Nghiên cứu giá trị của chỉ số PAP trong dự báo giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan

The value of PAP index for prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis

Lê Đức Thịnh, Nguyễn Đình Việt, Dương Quang Huy *Học viện Quân y*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định giá trị của chỉ số PAP trong dự đoán giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan. *Đối tượng và phương pháp*: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 108 bệnh nhân xơ gan tại Khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103. Tính chỉ số PAP theo công thức được đề xuất bởi Farid K và cộng sự (2017). *Kết quả*: Tỷ lệ giãn tĩnh mạch thực quản 75,0%. Tại giá trị cắt 0,285, chỉ số PAP dự đoán giãn tĩnh mạch thực quản có độ nhạy: 72,8%, độ đặc hiệu: 77,8%, giá trị tiên đoán dương: 90,8%, giá trị tiên đoán âm tính: 48,8%. PAP là chỉ số có giá trị tiên lượng giãn tĩnh mạch thực quản cao với diện tích dưới đường cong (AUC) 0,77. *Kết luận*: Chỉ số PAP là thông số không xâm lấn hữu ích trong dự đoán giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan.

Từ khóa: Chỉ số PAP, giãn tĩnh mạch thực quản, xơ gan.

Summary

Objective: To evaluate PAP Index in prediction of esophageal varices (EV) in cirrhotic patients. *Subject and method*: A prospective, cross-sectional descriptive study carried out on 108 patients with cirrhosis at Digestive Department of 103 Military Hospital. The PAP index was calculated by using Farid's proposed formula. *Result:* Prevalence of EV was 75.0%. At the cut-off value of 0.285, 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. PAP index predicted hight oesophageal varices with AUC of 0.77. *Conclusion:* The PAP score was the useful non-invasive measures in prediction of the presence of EV in cirrhotic patients.

Keywords: PAP index, esophageal varices, cirrhosis.

1. Đặt vấn đề

Xơ gan là một bệnh lý hay gặp ở Việt Nam và trên thế giới. Dù do nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra nhưng biến đổi mô bệnh học đều là xuất hiện các dải xơ và cục tân tạo. Chính dải xơ và cục tân tạo góp phần tạo ra hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa (TALTMC), giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ) và từ đó có thể gây ra xuất huyết tiêu hóa (XHTH) cấp do vỡ các búi giãn - một trong những biến chứng nặng nề nhất của xơ gan với tỷ lệ tử vong 10 - 20% trong 6 tuần [4]. Chính vì vậy, Hội nghị đồng thuận Baveno VI khuyến cáo tất cả các bệnh nhân xơ

Ngày nhận bài: 24/3/2020, ngày chấp nhận đăng: 2/4/2020

Người phản hồi: Lê Đức Thịnh,

Email: leducthinh31@gmail.com - Học viện Quân y

gan nên được chỉ định nội soi thực quản dạ dày để phát hiện giãn TMTQ và chỉ định điều trị dự phòng vỡ cho bệnh nhân có giãn TMTQ độ II, III [4]. Tuy nhiên một số trường hợp chống chỉ định nội soi, do vậy nhiều chỉ số không xâm lấn có thể dự báo giãn TMTQ đã được nghiên cứu thay thế nội soi 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, FIB-4, FI…), tuy nhiên giá trị của các chỉ số này chưa thực sự cao và ít được ứng dụng trên lâm sàng [2], [5], [7].

Năm 2017, trên cơ sở nghiên cứu 277 bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan C, Farid K và cộng sự đã đề xuất một chỉ số mới được tính toán dựa trên 3 thông số là số lượng tiểu cầu (Platelet), AFP huyết thanh và thời gian prothrombine (gọi là chỉ số PAP) với diện tích dưới đường cong (AUC), độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp) trong dự đoán GTMTQ cao hơn so với nhiều chỉ số khác như APRI, FIB-4, Lok, Fibro-Alpha… [6].

Hiện nay, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu đánh giá giá trị của chỉ số PAP trong dự báo GTMTQ ở bệnh nhân xơ gan. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Đánh giá giá trị của chỉ số PAP trong dự đoán giãn TMTQ ở bệnh nhân xơ gan.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 108 bệnh nhân xơ gan được điều trị tại Khoa Nội Tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 8 năm 2017 đến tháng 12 năm 2019.

Chẩn đoán xơ gan khi lâm sàng và xét nghiệm có đủ các hội chứng: Suy chức năng gan, TALTMC và thay đổi hình thái gan. Nếu bệnh nhân không đủ các hội chứng trên sẽ chẩn đoán xơ gan dựa trên kết quả Fibroscan với độ xơ hóa gan F4.

Không đưa vào nghiên cứu các bệnh nhân đang xuất huyết tiêu hóa hoặc đã nội soi can thiệp thắt TMTQ, bệnh nhân đang dùng thuốc dự phòng XHTH do vỡ giãn TMTQ, ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh nhân từ chối hoặc có chống chỉ định nội soi, bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa, giảm tiểu cầu không do xơ gan...

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Tất cả các bệnh nhân 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).

Xét nghiệm tổng phân tích máu (trong đó có số lượng tiểu cầu) bằng máy phân tích huyết học tự động XT - 4000i (Sysmex, Nhật Bản) và 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; định lượng AFP huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch gắn men (ELISA) trên máy Architect (Abbott, Mỹ) tại Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Quân y 103. Chuyển đổi đơn vị AFP (ng/mL) = 1,21 × AFP (UI/mL).

Tiến hành nội soi thực quản dạ dày xác định tình trạng GTMTQ (thực hiện bởi các bác sỹ chuyên khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103). Phân độ GTMTQ theo Hội Tăng áp lực Tĩnh mạch cửa Nhật Bản sửa đổi lần 3 năm 2010.

Tính chỉ số PAP theo đề xuất của Farid K và cộng sự (2017) [6]:

$$PAP = 0{,}038 + INR \times 0{,}383 + AFP\ (IU/mL)^{-1} \times 0{,}002 - TC\ (G/L)^{-1} \times 0{,}003$$

Trong đó:

TC: Số lượng tiểu cầu (G/L).

AFP: Giá trị AFP huyết thanh (UI/mL) bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu.

INR: Chỉ số bình thường hóa quốc tế (International normalized ratio).

2.3. Xử lý số liệu

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 = độ nhạy + độ đặc hiệu - 1). Với điểm cắt tìm được, sử dụng bảng 2 × 2 để xác định lại độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị tiên đoán dương (PPV) và giá trị tiên đoán âm (NPV).

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Chỉ tiêu		$\overline{X}$ ± SD hoặc n (%)
Tuổi trung bình		54,7 ± 10,8
Giới	Nam	94 (87,0)
	Nữ	14 (13,0)
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)

108 bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi trung bình 54,7 ± 10,8 tuổi, nam chiếm 87,0%, nữ chiếm 11,6%. Mức độ xơ gan chủ yếu ở mức Child-Pugh B và C (75,9%). 75,0% bệnh nhân có GTMTQ ở các mức độ khác nhau.

Bảng 2. So sánh một số thông số cận lâm sàng và chỉ số PAP ở nhóm xơ gan có và không GTMTQ

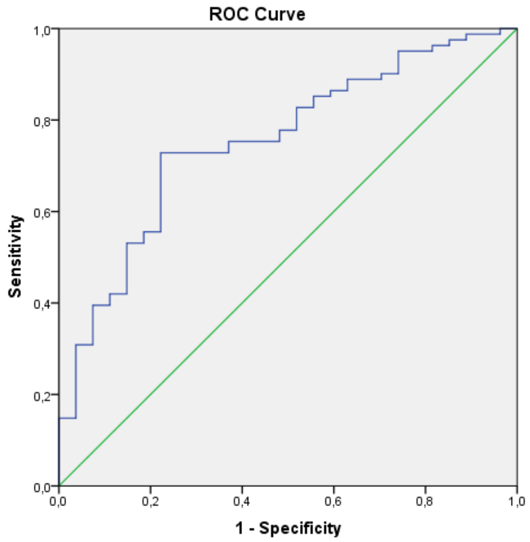
Thông số	Có GTMTQ (n = 81)	Không GTMTQ (n = 27)	p
Tiểu cầu (G/L)	94,6 ± 41,5	143,1 ± 52,3	<0,0001
INR	1,6 ± 0,6	1,4 ± 0,3	0,11
AFP (UI/mL)	9,6 ± 14,9 6,1 (3,4 - 10,1)	16,7 ± 26,3 6,8 (4,8 - 14,2)	0,28* 0,65[a]
Chỉ số PAP	0,4 ± 0,3	0,2 ± 0,2	<0,0001

Số lượng tiểu cầu giảm thấp có ý nghĩa ở nhóm xơ gan có GTMTQ so với nhóm xơ gan không có GTMTQ, trong khi không khác biệt về nồng độ AFP huyết thanh và INR. Chỉ số PAP ở nhóm xơ gan có GTMTQ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không GTMTQ (p<0,0001).

Bảng 3. Giá trị dự đoán GTMTQ của một số chỉ số

Chỉ số	Điểm cắt	AUC (95%CI)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	p
Tiểu cầu (G/L)	-	0,23	-	-	-	-	<0,0001
INR	1,645	0,60	33,3	88,9	90,0	30,8	0,109
AFP (UI/mL)	-	0,43	-	-	-	-	-
Chỉ số PAP	0,285	0,75 (0,65-0,86)	72,8	77,8	90,8	48,8	<0,0001

Tại điểm cắt 0,285, chỉ số PAP có giá trị dự báo GTMTQ với độ nhạy 72,8%, độ đặc hiệu 77,8% và AUC là 0,75, p<0,0001.

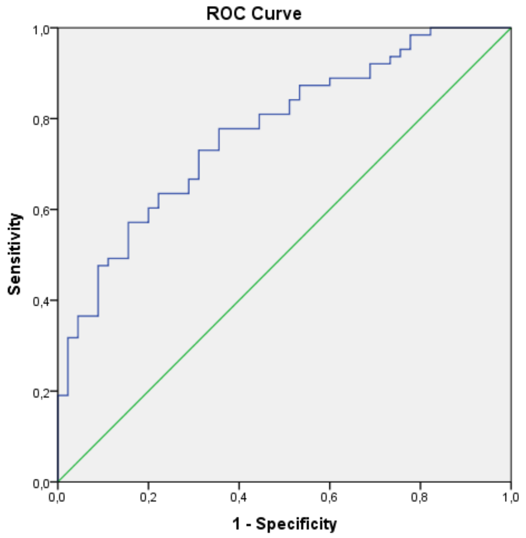


Biểu đồ 1. Diện tích dưới đường cong ROC xác định giá trị của chỉ số PAP trong dự đoán xuất hiện giãn TMTQ

Bảng 4. Liên quan giữa giãn TMTQ độ II-III với chỉ số PAP tại điểm cắt PAP = 0,285

Chỉ tiêu		**Độ GTMTQ**		**p**
		Giãn độ 0 - I	**Giãn độ II - III**	
Chỉ số PAP	≥ 0,285	16 (24,6)	49 (75,4)	<0,0001
	< 0,285	29 (67,4)	14 (32,6)	
OR = 6,34, 95%CI = 2,71 - 14,87				

Bệnh nhân có chỉ số PAP ≥ 0,285 có nguy cơ giãn TMTQ lớn độ II-III cao hơn 6,34 lần so với bệnh nhân có chỉ số PAP < 0,285, p<0,0001.



Biểu đồ 2. Diện tích dưới đường cong ROC xác định giá trị của

chỉ số PAP trong dự đoán giãn TMTQ độ II, III (AUC 0,77)

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Chúng tôi nghiên cứu trên 108 bệnh nhân xơ gan do nhiều nguyên nhân khác nhau với tuổi trung bình 54,7 ± 10,8 tuổi; 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 nghiên cứu 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 được nhập viện điều trị ở giai đoạn bệnh nặng, đã có biến chứng [1], [5], [7].

4.2. Chỉ số PAP ở nhóm bệnh nhân xơ gan có và không GTMTQ

Chúng tôi so sánh giá trị một số thông số như số lượng tiểu cầu, nồng độ AFP huyết thanh, INR (là những thông số giúp tính chỉ số PAP) và chỉ số PAP giữa nhóm xơ gan không và có giãn TMTQ. Kết quả có khác biệt có ý nghĩa thống kê số lượng tiểu cầu (143,1 ± 52,3 so với 94,6 ± 41,5G/L) và chỉ số PAP (0,2 ± 0,2 so với 0,4 ± 0,3) giữa nhóm không và có giãn TMTQ, p<0,0001 chứng tỏ đây có thể là các thông số hữu ích cho tiên lượng giãn TMTQ ở bệnh nhân xơ gan. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh giảm tiểu cầu ở bệnh nhân xơ gan là một triệu chứng thường gặp liên quan đến tình trạng suy gan (giảm thrombopoietin) và TALTMC (lách to, cường lách) [3].

4.3. Giá trị của chỉ số PAP dự đoán sự xuất hiện GTMTQ ở bệnh nhân xơ gan

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số PAP có giá trị tiên đoán sự hiện diện GTMTQ với AUC 0,75, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 72,8% và 77,8%, giá trị tiên đoán dương 90,8%, giá trị tiên đoán âm 48,8%. Nghiên cứu của Deng H và cộng sự (2015) đánh giá giá trị dự báo GTMTQ của một loạt các chỉ số như APRI, AAR, FIB-4, FI, King score ghi nhận các chỉ số này chỉ có giá trị vừa phải trong tiên lượng GTMTQ với AUC thấp (0,539 - 0,612), vì vậy tác giả kết luận chưa có chỉ số nào có thể thay thế nội soi trong chẩn đoán GTMTQ [5]. Tương tự kết quả nghiên cứu các chỉ số FIB-4, FI, King score, APRI trên 139 bệnh nhân xơ gan của Kraja B và cộng sự (2017) thì duy nhất chỉ số FIB-4 có ý nghĩa trong dự báo GTMTQ (p=0,011) nhưng AUC chỉ là 0,66 [7]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số PAP (AUC 0,75) có thể là một chỉ số tiềm năng trong dự báo GTMTQ ở bệnh nhân xơ gan.

4.4. Giá trị của chỉ số PAP dự đoán GTMTQ lớn cần điều trị

Ý nghĩa quan trọng của việc tầm soát giãn TMTQ ở bệnh nhân xơ gan là để chỉ định điều trị dự phòng, ngăn chặn nguy cơ XHTH và tử vong. Hội nghị đồng thuận quốc tế Baveno VI (2015) [4] cũng như Hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL) [3] đều khuyến cáo điều tri dự phòng điều trị ngay cho các bệnh nhân xơ gan giãn TMTQ lớn độ II, III. Do đó nhiều nghiên cứu cũng tập trung vào xác định giá trị của các chỉ số không xâm lấn dự báo giãn TMTQ lớn cần điều trị dự phòng như nghiên cứu của Zhang F và cộng sự (2018) để xuất tham khảo chỉ số APRI trong tiên lượng giãn TMTQ lớn ở bệnh nhân xơ gan với AUC 0,729, độ nhạy 93,9%, độ đặc hiệu 60%, trong khi các chỉ số còn lại như AAR, S index, FIB-4 ít ý nghĩa [8].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chỉ số PAP có giá trị tốt trong dự đoán giãn TMTQ độ II, III với AUC 0,77 (Biểu đồ 2). Bệnh nhân có chỉ số PAP ≥ 0,285 có nguy cơ giãn TMTQ độ II-III cao hơn 6,34 lần so với bệnh nhân có chỉ số PAP < 0,285, p<0,001. Nghiên cứu của Farid K và cộng sự (2017) cũng ghi nhận PAP là chỉ số có giá trị tiên đoán giãn TMTQ lớn rất tốt với AUC 0,85, cao hơn so với các chỉ số khác như APRI (AUC 0,63), FIB-4 (AUC 0,70), Fibro-Alpha (AUC 0,72), Lok (AUC 0,72) [6].

5. Kết luận

Nghiên cứu giá trị của chỉ số PAP trong dự báo giãn TMTQ ở 108 bệnh nhân xơ gan, chúng tôi nhận thấy:

Tỷ lệ GTMTQ ở bệnh nhân xơ gan là 75,0%.

Chỉ số PAP có giá trị dự báo giãn TMTQ: Tại giá trị cắt 0,285, chỉ số PAP dự đoán giãn TMTQ có độ nhạy 72,8%, độ đặc hiệu 77,8%, giá trị tiên đoán dương 90,8%, giá trị tiên đoán âm 48,8%, AUC 0,75.

PAP tiên lượng giãn TMTQ độ II, III với AUC 0,77. Bệnh nhân có chỉ số PAP ≥ 0,285 có nguy cơ giãn TMTQ độ II-III cao hơn 6,34 lần so với bệnh nhân có chỉ số PAP < 0,285.

Tài liệu tham khảo

1. Trần Phạm Chí (2014) *Nghiên cứu hiệu quả thắt giãn tĩnh mạch thực quản kết hợp propranolol trong dự phòng xuất huyết tái phát và tác động lên bệnh dạ dày tăng áp cửa do xơ gan.* Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y dược Huế.
2. Trần Thị Khánh Tường, Hoàng Trọng Thảng (2012) *Các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập.* Tạp chí Gan mật Việt Nam, 12; tr. 186-192.
3. Angeli P, Villanueva C, Francoz C et al (2018) *EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis.* J Hepatol 69: 406-460.
4. Baveno VI Faculty (2015) *Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI consensus workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension.* J Hepatol 63: 743-752.
5. Deng H, Qi X, Peng Y et al (2015) *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 21: 3961-3977.
6. Farid K, Omran MM, Farag RE et al (2017) *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 74(3): 138-143.
7. Kraja B, Mone I, Akshija I et al (2017) *Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients.* World J Gastroenterol 23(26): 4806-4814.
8. Zhang F, Liu T, Gao P et al (2018) *Predictive value of a noninvasive serological hepatic fibrosis scoring system in cirrhosis combined with oesophageal varices.* Can J Gastroenterol Hepatol. 2018: 7671508.