

## NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ CHỈ SỐ TRONG DỰ BÁO GIÃN TĨNH MẠCH THỰC QUẢN Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN

Lê Đức Thịnh<sup>1</sup>, Dương Quang Huy<sup>1</sup>, Đào Đức Tiến<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định giá trị của 5 chỉ số (APRI, AAR, FIB-4, Lok, PAP) trong dự báo giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ) ở bệnh nhân (BN) xơ gan. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 108 BN xơ gan tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103. Tính các chỉ số APRI, AAR, FIB-4, Lok, PAP theo công thức đã được đề xuất dựa trên kết quả xét nghiệm tiểu cầu và sinh hóa máu. **Kết quả:** Tỷ lệ GTMTQ ở BN xơ gan là 75,0%. Chỉ số PAP có giá trị tốt nhất dự báo GTMTQ với AUC 0,75, tiếp theo là chỉ số Lok (AUC 0,68) và FIB-4 (AUC 0,64), các chỉ số khác (APRI, AAR) ít hoặc không có giá trị dự báo (AUC < 0,6). Tại điểm cắt 0,285, chỉ số PAP dự báo GTMTQ với độ nhạy 72,8%; độ đặc hiệu 77,8%; giá trị tiên đoán dương 90,8%; giá trị tiên đoán âm 48,8%. **Kết luận:** Chỉ số PAP là chỉ số không xâm lấn hữu ích hơn các chỉ số khác trong dự báo GTMTQ ở BN xơ gan.

\* Từ khóa: Chỉ số APRI, AAR, FIB-4, Lok, PAP; Giãn tĩnh mạch thực quản; Giá trị dự báo; Xơ gan.

### *The Value of Noninvasive Indexes for Prediction of Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis*

#### Summary

**Objectives:** To evaluate the value of APRI, AAR, FIB-4, Lok, PAP in predicting esophageal varices (EV) in cirrhotic patients. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was carried out on 108 patients with cirrhosis in Digestive Department, Military Hospital 103. The APRI, AAR, FIB-4, Lok, PAP indexes were calculated by using the proposed formula. **Results:** Prevalence of EV was 75.0%. PAP was quite a good predictor for the presence of EV with the highest AUC (0.75), followed by Lok (AUC 0.68) and FIB-4 (AUC 0.64). APRI and AAR scores had low diagnostic accuracy in predicting EV (AUC < 0.6). At the cut-off value of 0.285, the PAP score had 72.8% sensitivity, 77.8% specificity, 90.8% positive predictive value, 48.8% negative predictive value for predicting the presence of EV. **Conclusion:** The PAP score is a useful noninvasive measurement, which has a greater value than APRI, AAR, FIB-4, Lok in the prediction of the presence of EV in cirrhotic patients.

\* Keywords: APRI, AAR, FIB-4, Lok, PAP index; Esophageal varices; Predictive value; Cirrhosis.

<sup>1</sup>Học viện Quân y

<sup>2</sup>Bệnh viện Quân y 175

Người phản hồi: Lê Đức Thịnh (leducthinh31@gmail.com)

Ngày nhận bài: 05/7/2021

Ngày được chấp nhận đăng: 26/7/2021

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ) và xuất huyết tiêu hóa cấp do vỡ búi giãn là một trong các biến chứng nặng nề nhất của xơ gan với tỷ lệ tử vong còn khá cao 15 - 25% trong 6 tuần [3]. Hơn nữa, tỷ lệ tử vong 3,4%/năm với BN có GTMTQ nhưng chưa vỡ và lên đến 57%/năm khi BN đã có tiền sử vỡ GTMTQ [4]. Vì vậy, các hướng dẫn trên thế giới hiện nay đều khuyến cáo nội soi tầm soát GTMTQ cho tất cả BN xơ gan tại thời điểm chẩn đoán và chỉ định điều trị dự phòng vỡ khi phát hiện búi giãn lớn (GTMTQ độ 2, 3); còn với trường hợp chưa giãn hoặc giãn nhẹ, cần nội soi nhắc lại mỗi 1 - 2 năm [3, 4]. Để tránh quá tải cho đơn vị nội soi, giảm chi phí cũng như tai biến có thể xảy ra cho người bệnh, nhiều chỉ số không xâm lấn đã được nghiên cứu thay thế nội soi trong chẩn đoán GTMTQ như các chỉ số dựa trên chẩn đoán hình ảnh (độ đàn hồi gan, độ đàn hồi lách, ARFI, SWE...), các chỉ số dựa trên xét nghiệm máu (APRI, AAR, FIB-4, FI, King score, Lok, PAP...). Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu về giá trị của các chỉ số còn chưa thống nhất (có lẽ do khác nhau trong quần thể nghiên cứu và nguyên nhân xơ gan) và do vậy, khả năng ứng dụng trong thực hành lâm sàng chưa chắc chắn [1, 2].

Hiện nay, ở Việt Nam đã có một số nghiên cứu về giá trị của các chỉ số không xâm lấn trong tiên lượng GTMTQ ở BN xơ gan nhưng chỉ là các nghiên cứu đơn lẻ từng chỉ số và kết quả cũng chưa thống nhất [1, 2]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Đánh giá giá trị của các chỉ số APRI, AAR, FIB-4,*

*Lok, PAP trong dự báo GTMTQ ở BN xơ gan.* Chúng tôi chọn các chỉ số này do được tính toán khá đơn giản dựa trên yếu tố tuổi và một số xét nghiệm sinh hóa, đông máu thường quy ở BN xơ gan.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm 108 BN xơ gan được điều trị nội trú tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103 từ 10/2017 - 02/2020.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN có đủ hội chứng suy chức năng gan, TALTMC và thay đổi hình thái gan. Nếu không đủ các hội chứng trên sẽ lựa chọn BN dựa trên kết quả Fibroscan với độ xơ hóa gan F4.

\* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN đang chảy máu tiêu hóa hoặc đã thắt GTMTQ, đang dùng thuốc dự phòng vỡ GTMTQ, ung thư biểu mô tế bào gan, BN từ chối hoặc chống chỉ định nội soi, BN giảm tiểu cầu không do xơ gan...

### 2. Phương pháp nghiên cứu

\* *Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả cắt ngang.

\* *Các bước nghiên cứu:*

- Tất cả BN chọn vào nghiên cứu được khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết để xác định hội chứng suy chức năng gan và TALTMC. Phân loại mức độ xơ gan theo thang điểm Child - Pugh (1973).

- Các xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu: Xét nghiệm tổng phân tích máu bằng máy phân tích huyết học tự động XT - 4000i (Sysmex, Nhật Bản). Xét nghiệm thời gian Prothrombine, INR đo trực tiếp trên máy

đông máu tự động ACL-TOP 500 (Italia) tại Bộ môn, Trung tâm Huyết học - Truyền máu. Xét nghiệm sinh hóa máu trên máy Architect (Abbott, Mỹ) tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Quân y 103; trong đó, đo hoạt độ enzyme AST, ALT theo phương pháp động học enzyme và định lượng AFP

huyết tương bằng phương pháp hóa miễn dịch huỳnh quang vi hạt.

- Tiến hành nội soi thực quản-dạ dày xác định tình trạng GTMTQ bằng máy Olympus EVIS EXTRA II CV180 (thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa Nội tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103).

- Tính các chỉ số nghiên cứu [1, 2, 7, 8]:

Chỉ số	Công thức
APRI	$APRI = \{AST(U/L)/ULN\} \times 100 / TC (G/L)$
AAR	$AAR = AST (U/L)/ALT(U/L)$
FIB-4	$FIB-4 = \{Tuổi \times AST(U/L)\} / TC (G/L) \times ALT (U/L) / 2$
Lok	$Lok = -5,56 - 0,0089 \times TC(G/L) + 1,26 \times AST(U/L)/ALT(U/L) + 5,27 \times INR$
PAP	$PAP = 0,038 + INR \times 0,383 + AFP (IU/ml) \times 0,002 - (TC (G/L) \times 0,003$

Trong đó:

- + TC: Số lượng tiểu cầu (G/L);
- + AST: Giá trị của AST (U/L) của BN tại thời điểm nghiên cứu;
- + ALT: Giá trị của ALT (U/L) của BN tại thời điểm nghiên cứu;
- + INR: Giá trị của INR của BN tại thời điểm nghiên cứu;
- + AFP: Giá trị AFP (ng/ml) của BN tại thời điểm nghiên cứu. Chuyển đổi đơn vị AFP (ng/ml) = 1,21 x AFP (UI/ml);
- + Tuổi: Tuổi BN tại thời điểm nghiên cứu.

\* *Xử lý và phân tích số liệu:* Bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0, vẽ biểu đồ trên Excel 2007. Xây dựng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) và xác định diện tích dưới đường cong (AUC - Area under the curve) để tìm ra điểm cắt hợp lý với độ đặc hiệu và độ nhạy tương ứng (điểm cắt là điểm mà tại đó giá trị J lớn nhất với  $J = \text{độ nhạy} + \text{độ đặc hiệu} - 1$ ). Với điểm cắt tìm được, sử dụng bảng 2x2 để xác định lại độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị tiên đoán dương (PPV) và giá trị tiên đoán âm (NPV).

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

*Bảng 1:* Đặc điểm tuổi, giới tính của đối tượng nghiên cứu (n = 108).

Tuổi, giới tính		Kết quả
Tuổi trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )		54,7 ± 10,8
Giới tính	Nam (n, %)	94 (87,0)
	Nữ (n, %)	14 (13,0)

Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 54,7 ± 10,8, nam chiếm 87,0%, nữ: 11,6%.

*Bảng 2:* Đặc điểm mức độ xơ gan và GTMTQ (n = 108).

Mức độ xơ gan và GTMTQ		n, %
Mức độ xơ gan	Child-Pugh A	26 (24,1)
	Child-Pugh B	35 (32,4)
	Child-Pugh C	47 (43,5)
GTMTQ	Không	27 (25,0)
	Có	81 (75,0)

Mức độ xơ gan chủ yếu ở mức Child-Pugh B và C (75,9%). 75,0% BN có GTMTQ ở các mức độ khác nhau.

*Bảng 3:* So sánh sự thay đổi các chỉ số nghiên cứu giữa nhóm BN có và không GTMTQ.

Chỉ số	Có GTMTQ (n = 81) Trung vị (Q1-Q3)	Không GTMTQ (n = 27) Trung vị (Q1-Q3)	p
APRI	2,52 (1,75 - 4,32)	2,23 (1,21 - 5,62)	0,55
AAR	2,00 (1,51 - 2,56)	1,72 (1,34 - 2,31)	0,25
FIB-4	8,39 (5,85 - 11,54)	5,29 (4,24 - 10,55)	0,03
Lok	4,13 (2,32 - 6,85)	3,22 (1,78 - 3,59)	0,006
PAP	0,37 (0,24 - 0,48)	0,23 (0,003 - 0,28)	< 0,0001

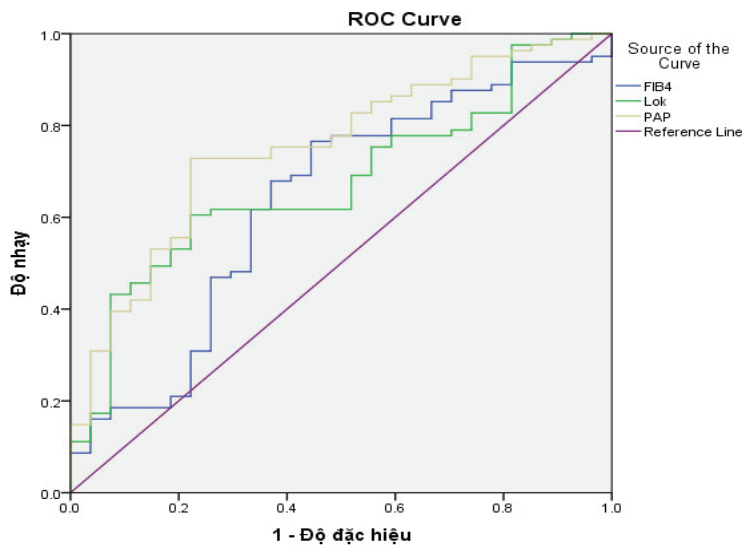
Có khác biệt rõ về giá trị trung vị các chỉ số PAP, Lok và FIB-4 giữa nhóm BN xơ gan có GTMTQ so với nhóm BN xơ gan không GTMTQ,  $p < 0,05$ .

*Bảng 4:* Giá trị dự báo GTMTQ của các chỉ số nghiên cứu.

Chỉ số	Điểm cắt	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC (95%CI)	p
APRI	1,617	80,2	48,1	82,3	44,8	0,54 (0,40 - 0,68)	0,55
AAR	2,056	46,9	70,4	82,6	30,6	0,57 (0,45 - 0,69)	0,25
FIB-4	5,628	76,5	55,6	83,8	44,1	0,64 (0,51 - 0,76)	0,03
Lok	3,618	60,5	77,8	89,1	39,6	0,68 (0,57 - 0,79)	0,006
PAP	0,285	72,8	77,8	90,8	48,8	0,75 (0,65 - 0,86)	0,000

Chỉ số PAP có giá trị khá tốt dự báo GTMTQ với AUC 0,75 (95%CI: 0,65 - 0,86). Tại điểm cắt 0,285, dự báo với độ nhạy 72,8%, độ đặc hiệu 77,8%, giá trị dự báo dương tính 90,8%, giá trị dự báo âm tính 48,8%.

Chỉ số Lok, FIB-4 có giá trị dự báo trung bình tình trạng GTMTQ với AUC lần lượt là 0,68 và 0,64. Chỉ số APRI và AAR ít có ý nghĩa dự báo GTMTQ (AUC < 0,6).



Biểu đồ 1: Đường cong ROC của các chỉ số FIB-4, Lok, PAP trong dự báo GTMTQ.

## BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm tuổi, giới tính, mức độ xơ gan và GTMTQ của đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi nghiên cứu trên 108 BN xơ gan do nhiều nguyên nhân khác nhau với tuổi trung bình  $54,7 \pm 10,8$ ; nam chiếm đa số (87,0%). Mức độ xơ gan chủ yếu ở mức Child-Pugh B (32,4%) và Child-Pugh C (43,5%). Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy bệnh xơ gan thường gặp ở lứa tuổi trung niên, nam mắc bệnh nhiều hơn nữ và thường nhập viện khi bệnh ở giai đoạn nặng, đã có biến chứng [1, 2, 3, 4].

### 2. Giá trị của các chỉ số APRI, AAR, FIB-4, Lok, PAP trong dự báo GTMTQ

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá 5 chỉ số APRI, AAR, FIB-4, Lok, PAP vì các chỉ số này đều là những thông số tính toán chủ yếu dựa trên các chỉ số xét nghiệm máu rất thông dụng, thường quy

trong thực hành lâm sàng về bệnh lý gan mạn tính như số lượng tiểu cầu, hoạt độ enzyme gan AST, ALT, chỉ số INR, AFP huyết tương. Kết quả cho thấy:

- Không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm xơ gan không giãn và có GTMTQ về giá trị trung vị chỉ số APRI (2,52 so với 2,23,  $p = 0,55$ ) và AAR (2,00 so với 1,72,  $p = 0,25$ ). Do không khác biệt nên phân tích đường cong ROC cũng chỉ ra các chỉ số này có giá trị dự báo GTMTQ kém,  $p > 0,05$ . Nghiên cứu của Deng H. và CS (2015) trên 650 BN xơ gan do các nguyên nhân khác nhau cho kết quả tương tự như kết quả của chúng tôi, đó là chỉ số APRI, AAR ít có giá trị dự báo GTMTQ với AUC lần lượt là 0,539; 0,56 [1]. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Kraja B. và CS (2017) trên 130 BN xơ gan với nguyên nhân rượu là chủ yếu (48,2%), các chỉ số APRI, AAR đều ít có giá trị dự báo GTMTQ [7].

- Chúng tôi ghi nhận 3 chỉ số FIB-4, Lok và PAP có giá trị trung vị khác biệt ý nghĩa giữa nhóm xơ gan không giãn và nhóm xơ gan có GTMTQ (lần lượt là 8,39 so với 5,29,  $p = 0,03$ ; 4,13 so với 3,22,  $p = 0,006$  và 0,37 so với 0,23,  $p < 0,0001$ ). Đồng thời, đây cũng là 3 chỉ số có giá trị tiên đoán GTMTQ, cụ thể chỉ số FIB-4 và Lok có giá trị dự báo GTMTQ mức trung bình với AUC lần lượt 0,64 và 0,68;  $p < 0,05$ ; trong khi chỉ số PAP có giá trị tiên đoán GTMTQ mức khá tốt với AUC 0,75;  $p < 0,0001$ . Ở điểm cắt PAP  $\geq 0,285$  cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu (lần lượt là 72,8% và 77,8%).

Hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận chỉ số FIB-4 có giá trị dự báo GTMTQ; tuy nhiên, mức độ dự báo khác nhau theo từng nghiên cứu. Nghiên cứu của Kraja B. và CS (2017) cho kết quả chỉ số FIB-4 có giá trị trung bình trong dự báo GTMTQ với AUC 0,66 (95%CI: 0,54 - 0,78) [7], tương tự kết quả nghiên cứu của Zhang F. và CS (2018) ghi nhận chỉ số FIB-4 cũng có giá trị trung bình dự báo GTMTQ với AUC 0,673 [6]. Phân tích tổng hợp của Deng H. và CS (2015) cũng ghi nhận chỉ số FIB-4 và Lok có giá trị tiên đoán GTMTQ với AUC lần lượt là 0,7755 và 0,7885 [5]. Chỉ số PAP là chỉ số mới được đề xuất vào năm 2017 bởi Farid K. và CS trên cơ sở nghiên cứu 277 BN xơ gan do virus viêm gan C cũng ghi nhận đây là chỉ số có giá trị dự báo GTMTQ, đặc biệt tiên đoán GTMTQ lớn cần điều trị dự phòng với AUC 0,85 [8].

Như vậy, với 5 chỉ số nghiên cứu chúng tôi nhận thấy chỉ số PAP có giá trị

tốt nhất trong dự báo GTMTQ ở BN xơ gan với AUC = 0,75, tiếp theo là chỉ số Lok và FIB-4 với AUC lần lượt là 0,68 và 0,64, còn các chỉ số khác (APRI, AAR) không có giá trị dự báo (AUC < 0,6).

### **KẾT LUẬN**

Nghiên cứu giá trị của các chỉ số APRI, AAR, FIB-4, Lok, PAP trong dự báo GTMTQ ở 108 BN xơ gan, chúng tôi nhận thấy:

- Chỉ số PAP có giá trị tốt nhất trong dự báo GTMTQ ở BN xơ gan với AUC = 0,75, tiếp theo là chỉ số Lok và FIB-4 với AUC lần lượt là 0,68 và 0,64, các chỉ số khác (APRI, AAR) ít hoặc không có giá trị dự báo (AUC < 0,6).

- Tại điểm cắt 0,285, chỉ số PAP dự báo GTMTQ có độ nhạy 72,8%; độ đặc hiệu 77,8%; giá trị tiên đoán dương 90,8%; giá trị tiên đoán âm 48,8%.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Hà Vũ, Bùi Hữu Hoàng. Giá trị của các chỉ số APRI và FIB-4 trong tiên đoán mức độ giãn tĩnh mạch thực quản ở BN xơ gan. Y học TP. Hồ Chí Minh 2015; 19 (Phụ bản của Số 1): 97-102.
2. Nguyễn Hải Ghi, Dương Quang Huy, Đặng Thanh Phong. Nghiên cứu giá trị của chỉ số FORNS trong dự đoán giãn tĩnh mạch thực quản ở BN xơ gan. Tạp chí Y Dược học Quân sự 2018; 3:74-78.
3. Angeli P., Villanueva C. Francoz C. et al. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018; 69:406-460.
4. Baveno V.I. Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno

VI consensus workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743-752.

5. Deng H., Qi X., Peng Y. et al. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, and King Scores for diagnosis of esophageal varices in liver cirrhosis: A retrospective study. *Med Sci Monit* 2015; 21:3961-3977.

6. Zhang F., Liu T., Gao P. et al. Predictive value of a noninvasive serological hepatic fibrosis scoring system in cirrhosis combined with esophageal varices. *Canadian Journal*

of Gastroenterology and Hepatology 2018; ID 7671508.

7. Kraja B., Mone I., Akshija I. et al. Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients. *World J Gastroenterol* 2017; 23(26):4806-4814.

8. Farid K., Omran M.M., Farag R.E. et al. Development and evaluation of a novel score for prediction of large oesophageal varices in patients with hepatitis C virus - induced liver cirrhosis. *British Journal of Biomedical Science* 2017; 74(3):138-143.