ hóa gan mức độ trung bình, nặng trở lên trong bệnh GNM với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, nhưng chưa có giá trị chẩn đoán xác định có xơ hóa hay không xơ hóa gan. Để chẩn đoán xơ hóa gan sớm, xét nghiệm MBH, đặc biệt là áp dụng các phương pháp nhuộm đặc biệt vẫn là cần thiết. Tuy vậy, các chỉ số APRI, FIB-4, Forns vẫn là những xét nghiệm không xâm lấn có giá trị tốt, nên áp dụng thường xuyên trong thực hành lâm sàng để đánh giá mức độ xơ hóa gan trong bệnh GNM khi không có điều kiện sinh thiết gan.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 102 bệnh nhân GNM được chẩn đoán bằng sinh thiết gan tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 12/2013 đến tháng 12/2016 chúng tôi rút ra một số kết luận sau.

### 1. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm, siêu âm và mô bệnh học bệnh gan nhiễm mỡ

- Tuổi trung bình  $49,77 \pm 11,89$ . Tỷ lệ nam:nữ là 2:1. BMI trung bình  $23,99 \pm 2,04$ .

- Lạm dụng rượu 45,1%, béo phì 32,4%, béo bụng 52%, triệu chứng lâm sàng nghèo nàn, 34,3% không có triệu chứng.

- 34,5% tăng AST; 39,2% tăng ALT; 56,9% tăng GGT; 41,6% tăng đường huyết/ rối loạn đường huyết lúc đói; 67,6% rối loạn lipid máu, chủ yếu tăng triglyceride.

- Siêu âm: gan to 15,7%, tỷ lệ giả u là 57,8%.

- VGNM 83,3%; GNM đơn thuần 11,8%; xơ gan 4,9%. VGNM và xơ gan có biểu hiện lâm sàng nhiều hơn, tỷ lệ tăng enzym gan, rối loạn lipid máu và tăng triglycerid máu cao hơn GNM đơn thuần.

- Thoái hóa mỡ hạt to 63,7%. Vị trí lan tỏa 74,5%.

- Viêm tiểu thùy 95,1%. Viêm khoảng cửa 84,3%.

- Trên 90% xơ hóa quanh mao mạch nan hoa và quanh tế bào; 80,4% xơ hóa khoảng cửa.

- Các tổn thương khác hay gặp: phòng tế bào gan 92,2%, thể acidophil 90,2%, u hạt mỡ nhỏ 81,4%, hoại tử tế bào gan 57,8%.

- Các tổn thương ít gặp: không bào nhân 38,2%, thể Mallory-Denk 35,3%, ty thể không lồ 16,7%, u hạt mỡ lớn 16,7%, tăng sinh vi quản mật 5,9%.

**\* So sánh nhóm gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu**

GNM không do rượu có BMI cao hơn ( $25,47 \pm 1,52$ ;  $22,52 \pm 1,51$ ;  $p < 0,05$ ), tỷ lệ béo phì cao hơn (65,1%; 0%), tỷ lệ béo bụng cao hơn (95,3%; 8,8%), ít triệu chứng lâm sàng hơn, tỷ lệ tăng LDL-cholesterol cao hơn (40,6%; 9,1%).

GNM do rượu có MCV trung bình cao hơn ( $95,94 \pm 10,5$ fl;  $85,7 \pm 5,33$ fl;  $p < 0,001$ ), tỷ lệ và mức độ tăng AST và GGT cao hơn.

GNM do rượu có viêm khoảng cửa và mức độ xơ hóa nặng hơn; tỷ lệ hoại tử tế bào gan, thể Mallory-Denk và ty thể khổng lồ nhiều hơn, tỷ lệ thoái hóa glycogen ở nhân ít hơn.

**2. Mối liên quan giữa lâm sàng, xét nghiệm, siêu âm với mô bệnh học và giá trị của một số phương pháp chẩn đoán không xâm lấn trong bệnh gan nhiễm mỡ**

- Có mối tương quan thuận giữa BMI, vòng bụng với mức độ thoái hóa mỡ ở nhóm GNM không do rượu ( $r$  là 0,35 và 0,43;  $p < 0,05$ ).

- Có mối tương quan thuận giữa AST với độ nhiễm mỡ gan, độ viêm gan và độ xơ hóa ( $r$  là 0,289; 0,337; 0,272;  $p < 0,05$ ).

- Có mối tương quan thuận giữa hoạt độ ALT với mức độ viêm gan ( $r = 0,308$ ,  $p < 0,05$ ).

- Có mối tương quan thuận giữa hoạt độ GGT với mức độ viêm và mức độ xơ hóa ( $r$  là 0,237 và 0,294;  $p < 0,05$ ).

- Mức độ GNM trên siêu âm ít tương đồng với MBH.

- Chỉ số ANI có giá trị tốt trong chẩn đoán phân biệt GNM do rượu và GNM không do rượu (AUROC = 0,96;  $p < 0,001$ ).

- Các chỉ số APRI, FIB-4, Forns có giá trị tốt để chẩn đoán xơ gan (AUROC  $\geq 0,9$ ) và xơ hóa gan nặng (AUROC  $> 0,8$ ) trong bệnh GNM.

## **KHUYẾN NGHỊ**

1. Cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa về bệnh GNM đặc biệt là các nghiên cứu về chẩn đoán hình ảnh có đối chiếu với mô bệnh học.
2. Chỉ số ANI có giá trị tốt trong chẩn đoán phân biệt GNM do rượu và GNM không do rượu nên được áp dụng trong lâm sàng để hỗ trợ chẩn đoán.
3. Các chỉ số APRI, FIB-4, Forns có giá trị khá tốt trong chẩn đoán xơ hóa gan tiến triển ở bệnh GNM, nên được áp dụng thường quy trong thực hành lâm sàng với những trường hợp không có điều kiện sinh thiết gan.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

1. Vũ Thị Thu Trang, Trịnh Tuấn Dũng, Nguyễn Tiến Thịnh, Dương Minh Thắng (2018), "Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh gan nhiễm mỡ". *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 13:247-251.
2. Vũ Thị Thu Trang, Trịnh Tuấn Dũng, Nguyễn Tiến Thịnh, Dương Minh Thắng (2018), "Đặc điểm mô bệnh học của bệnh gan nhiễm mỡ". *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 13:258-263.
3. Vũ Thị Thu Trang, Trịnh Tuấn Dũng, Nguyễn Tiến Thịnh, Dương Minh Thắng (2019), " Liên quan giữa lâm sàng, xét nghiệm với độ xơ hóa gan và giá trị của một số phương pháp chẩn đoán xơ hóa gan không xâm lấn trong bệnh gan nhiễm mỡ". *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 14(2/2019): 57-62.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sherif Z.A., Saeed A., Ghavimi S., et al. (2016) Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Perspectives on US Minority Populations. *Dig Dis Sci*, 61 (5): 1214-25.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic Address E.E.E. and European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*, 69 (1): 154-181.
3. Rehm J., Samokhvalov A.V., and Shield K.D. (2013) Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol*, 59 (1): 160-8.
4. Singal A.K. and Anand B.S. (2013) Recent Trends in the Epidemiology of Alcoholic Liver Disease. *Clinical Liver Disease*, 2 (2): 53-56.
5. Younossi Z. and Henry L. (2016) Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology*, 150 (8): 1778-85.
6. European Association for the Study of Liver (2012) EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*, 57 (2): 399-420.
7. Liangpunsakul S., Haber P., and Mccaughan G.W. (2016) Alcoholic Liver Disease in Asia, Europe, and North America. *Gastroenterology*, 150 (8): 1786-97.
8. Korean Association for the Study of the Liver (2013) KASL clinical practice guidelines: management of alcoholic liver disease. *Clin Mol Hepatol*, 19 (3): 216-54.
9. Đàm Viết Cường (2006) Đánh giá tình trạng lạm dụng rượu bia tại Việt Nam.
10. World Health Organization (2014) *Alcohol in Vietnam*.

11. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, and European Association for the Study of Obesity (2016) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 64 (6): 1388-402.
12. Review T., Labrecque D.R., Abbas Z., et al. (2014) World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 48 (6): 467-73.
13. Dancygier H. (2010) *Nonalcoholic Fatty Liver Disease, in Clinical Hepatology*, Springer, 1153-1180.
14. Joanna K. Dowman, Geoffrey C. Farrell, Philip Newsome (2016) *NAFLD: A worldwide problem, in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, Wiley Blackwell, 8-13.
15. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. (2018) The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67 (1): 328-357.
16. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., et al. (1980) Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 55 (7): 434-8.
17. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. (2012) The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 142 (7): 1592-609.

18. Tannapfel A., Denk H., Dienes H.P., et al. (2011) Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Arch*, 458 (5): 511-23.
19. Seitz H.K. and Mueller S. (2010) Alcoholic Liver Disease, In: *Clinical Hepatology*, Springer, 1111-1152.
20. Stewart S.F. and Day C.P. (2012) Alcoholic Liver Disease, In: *Zakim and Boyer's Hepatology*, Sixth edition ed, Elsevier, 493-527.
21. Ceni E., Mello T., and Galli A. (2014) Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol*, 20 (47): 17756-72.
22. Seo W. and Jeong W.I. (2016) Hepatic non-parenchymal cells: Master regulators of alcoholic liver disease? *World J Gastroenterol*, 22 (4): 1348-56.
23. Fujii H. and Kawada N. (2014) Fibrogenesis in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 20 (25): 8048-54.
24. Koo S.H. (2013) Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clin Mol Hepatol*, 19 (3): 210-5.
25. Levene A.P. and Goldin R.D. (2012) The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology*, 61 (2): 141-52.
26. Petta S., Muratore C., and Craxi A. (2009) Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis*, 41 (9): 615-25.
27. Puri P. and Sanyal A.J. (2009) Nonalcoholic Fatty Liver Disease, In: *Zakim and Boyer's Hepatology*, Sixth edition ed, Elsevier, 941-968.
28. Dancygier H. (2010) Nonalcoholic Fatty Liver Disease, In: *Clinical Hepatology*, Springer, 1153-1180.
29. Braunersreuther V., Viviani G.L., Mach F., et al. (2012) Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 18 (8): 727-35.

30. Aertgeerts B., Buntinx F., and Kester A. (2004) The value of the CAGE in screening for alcohol abuse and alcohol dependence in general clinical populations: a diagnostic meta-analysis. *J Clin Epidemiol*, 57 (1): 30-9.
31. Dugum M. and Mccullough A. (2015) Diagnosis and Management of Alcoholic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*, 3 (2): 109-16.
32. Koehler E.M., Schouten J.N., Hansen B.E., et al. (2013) External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11 (9): 1201-4.
33. Motamed N., Sohrabi M., Ajdarkosh H., et al. (2016) Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 22 (10): 3023-30.
34. Cuthbertson D.J., Weickert M.O., Lythgoe D., et al. (2014) External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using 1H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. *Eur J Endocrinol*, 171 (5): 561-9.
35. Ruhl C.E. and Everhart J.E. (2015) Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther*, 41 (1): 65-76.
36. Huang X., Xu M., Chen Y., et al. (2015) Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. *Medicine (Baltimore)*, 94 (40): e1682.
37. Lee J.H., Kim D., Kim H.J., et al. (2010) Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*, 42 (7): 503-8.
38. Zelber-Sagi S., Webb M., Assy N., et al. (2013) Comparison of fatty liver index with noninvasive methods for steatosis detection and quantification. *World J Gastroenterol*, 19 (1): 57-64.

39. Bedogni G., Kahn H.S., Bellentani S., et al. (2010) A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol*, 10: 98.
40. Nguyễn Đạt Anh (2013) *Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, 633-638.
41. Lykiardopoulos B., Hagstrom H., Fredrikson M., et al. (2016) Development of Serum Marker Models to Increase Diagnostic Accuracy of Advanced Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New LINKI Algorithm Compared with Established Algorithms. *PLoS One*, 11 (12): e0167776.
42. Lombardi R., Buzzetti E., Roccarina D., et al. (2015) Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 21 (39): 11044-52.
43. Dunn W., Angulo P., Sanderson S., et al. (2006) Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology*, 131 (4): 1057-63.
44. Wang J., Li P., Jiang Z., et al. (2016) Diagnostic value of alcoholic liver disease (ALD)/nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) index combined with gamma-glutamyl transferase in differentiating ALD and NAFLD. *Korean J Intern Med*, 31 (3): 479-87.
45. Hussain H.K. (2016) *Imaging methods for screening of hepatic steatosis, in Clinical dilemmas in non-alcoholic fatty liver disease*, Wiley Blackwell, 138-151.
46. Jayakumar S., Harrison S.A., and Loomba R. (2016) Noninvasive Markers of Fibrosis and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep*, 15 (2): 86-95.
47. Palmentieri B., De Sio I., La Mura V., et al. (2006) The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis*, 38 (7): 485-9.

48. Khov N., Sharma A., and Riley T.R. (2014) Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 20 (22): 6821-5.
49. Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S., et al. (2011) Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*, 54 (3): 1082-1090.
50. Mottin C.C., Moretto M., Padoin A.V., et al. (2004) The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*, 14 (5): 635-7.
51. Kinner S., Reeder S.B., and Yokoo T. (2016) Quantitative Imaging Biomarkers of NAFLD. *Dig Dis Sci*, 61 (5): 1337-47.
52. Nguyễn Phước Bảo Quân (2002) *Siêu âm bụng tổng quát*, Nhà xuất bản Y học, 96-98.
53. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M., et al. (2002) The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 123 (3): 745-50.
54. Hussain H.K. (2016) Imaging methods for screening of hepatic steatosis, In: *Clinical Dilemmas in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, Wiley Blackwell, 138-151.
55. Van Werven J.R., Marsman H.A., Nederveen A.J., et al. (2010) Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. *Radiology*, 256 (1): 159-68.
56. Papagianni M., Sofogianni A., and Tziomalos K. (2015) Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*, 7 (4): 638-48.
57. Bohte A.E., Van Werven J.R., Bipat S., et al. (2011) The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic

- steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol*, 21 (1): 87-97.
58. Tang A., Tan J., Sun M., et al. (2013) Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology*, 267 (2): 422-31.
59. Mehta S.R., Thomas E.L., Patel N., et al. (2010) Proton magnetic resonance spectroscopy and ultrasound for hepatic fat quantification. *Hepatol Res*, 40 (4): 399-406.
60. 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 sỹ y học, Trường Đại học Y dược Huế.
61. Sharma S., Khalili K., and Nguyen G.C. (2014) Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 20 (45): 16820-30.
62. Arora A. and Sharma P. (2012) Non-invasive Diagnosis of Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*, 2 (2): 145-55.
63. Petts G., Lloyd K., and Goldin R. (2014) Fatty liver disease. *Diagnostic histopathology*, 20 (3): 102-108.
64. Tiniakos D.G. (2009) Liver biopsy in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis patients. *Gastroenterol Clin Biol*, 33 (10-11): 930-9.
65. Lê Thành Lý (2001) *Giá trị của siêu âm hai chiều trong gan nhiễm mỡ*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y dược Hồ Chí Minh.
66. Takahashi Y. and Fukusato T. (2014) Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*, 20 (42): 15539-48.
67. Lackner C., Gogg-Kamerer M., Zatloukal K., et al. (2008) Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J Hepatol*, 48 (5): 821-8.

68. Brown G.T. and Kleiner D.E. (2016) Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism*, 65 (8): 1080-6.
69. Caldwell S., Ikura Y., Dias D., et al. (2010) Hepatocellular ballooning in NASH. *J Hepatol*, 53 (4): 719-23.
70. Feldstein A.E., Canbay A., Angulo P., et al. (2003) Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 125 (2): 437-43.
71. Aly F.Z. and Kleiner D.E. (2011) Update on fatty liver disease and steatohepatitis. *Adv Anat Pathol*, 18 (4): 294-300.
72. Kleiner D.E. and Makhlouf H.R. (2016) Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis*, 20 (2): 293-312.
73. Sakhuja P. (2014) Pathology of alcoholic liver disease, can it be differentiated from nonalcoholic steatohepatitis? *World J Gastroenterol*, 20 (44): 16474-9.
74. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A., et al. (2009) Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology*, 49 (3): 809-20.
75. Celli R. and Zhang X. (2014) Pathology of Alcoholic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*, 2 (2): 103-9.
76. Basaranoglu M., Turhan N., Sonsuz A., et al. (2011) Mallory-Denk Bodies in chronic hepatitis. *World J Gastroenterol*, 17 (17): 2172-7.
77. Hubscher S.G. (2004) Role of liver biopsy in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16 (11): 1107-15.



78. Bedossa P. and Flipp Pathology Consortium (2014) Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 60 (2): 565-75.
79. Yip W.W. and Burt A.D. (2006) Alcoholic liver disease. *Semin Diagn Pathol*, 23 (3-4): 149-60.
80. Singal A.K. (2010) Comments on AASLD practice guidelines for alcoholic liver disease. *Hepatology*, 51 (5): 1860-1; author reply 1861.
81. Phan Xuân Sỹ (2001) *Đổi chiều hình ảnh gan tăng âm trên siêu âm với lâm sàng và mô bệnh học*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
82. World Health Organization (1992) *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines*, Geneva.
83. American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic criteria from DSM-IV*, Washington D.C.
84. International Obesity Taskforce (2000) *The Asia-Pacific Perspective: Redefining obesity and its treatment*, Health Communications Australia, Sydney.
85. Nguyễn Thị Vân Hồng (2015) *Các bảng điểm ứng dụng trong thực hành lâm sàng tiêu hóa*, Nhà xuất bản Y học.
86. Lê Thị Thu Hiền (2017) *Nguyên 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 sỹ y học, Trường Đại học y dược - Đại học Thái Nguyên.
87. 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 J Pathol Microbiol*, 53 (3): 408-13.

88. Morita Y., Ueno T., Sasaki N., et al. (2005) Comparison of liver histology between patients with non-alcoholic steatohepatitis and patients with alcoholic steatohepatitis in Japan. *Alcohol Clin Exp Res*, 29 (12 Suppl): 277S-81S.
89. O'shea R.S., Dasarathy S., Mccullough A.J., et al. (2010) Alcoholic liver disease. *Hepatology*, 51 (1): 307-28.
90. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I., et al. (2011) Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*, 140 (1): 124-31.
91. Kojima H., Sakurai S., Uemura M., et al. (2005) Difference and similarity between non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*, 29 (12 Suppl): 259S-63S.
92. Le M.H., Devaki P., Ha N.B., et al. (2017) Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. *PLoS One*, 12 (3): e0173499.
93. Noureddin M., Yates K.P., Vaughn I.A., et al. (2013) Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology*, 58 (5): 1644-54.
94. Seto W.K. and Yuen M.F. (2017) Nonalcoholic fatty liver disease in Asia: emerging perspectives. *J Gastroenterol*, 52 (2): 164-174.
95. Neuschwander-Tetri B.A., Clark J.M., Bass N.M., et al. (2010) Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 52 (3): 913-24.
96. Kessoku T., Ogawa Y., Yoneda M., et al. (2014) Simple scoring system for predicting cirrhosis in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 20 (29): 10108-14.

97. Katsiki N., Mikhailidis D.P., and Mantzoros C.S. (2016) Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*, 65 (8): 1109-23.
98. Tomizawa M., Kawanabe Y., Shinozaki F., et al. (2014) Triglyceride is strongly associated with nonalcoholic fatty liver disease among markers of hyperlipidemia and diabetes. *Biomed Rep*, 2 (5): 633-636.
99. Imajo K., Hyogo H., Yoneda M., et al. (2014) LDL-migration index (LDL-MI), an indicator of small dense low-density lipoprotein (sdLDL), is higher in non-alcoholic steatohepatitis than in non-alcoholic fatty liver: a multicenter cross-sectional study. *PLoS One*, 9 (12): e115403.
100. Tomizawa M., Kawanabe Y., Shinozaki F., et al. (2014) Elevated levels of alanine transaminase and triglycerides within normal limits are associated with fatty liver. *Exp Ther Med*, 8 (3): 759-762.
101. Corey K.E., Vuppalanchi R., Wilson L.A., et al. (2015) NASH resolution is associated with improvements in HDL and triglyceride levels but not improvement in LDL or non-HDL-C levels. *Aliment Pharmacol Ther*, 41 (3): 301-9.
102. Tovo C.V., De Mattos A.Z., Coral G.P., et al. (2015) Noninvasive imaging assessment of non-alcoholic fatty liver disease: focus on liver scintigraphy. *World J Gastroenterol*, 21 (15): 4432-9.
103. Schwenzer N.F., Springer F., Schraml C., et al. (2009) Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*, 51 (3): 433-45.
104. Lackner C., Spindelboeck W., Haybaeck J., et al. (2017) Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*, 66 (3): 610-618.

105. Tandra S., Yeh M.M., Brunt E.M., et al. (2011) Presence and significance of microvesicular steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 55 (3): 654-659.
106. Kleiner D.E. and Brunt E.M. (2012) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathologic Patterns and Biopsy Evaluation in Clinical Research. *Semin Liver Dis*, 32 (01): 003-013.
107. Gao B. and Tsukamoto H. (2016) Inflammation in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? *Gastroenterology*, 150 (8): 1704-9.
108. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A., et al. (2011) Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*, 53 (3): 810-20.
109. Altamirano J., Miquel R., Katoonizadeh A., et al. (2014) A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 146 (5): 1231-9 e1-6.
110. Gramlich T., Kleiner D.E., Mccullough A.J., et al. (2004) Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hum Pathol*, 35 (2): 196-9.
111. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., et al. (2005) Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 41 (6): 1313-21.
112. Rakha E.A., Adamson L., Bell E., et al. (2010) Portal inflammation is associated with advanced histological changes in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Pathol*, 63 (9): 790-5.
113. Pang Q., Zhang J.Y., Song S.D., et al. (2015) Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *World J Gastroenterol*, 21 (5): 1650-62.

114. Raynard B., Balian A., Fallik D., et al. (2002) Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology*, 35 (3): 635-8.
115. Oh H.J., Kim T.H., Sohn Y.W., et al. (2011) Association of serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase levels within the reference range with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol*, 17 (1): 27-36.
116. Yoneda M., Fujii H., Sumida Y., et al. (2011) Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*, 46 (11): 1300-6.
117. Chalasani N., Wilson L., Kleiner D.E., et al. (2008) Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 48 (5): 829-34.
118. Lee S.S. and Park S.H. (2014) Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 20 (23): 7392-402.
119. Dasarathy S., Dasarathy J., Khiyami A., et al. (2009) Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*, 51 (6): 1061-7.
120. Alshaalan R., Aljiffry M., Al-Busafi S., et al. (2015) Nonalcoholic fatty liver disease: Noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis. *Saudi J Gastroenterol*, 21 (2): 64-70.
121. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al. (2006) The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*, 6: 33.
122. Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R., et al. (2014) Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 40 (10): 1209-22.

123. Cerovic I., Mladenovic D., Jesic R., et al. (2013) Alcoholic liver disease/nonalcoholic fatty liver disease index: distinguishing alcoholic from nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25 (8): 899-904.
124. Enomoto H., Bando Y., Nakamura H., et al. (2015) Liver fibrosis markers of nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*, 21 (24): 7427-35.
125. Peleg N., Issachar A., Sneh-Arbib O., et al. (2017) AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*, 49 (10): 1133-1138.
126. Kruger F.C., Daniels C.R., Kidd M., et al. (2011) APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J*, 101 (7): 477-80.
127. Xiao G., Zhu S., Xiao X., et al. (2017) Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*, 66 (5): 1486-1501.
128. Sun W., Cui H., Li N., et al. (2016) Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatol Res*, 46 (9): 862-70.
129. Sanal M.G. (2015) Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease-the emperor has no clothes? *World J Gastroenterol*, 21 (11): 3223-31.

## PHỤ LỤC 1

**BỆNH VIỆN TWQĐ 108**  
**BỘ MÔN NỘI TIÊU HÓA**

Bệnh nhân số: .....  
Mã hồ sơ: .....

### BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU BỆNH GNM

#### I. Hành chính:

- Họ tên bệnh nhân: ..... Tuổi: ..... Giới: .....
- Ngày vào viện: .....
- Nghề nghiệp: .....
- Địa chỉ: ..... Số ĐT: .....

#### II. Lâm sàng:

- Nguyên nhân:

Do rượu  Không do rượu  Không xác định/phối hợp

- Tiền sử lạm dụng rượu:

Thời gian uống: ..... Số lượng rượu uống /ngày: ..... ml

Loại rượu: ..... Quy đổi ra độ rượu: .....

- Test Audit: .....

- Tiền sử bệnh lý:

Bệnh lý	Có	Không	Ghi chú
Đái tháo đường type			
Tăng huyết áp			
Rối loạn lipid máu			
Bệnh lý gan mật			
Dùng thuốc			
Khác			

- Chỉ số khối cơ thể:

Chiều cao: ..... mm. Cân nặng: ..... Kg. Vòng bụng: ..... mm

BMI: ..... kg/m<sup>2</sup>

6. Triệu chứng lâm sàng:

Triệu chứng	Có	Không	Triệu chứng	Có	Không
Mệt mỏi			Vàng da		
Rối loạn phân			Phù		
Đầy chướng bụng			Gan to		
Nặng tức vùng HSP			Tuần hoàn bàng hệ		
Sao mạch			Không triệu chứng		

Triệu chứng khác: .....

**III. Xét nghiệm**

1. Huyết học:

SL Hồng cầu (T/l): .....	SL Bạch cầu (G/l): .....
Hemoglobin (g/l): .....	SL Tiểu cầu (G/l): .....
MCV (fl): .....	Tỷ lệ Prothrombin (%): .....

2. Xét nghiệm sinh hóa máu

Ure (mmol/l): .....	Cholesterol TP (mmol/l): .....
Creatinin ( $\mu$ mol/l): .....	Triglycerid (mmol/l): .....
Glucose đói (mmol/l): .....	HDL-C (mmol/l): .....
Bilirubin TP ( $\mu$ mol/l): .....	LDL-C (mmol/l): .....
Protein (g/l): .....	AST (U/l): .....
Albumin (g/l): .....	ALT (U/l): .....
Acid uric ( $\mu$ mol/l): .....	GGT (U/l): .....



#### IV. Siêu âm gan

1. GNM: Không  Có

Mức độ: Nhẹ  Trung bình  Nặng

2. Các tổn thương khác: .....(mô tả)

#### IV. MBH

1. Thoái hóa mỡ

1. Mức độ	< 5% <input type="checkbox"/>	5 - 33 % <input type="checkbox"/>	34 - 66 % <input type="checkbox"/>	> 66% <input type="checkbox"/>
2. Vị trí	Vùng 1 <input type="checkbox"/>	Vùng 2 <input type="checkbox"/>	Vùng 3 <input type="checkbox"/>	Khắp nơi <input type="checkbox"/>
3. Thoái hóa mỡ hạt nhỏ	Không <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>

2. Viêm

1. Viêm tiểu thùy gan	Không <input type="checkbox"/>	< 2 ổ <input type="checkbox"/>	2-4 ổ <input type="checkbox"/>	> 4 ổ <input type="checkbox"/>
2. Microgranulomar	Không <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>
3. Lipogranulomar	Không <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>
4. Viêm khoảng cửa	Không <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/> < 1/3 số KC	Vừa <input type="checkbox"/> < 2/3 số KC	Nhiều <input type="checkbox"/> > 2/3 số KC
5. Loại tế bào viêm	ĐNTT <input type="checkbox"/>	Lympho <input type="checkbox"/>	Mono <input type="checkbox"/>	Hỗn hợp <input type="checkbox"/>

3. Tổn thương tế bào gan

1. Phồng tế bào gan	Không <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>
2. Acidophil bodies	Không <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>
3. Đại thực bào sắc tố	Không <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>
4. Ty thể khổng lồ	Không <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>
5. Hoại tử tế bào gan	Không <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>

#### 4. Xơ hóa

Xơ hóa	Mức độ	HE	Trichrome	Vimentin
Không có		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quanh mao mạch nan hoa	Nhẹ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Trung bình	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nhiều	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quanh tế bào	Nhẹ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Trung bình	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nhiều	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quanh khoảng cửa	Nhẹ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Trung bình	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nhiều	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vách xơ	Ít	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nhiều	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cầu xơ	Ít	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nhiều	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Xơ gan (đảo lộn cấu trúc)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### 5. Các tổn thương khác

1. Vacuolated nuclei	Không có <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>
2. Mallory-Denk	Không có <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>
3. Phản ứng vi quản mật	Không có <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>
4. Ty thể khổng lồ	Không có <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>
5. Loạn sản	Không có <input type="checkbox"/>	Ít <input type="checkbox"/>	Vừa <input type="checkbox"/>	Nhiều <input type="checkbox"/>

6. Tổng điểm NAS: .....

7. Độ xơ hóa theo NAS: .....

8. Điểm Metavir: .....

9. Giai đoạn MBH bệnh GNM

GNM đơn thuần

VGNM

Xơ gan

## PHỤ LỤC 2

### TEST AUDIT

*Bao gồm 10 câu hỏi [85]*

1. Bạn lạm dụng rượu bao lâu 1 lần? (Chưa bao giờ, dưới một lần/tháng, 2-4 lần/tháng, 2-3 lần/tuần, trên 4 lần/tuần. Mỗi mức cho từ 0-4 điểm).

2. Một ngày bạn thường uống bao nhiêu rượu bia? (Tính bằng lon/chai bia, cốc rượu vang 120ml hay chén rượu mạnh 30ml. Chia các mức 1-2, 3-4, 5-6, 7-9, từ 10 trở lên. Mỗi mức cho từ 0 - 4 điểm).

3. Có khi nào trong một lần bạn uống hết 6 lon/chai bia hoặc cốc rượu vang 120ml hay chén rượu mạnh 30ml? (Không bao giờ, ít hơn hằng tháng, hằng tháng, hằng tuần, hằng ngày hoặc gần như hằng ngày. Cho từ 0-4 điểm)

4. Trong 12 tháng qua có khi nào trong khi lạm dụng rượu/bia bạn thấy không thể tự dừng uống được không? (Tính điểm như câu 3)

5. Trong 12 tháng qua, có khi nào do lạm dụng rượu/bia mà bạn không làm được những công việc đã dự định làm không? (Tính điểm như câu 3)

6. Trong 12 tháng qua, có khi nào buổi sáng ngay sau khi thức dậy bạn cần phải uống ngay một cốc rượu/bia trước khi nghĩ đến việc khác không? (Tính điểm như câu 3)

7. Trong 12 tháng qua bạn có khi nào cảm thấy mắc lỗi hoặc áy náy/day dứt/lo lắng về việc uống rượu/bia của bản thân không? (Tính điểm như câu 3)

8. Trong 12 tháng qua bạn có khi nào ở trong trạng thái sau khi lạm dụng rượu/bia không thể nhớ được chuyện gì đã xảy ra trước đó không? (Tính điểm như câu 3)

9. Từ trước đến nay, bạn đã bao giờ bị thương do lạm dụng rượu/bia chưa? (Chưa bao giờ, có nhưng không phải trong năm vừa qua, có trong năm vừa qua. Cho từ 0-2 điểm)

10. Từ trước đến nay, có người thân, bạn bè, bác sĩ hay cán bộ y tế nào lo ngại về việc sử dụng rượu/bia của bạn và đề nghị bạn giảm uống không? (Tính điểm như câu 9).

Tổng điểm từ 8 trở xuống cho nam giới và từ 4 trở xuống cho nữ giới được coi là không lạm dụng rượu.