

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG SỚM NGUY CƠ TỬ VONG DO SUY GAN CẤP TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI TRUNG ƯƠNG (2018-2019)

Nguyễn Ngọc Phúc^{1,2}, Nguyễn Văn Kính^{1,2}, Mai Đình Cửu¹,
Nguyễn Văn Tuấn¹, Đới Ngọc Anh¹, Phạm Diệu Trang¹,
Nguyễn Quang Huy¹, Đồng Vũ Kiên¹.

Mục tiêu: mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm ACLF để giúp chẩn đoán sớm và các yếu tố tiên lượng sớm nguy cơ tử vong để giúp các bác sĩ lâm sàng sớm có cân nhắc tư vấn ghép gan cho bệnh nhân và gia đình. **Đối tượng và phương pháp:** gồm 95 bệnh nhân viêm gan B mạn được chẩn đoán ACLF điều trị Khoa Viêm gan từ 1/2018 đến 6/2020. **Kết quả:** triệu chứng lâm sàng diễn biến cấp tính, 100% bệnh nhân xuất hiện vàng da, có những bệnh nhân tiến triển nhanh có xuất hiện hội chứng não gan hoặc nôn máu sớm. Các yếu tố cận lâm sàng có giá trị tiên lượng tử vong nhanh, hữu ích trên lâm sàng như tỉ lệ PT(%) giảm dưới 40%, nồng độ Bilirubin > 300 μ mol/l có thể giúp các nhà lâm sàng đưa ra nhận định sớm về đáp ứng thất bại điều trị nội khoa và đưa ra phương án ghép gan tư vấn cho bệnh nhân và người nhà bệnh nhân. Thang điểm MELD có giá trị hữu ích trong chẩn đoán tiên lượng nguy cơ tử vong trên lâm sàng.

Từ khóa: suy gan trên nền viêm gan mạn, viêm gan B mạn.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm gan B mạn (VGBM) hiện đang là vấn đề sức khỏe trên toàn cầu với khoảng 250 triệu người có VGBM, tỉ lệ tiến triển xơ gan, suy gan hoặc ung thư gan chiếm khoảng 15 - 45% và có hàng triệu người mỗi năm tử vong do các biến chứng liên quan tới viêm gan B^[1]. Bên cạnh các biến chứng của bệnh VGBM như xơ gan, ung thư tế bào gan nguyên phát thì sự xuất hiện tình trạng suy gan cấp trên tổn thương gan mạn tính ACLF (Acute - on Chronic Liver Failure) gây ra do viêm gan B cũng là một biến chứng nặng, tiến triển tử vong nhanh chóng và cần can thiệp sớm. Trong các trường hợp nặng nếu không được can thiệp ghép gan sớm tỉ lệ tử vong trong thời gian ngắn (28 ngày) là 30 - 40%^[2].

Định nghĩa về suy gan cấp trên nền bệnh gan mạn tính (ACLF) hiện vẫn chưa thống nhất giữa các khu vực châu Á - Thái Bình Dương so với châu Âu và Hoa Kỳ. Trong khi Hiệp hội gan mật châu Á-Thái Bình Dương (APASL) năm 2014 định nghĩa ACLF là "tình trạng tổn thương gan cấp tính dẫn đến vàng da (Bilirubin \geq 85 μ mol/L) và rối loạn đông máu (INR \geq 1,5 hoặc PT < 40%) tiến triển trong 4 tuần cổ chướng và, hoặc bệnh não gan với bệnh nhân đã được chẩn đoán, chưa từng được chẩn đoán bệnh gan trước đó, xơ gan, tỉ lệ tử vong cao sau 28 ngày", định nghĩa này nhấn mạnh mức độ rối loạn chức năng gan tiến triển nhanh trong 4 tuần.

Khoa Viêm gan Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương hiện là tuyến cuối trong tiếp nhận chẩn đoán và điều trị các trường hợp suy gan nặng trên bệnh nhân viêm gan B, việc chẩn đoán nhanh tình trạng ACLF cũng như đưa ra chỉ định ghép gan sớm trên nhóm bệnh nhân này là hết sức quan trọng, nếu để tình trạng suy gan quá nặng, gia tăng số tạng suy (hội chứng gan thận, suy tuần hoàn, suy hô hấp, hôn mê) sẽ làm giảm khả năng thành công của việc ghép gan, tăng tỉ lệ tử vong. Vì vậy chúng tôi tiến

⁽¹⁾Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. ⁽²⁾Trường Đại học Y Hà Nội.
Ngày nhận bài: 14/10/2020.
Ngày phân biện xong: 15/12/2020.
Ngày duyệt đăng: 03/02/2021.
Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Nguyễn Ngọc phúc. Trường Đại học Y Hà Nội, Khoa Viêm gan, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.
Điện thoại: 0903263974.
E-mail: nguyennngocphuc11021968@gmail.com

hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm ACLF để giúp chẩn đoán sớm và các yếu tố tiên lượng sớm nguy cơ tử vong để giúp các bác sĩ lâm sàng sớm có can thiệp tư vấn ghép gan cho bệnh nhân và gia đình.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: gồm 95 bệnh nhân viêm gan B mạn được chẩn đoán ACLF điều trị khoa Viêm gan từ 01/2018 đến 6/2020.

Tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu: tiêu chuẩn chẩn đoán ACLF (theo Hiệp hội Gan mật châu Á - Thái Bình Dương): Vàng da: Billirubin ($> 85\mu\text{mol/L}$) và rối loạn đông máu (INR $> 1,5$ hoặc PT $< 40\%$), bệnh tiến triển cấp tính xuất hiện cổ chướng và hoặc bệnh não gan tiến triển trong vòng 4 tuần^[7].

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan B mạn (theo phác đồ của Bộ Y tế 2019):

HBsAg (+) > 6 tháng, Và, hoặc bằng chứng tổn thương gan mạn tính (HBcIgG dương tính hoặc xơ hóa gan).

Tiêu chuẩn loại trừ: các bệnh án của bệnh nhân không đủ thông tin nghiên cứu.

Bệnh nhân đồng nhiễm HCV, HIV. Phụ nữ đang mang thai và cho con bú, trẻ em < 18 tuổi. Các trường hợp có suy gan, suy thận, suy tim, ung thư tế bào gan nguyên phát có từ trước.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: địa điểm nghiên cứu: khoa, phòng Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. Thời gian nghiên cứu: tháng 01/2018 đến 6/2020.

Phương pháp: nghiên cứu mô tả, thiết kế nghiên cứu cắt ngang.

Cách thức thu thập thông tin: thu thập các hồ sơ bệnh án vào khoa trong giai đoạn từ tháng 01/2018 đến tháng 6/2020 đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, ghi thông tin thu thập được vào bệnh án mẫu.

Phân tích và xử lý số liệu: số liệu thu thập được tổng hợp, phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0.

KẾT QUẢ

Từ tháng 01/2018 đến tháng 6/2020 tại Khoa Viêm gan Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, chúng tôi thu thập được 95 bệnh nhân được chẩn đoán ACLF có viêm gan B mạn.

Đặc điểm chung của bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu

Tuổi	n	%
≤ 40	17	17,9
41 - 50	20	21,1
51 - 60	28	29,8
61 - 70	22	23,2
> 70	8	8,4
Tổng	95	100,0
Tuổi trung bình: $53,37 \pm 12,21$ (23 - 80)		

Nhận xét: tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm nghiên cứu là: $53,37 \pm 12,21$; bệnh nhân cao tuổi nhất là 80 tuổi, thấp nhất là 23 tuổi. Nhóm bệnh nhân > 40 tuổi chiếm đa số 80,3 % trong đó phân bố các nhóm tuổi từ 41 - 50 tuổi, 51 - 60 tuổi, 61 - 70 tuổi chiếm tỷ lệ gần bằng nhau lần lượt là 21,1%, 29,5%, 23,2 %.

Bảng 2. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu

Giới	Nam	Nữ	Tổng
n	76	19	95
%	80,0	20,0	100,0
Tỷ lệ: Nam/Nữ = 4/1			

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân nam/nữ = 4/1.

Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	n	%
Mệt mỏi	95	100,0
Vàng da	95	100,0
Cổ chướng	46	48,4
Chán ăn	76	80,0
Sốt	22	23,2
Nôn máu	3	3,2
Biểu hiện hội chứng não gan	18	18,9
Gan to	29	30,5
Lách to	63	66,3

Nhận xét: số bệnh nhân có biểu hiện hội chứng não gan chiếm 18,9% và có 3 bệnh nhân có nôn máu tại thời điểm nhập viện chiếm 3,2%. 100% bệnh nhân đều có biểu hiện mệt mỏi, vàng da. Số bệnh nhân có sốt tại thời điểm nhập viện là 22 bệnh nhân chiếm 23,2%.

Có đến 48,4% các trường hợp có cổ trướng và 66,3% có lách to, 30,5% có gan to.

Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 4. Đặc điểm cận lâm sàng

Xét nghiệm		n (%)	$\bar{X} \pm SD$	Min - Max	p
Albumin(g/l) (N = 95)	≤ 35	79 (83,2)	30,27 ± 5,85	17,3 - 47	< 0,0001
	> 35	16 (16,8)			
AST (U/L) (N = 95)	≤ 80	7 (7,4)	705,74 ± 985,37	43 - 4176	< 0,0001
	> 80	88 (92,6)			
ALT (U/L) (N = 95)	≤ 80	27 (28,4)	701,99 ± 971,81	20 - 3642	< 0,0001
	> 80	68 (71,6)			
GGT (U/L) (N = 954)	≤ 50	28 (29,8)	92,28 ± 64,9	10 - 325	< 0,0001
	> 50	66 (70,2)			
Bilirubin (μmol/l) (N = 95)	≤ 200	10 (10,5)	363,16 ± 143,62	8,7 - 882	
	200 - 400	51 (53,7)			
	> 400	34 (35,8)			
Ccre (ml/ph)	≤ 90	74 (77,9)		14,3 - 175,4	< 0,0001
	> 90	21 (22,1)			
NH3 (μg/dl) (N = 64)	≤ 55	24 (37,5)	74,53 ± 39,42	12 - 170	0,046
	> 55	40 (62,5)			
HBV - DNA (UI/ml) N = 86	≤ 200 000	34 (39,5)	200452748,1 ± 1087000000	238 - 9890000000	0,052
	> 200 000	52 (60,5)			
PT (%) (N = 95)			27,83 ± 7,69	10 - 40	
INR (N = 95)			2,78 ± 1,00	1,52 - 7,33	
HBeAg (N = 95)	Âm tính		68 (71,6)		< 0,0001
	Dương tính		27 (28,4)		

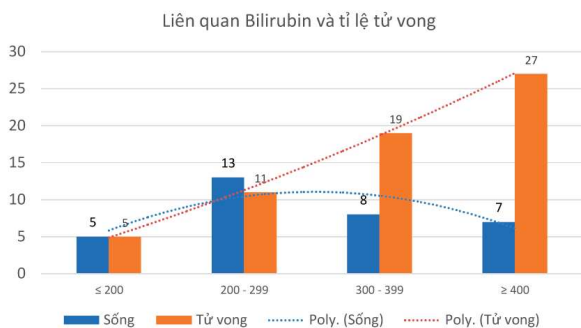
Nhận xét: 92,6% bệnh nhân có AST vượt ngưỡng gấp đôi giá trị bình thường. Nồng độ AST trung bình là: 705,74 ± 985,37, nồng độ AST cao nhất là 4176UI/L, thấp nhất là 43UI/L. ALT huyết thanh có 68% bệnh nhân vượt ngưỡng gấp đôi giá trị bình thường. Nồng độ trung bình là: 701,99 ± 971,81, nồng độ thấp nhất là 20UI/L và cao nhất là 3642UI/L. GGT huyết thanh có 70,2% bệnh nhân vượt giá trị bình thường. Nồng độ trung bình là: 92,28 ± 64,9. Nồng độ cao nhất là 325UI/L, thấp nhất là 10UI/L. 83,2 % bệnh nhân có nồng độ Albumin dưới 35g/l. Nồng độ trung bình là 30,27 ± 5,85, nồng độ cao nhất là 47g/l và thấp nhất là 17,3g/l. 35,8% bệnh nhân có nồng độ Bilirubin tăng trên 400μmol/l, 51% bệnh nhân có nồng độ Bilirubin tăng từ 200 đến 400μmol/l giá trị cao nhất là 882μmol/l và thấp nhất là 88,7μmol/l. 62,5% bệnh nhân có nồng độ NH3 cao hơn giá trị bình thường. NH3 cao nhất là 170μg/dl. PT thấp nhất là 10%, nồng độ trung bình là 27,83 ± 7,69. INR dao động 2,78 ± 1,00, cao nhất là 7,33. 68 bệnh nhân chiếm 71,6% có HbeAg(+). Nồng độ HBV - DNA trong máu khá cao trung bình 200452748,1 ± 1087000000UI/ml.

Các yếu tố tiên lượng sớm tỷ lệ tử vong

Bảng 5. Liên quan tuổi, giới, PT, Bilirubin với tỷ lệ tử vong

		Sống		Tử vong		P
		n	%	n	%	
Giới	Nam	24	31,6	52	68,4	0,087
	Nữ	10	52,6	9	47,4	
Tuổi	≤ 40	10	58,8	7	41,2	0,029
	> 40	24	30,8	54	69,2	
PT < 20%		2	12,5	14	87,5	< 0,001
PT 20 - 30%		9	21,4	33	78,6	
PT 30 - 40%		23	62,2	14	37,8	
Bilirubin < 300		18	52,9	16	47,1	0,009
Bilirubin ≥ 300		16	26,2	45	73,8	

Nhận xét: nhóm tuổi trên 40 có tỷ lệ tử vong cao hơn, trong đó giới tính không liên quan tới tỷ lệ tử vong. Nhóm bệnh nhân có tỷ lệ PT càng thấp tỷ lệ tử vong càng tăng. Nồng độ Bilirubin cao trên 300 μmol/l có tỷ lệ tử vong cao hơn.

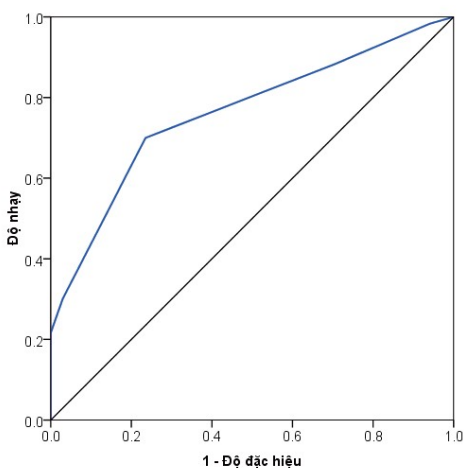


Biểu đồ 1. Liên quan giữa Bilirubin và tỉ lệ tử vong

Nhận xét: chỉ số Bilirubin cao trên 300 có tỉ lệ tử vong cao hơn và xu hướng Bilirubin tăng cùng tới gia tăng tỉ lệ tử vong trên bệnh nhân.

Bảng 6. Thang điểm MELD và tỷ lệ tử vong

Thang điểm	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	GTDB(+)	GTDB(-)	Tỷ lệ chính xác
MELD	28,5	83,6	70,6	83,6	70,6	78,9
MELD-Na	31,5	78,7	76,5	85,7	66,7	77,9



MELD1	Tử vong		Sống		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
≥ 28,5	51	83,6	10	16,4	12,24	4,495 - 33,333	< 0,001
< 28,5	10	29,4	24	70,6			

Nhận xét: diện tích dưới đường cong của giá trị MELD Na trong tiên lượng tử vong đạt giá trị diện tích (AUC) = 0,761; p < 0,001.

KẾT LUẬN

- Tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm nghiên cứu là: $53,37 \pm 12,21$. Nhóm bệnh nhân > 40 tuổi chiếm đa số 80,3%. Những bệnh nhân lớn tuổi hơn có tiên lượng tử vong cao hơn. Tỷ lệ nam giới chiếm chủ yếu với tỷ lệ nam/nữ = 4/1. Tuy nhiên không có sự khác biệt về giới tính trong tiên lượng nguy cơ tử vong.

- Triệu chứng lâm sàng diễn biến cấp tính, 100% bệnh nhân xuất hiện vàng da, có những bệnh nhân tiến triển nhanh có xuất hiện hội chứng não gan hoặc nôn máu sớm.

- Giá trị enzyme AST, ALT đều tăng cao gấp nhiều lần ngưỡng bình thường. Các bệnh nhân đều có chỉ số Bilirubin tăng và chỉ số PT % giảm (hoặc PT - INR tăng) theo thời gian diễn biến bệnh.

- Về đặc điểm vi rút học, bệnh nhân HBeAg âm tính chiếm đa số 71,6% và nồng độ HBV - DNA trong máu có ngưỡng cao trên 200.000UI/ml chiếm 60,5%.

- Các yếu tố cận lâm sàng có giá trị tiên lượng tử vong nhanh, hữu ích trên lâm sàng như tỉ lệ PT (%) giảm dưới 40%, nồng độ Bilirubin > 300μmol/l có thể giúp các nhà lâm sàng đưa ra nhận định sớm về đáp ứng thất bại điều trị nội khoa và đưa ra phương án ghép gan tư vấn cho bệnh nhân và người nhà bệnh nhân.

- Thang điểm MELD tuy không phải là thang điểm toàn diện nhất nhưng vẫn rất có giá trị hữu ích trong chẩn đoán tiên lượng nguy cơ tử vong trên lâm sàng.

KHUYẾN NGHỊ

- Cần chẩn đoán sớm hội chứng ACLF trên lâm sàng để tiên lượng cũng như có hướng tư vấn ghép gan cho bệnh nhân.

- Cần có thêm các nghiên cứu về hội chứng ACLF. Đặc biệt, tập trung vào các yếu tố giúp tiên lượng tình trạng bệnh và đánh giá thời điểm thích hợp để can thiệp ghép gan cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Organization, W.H., *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2015.
2. Hsu, H.Y. and M.H. Chang, *Hepatitis B Virus Infection and the Progress toward its Elimination*. J Pediatr, 2019. 205: p. 12-20.
3. Terrault, N.A., et al., *AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B*. Hepatology, 2016. 63(1): p. 261-83.
4. Bui, T.T.T., et al., *Molecular characterization of hepatitis B virus in Vietnam*. BMC Infect Dis, 2017. 17(1): p. 601.
5. Polson, J., W.M. Lee, and D. American Association for the Study of Liver, *AASLD position paper: the management of acute liver failure*. Hepatology, 2005. 41(5): p. 1179-97.
6. Jalan, R., et al., *Acute-on chronic liver failure*. J Hepatol, 2012. 57(6): p. 1336-48.
7. Sarin, S.K., et al., *Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014*. Hepatol Int, 2014. 8(4): p. 453-71.
8. Zhang, J., et al., *[Survival analysis on liver failure patients treated with an artificial liver support system]*. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2006. 14(9): p. 647-51.
9. Perdigoto, D.N., P. Figueiredo, and L. Tome, *The Role of the CLIF-C OF and the 2016 MELD in Prognosis of Cirrhosis with and without Acute-on-Chronic Liver Failure*. Ann Hepatol, 2018. 18(1): p. 48-57.
10. Jalan, R. and R. Williams, *Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options*. Blood Purif, 2002. 20(3): p. 252-61.

STUDY ON CLINICAL, SUBCLINICAL CHARACTERISTICS AND FACTORS TO MEASURE EARLY RISK OF MORTALITY OF THE ACUTE-ON CHRONIC LIVER FAILURE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B VIRUS

Summary

Objective: to describe the clinical, subclinical characteristics of the ACLF patients to facilitate early diagnosis and consider early to transplant. *Objects and methods:* 95 hepatitis B patients diagnosed with ACLF for hepatitis treatment from 1/2018 to 6/2020. *Results and conclusions:* Clinical symptoms were acute, 100% of patients appeared jaundice, some patients with rapid progression of

early or early liver syndrome. Subclinical factors with clinically useful, rapid mortality prognostic values such as a drop of PT (%) below 40%, a bilirubin > 300 μ mol/l can help clinicians suggest early the medical treatment failure and decide to intervene in liver transplantation at the right time. The MELD score is of useful value in clinical mortality prognosis.

Key words: Acute on chronic liver failure (ACLF), chronic hepatitis B.