

Mô hình không xâm lấn trong tiên đoán giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan

Non-invasive prediction models for esophageal varices in cirrhotic patients

Nguyễn Đình Thắng^{1,2}, Hồ Tấn Phát²,
Lâm Tú Hương¹ và Võ Duy Thông^{1,3,*}

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh,
²Bệnh viện Chợ Rẫy,
³Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: (1) Mô tả những đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan; (2) Xác định mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với giãn TMTQ ở bệnh nhân xơ gan; (3) Xây dựng mô hình tiên đoán giãn TMTQ ở bệnh nhân xơ gan. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả. 100 bệnh nhân xơ gan (XG) được thu thập từ tháng 11/2022 đến tháng 06/2023 tại Phòng khám Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy. **Kết quả:** Nghiên cứu bao gồm 100 bệnh nhân trong đó có 62 nam và 38 nữ, từ 28 đến 87 tuổi, trung bình $56,11 \pm 11,22$ tuổi. Xơ gan do viêm gan vi rút B, C và rượu chiếm tỉ lệ cao, đến 79%. Tỉ lệ giãn tĩnh mạch thực quản (TMTQ) là 46%. Có sự khác biệt về hemoglobin, số lượng tiểu cầu, AST, bilirubin toàn phần, INR và albumin giữa nhóm có và không giãn TMTQ ($p < 0,05$). Mô hình tiên đoán giãn TMTQ ở bệnh nhân xơ gan gồm 4 thành tố là hemoglobin, số lượng tiểu cầu, bilirubin toàn phần và bàng bụng trên lâm sàng. Khi phân tích đường cong ROC cho thấy mô hình có AUC là 0,839. **Kết luận:** Mô hình gồm hemoglobin, số lượng tiểu cầu, bilirubin toàn phần và bàng bụng trên lâm sàng có khả năng dự báo giãn TMTQ ở bệnh nhân XG.

Từ khóa: Xơ gan, giãn tĩnh mạch thực quản.

Summary

Objective: To describe the clinical and laboratory characteristics of patients with liver cirrhosis, examine the correlation between these characteristics and the presence of esophageal varices, and subsequently develop a prediction model for esophageal varices in these patients. **Subject and method:** We conducted a cross-sectional study that enrolled 100 cirrhotic patients from November 2022 to June 2023 at the Gastroenterology Clinic of Cho Ray Hospital. **Result:** The study population consisted of 100 cirrhosis patients, with 62 males and 38 females, aged from 28 to 87 years (mean age of 56.11 ± 11.22 years). Alcohol intake and hepatitis B, C virus remain the leading causes of liver fibrosis, account for 79%. The rate of esophageal varices was 46%. There was a significant difference in the amount of hemoglobin, platelets, AST, total bilirubin, INR and albumin in the group of patients with and without esophageal varices ($p < 0.05$). Non-invasive prediction models for esophageal varices in cirrhotic patients combined hemoglobin, platelets, total bilirubin and clinical ascites. The ROC curve analysis demonstrated that the model had an AUC of 0.839. **Conclusion:** The results of our study demonstrate that the non-invasive prediction models is a reliable predictor of esophageal varices in patients with liver cirrhosis.

Keywords: Liver cirrhosis, esophageal varices.

Ngày nhận bài: 16/5/2024, ngày chấp nhận đăng: 25/5/2024

*Tác giả liên hệ: thong.vd@umc.edu.vn - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan (XG) là sự phát triển của các nốt tân sinh và các dải xơ, thay thế cho tế bào gan bị hoại tử, dẫn đến tăng áp lực tĩnh mạch cửa (ALTMC)⁷. Điều này hình thành những vòng nối tĩnh mạch, tạo nên búi giãn tĩnh mạch thực quản (TMTQ). Tỷ lệ tử vong trong 6 tuần đầu sau chảy máu tiêu hóa do vỡ TMTQ giãn lên đến 20%⁵. Vì vậy, vấn đề chẩn đoán sớm và có phương pháp phòng ngừa đóng vai trò quan trọng trong điều trị XG.

Nội soi thực quản dạ dày tá tràng là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán và điều trị giãn TMTQ³. Tuy nhiên, đây là phương tiện tương đối xâm lấn, kỹ thuật cao, không thể áp dụng ở mọi cơ sở chăm sóc y tế ban đầu. Các thông số lâm sàng và cận lâm sàng đánh giá chức năng gan có giá trị dự báo giãn TMTQ³. Các thông số riêng lẻ cho thấy mối tương quan không mạnh với giãn TMTQ, sau khi kết hợp nhiều thông số khác nhau qua các phương trình tính toán cho thấy hiệu quả trong tiên đoán giãn TMTQ⁴. Các thang điểm đã được thực hiện và triển khai trên thế giới nhưng với các đặc điểm dân số học, dịch tễ học có phần khác biệt, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm đánh giá và đưa ra mô hình tiên đoán giãn TMTQ ở người Việt Nam. Dựa trên điều này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với các mục tiêu: (1) *Mô tả những đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân XG*; (2) *Xác định mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng với giãn TMTQ ở bệnh nhân XG*; (3) *Xây dựng mô hình tiên đoán giãn TMTQ ở bệnh nhân XG*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân xơ gan > 18 tuổi, có thực hiện nội soi thực quản dạ dày tá tràng và điều trị tại Phòng khám Nội tiêu hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 11/2022 đến tháng 06/2023.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân > 18 tuổi được chẩn đoán xơ gan, có nội soi thực quản dạ dày tá tràng và có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ gan khi bệnh nhân có tiền căn có bệnh lý tổn thương gan mạn tính, các

cận lâm sàng suy giảm chức năng gan kèm theo sinh thiết gan hoặc siêu âm đánh giá độ đàn hồi gan thoáng qua có kết quả xơ gan (tương đương mức độ F4), hoặc bệnh nhân có hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa (tuần hoàn bàng hệ cửa chủ, báng bụng, lách to, XHTH do vỡ giãn TMTQ - DD) và hội chứng suy tế bào gan (vàng da, sao mạch, lòng bàn tay son, xuất huyết da niêm, thiếu máu,...)⁸.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đã được truyền albumin trong vòng 21 ngày trước.

Bệnh nhân được truyền khối tiểu cầu trong vòng 10 ngày trước.

Bệnh nhân có dùng một số thuốc tăng đào thải mật.

Bệnh nhân đang được sử dụng thuốc giảm ALTMC.

Bệnh nhân có tiền căn chảy máu tiêu hóa do tăng áp cửa.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả, có phân tích.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 11/2022 đến tháng 06/2023.

Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm STATA 17.0. Biến định tính được tính tần số và tỷ lệ phần trăm. Tính trung bình và độ lệch chuẩn (nếu phân phối chuẩn), hoặc trung vị, bách phân vị 25% và 75% (nếu phân phối không chuẩn) đối với các biến định lượng. So sánh sự khác biệt về tần số các biến định tính bằng phép kiểm Chi bình phương. Sự khác biệt giữa hai biến định lượng có phân phối chuẩn được kiểm định bằng phép kiểm t-test, giữa hai biến định lượng không có phân phối chuẩn bằng phép kiểm Wilcoxon Rank Sum. Phân tích hồi quy logistic đa biến được dùng để đánh giá mối liên quan.

Xây dựng mô hình tiên đoán giãn tĩnh mạch thực quản

Phân tích hồi quy logistic đơn biến, biến phụ thuộc là có hay không có giãn TMTQ, biến độc lập

gồm các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, phân độ Child-Pugh. Các biến liên quan có $p < 0,2$ được đưa vào phân tích hồi quy logistic đa biến. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy các đặc điểm làm tăng nguy cơ giãn TMTQ. Từ đó, chúng tôi xây dựng mô hình tiên đoán khả năng bệnh nhân giãn TMTQ dựa vào các thông số tìm được.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học - Đại học Y Dược TP. HCM, số 812/HĐĐĐ-ĐHYD, ngày 31/10/2022.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu có tất cả 100 bệnh nhân XG đủ tiêu chuẩn. Nghiên cứu ghi nhận bệnh nhân từ 28 đến 87 tuổi, trung bình $56,11 \pm 11,22$ tuổi, trong đó tỉ lệ nam/nữ là 1,6/1. Về nguyên nhân XG, viêm gan vi rút chiếm tỉ lệ cao nhất (43%), trong đó chủ yếu là do viêm gan vi rút B, rượu đứng thứ hai (36%), và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu đứng hàng thứ ba (20%).

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân XG còn bù cao hơn XG mất bù với Child-Pugh A chiếm 58%. Trong nhóm XG mất bù, đa số bệnh nhân ở nhóm Child-Pugh B (34%), thấp nhất là nhóm Child-Pugh C (8%).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

	Tổng (n = 100)	Giãn TMTQ		P
		Không (n = 54)	Có (n = 46)	
Tuổi trung bình (ĐLC)	56,1 (11,2)	56,9 (11,1)	55,2 (11,4)	0,433 ^a
Chiều cao (cm)	161,7 (5,7)	161,8 (5,6)	161,6 (5,8)	0,895 ^a
Cân nặng (kg)	59,2 (5,6)	59,0 (5,6)	59,4 (5,6)	0,741 ^a
Giới nam, n (%)	62 (62)	34 (62,9)	28 (60,9)	0,830 ^b
Báng bụng trên lâm sàng, n (%)	24 (24)	5 (9,3)	19 (41,3)	<0,001 ^b
Child-Pugh B/C, n (%)	42 (42)	20 (37,1)	22 (47,8)	0,276 ^b
Hemoglobin (g/L)	119,9 (24,5)	127,2 (22,2)	111,4 (24,4)	0,001 ^a
Số lượng tiểu cầu (G/L)	125,5 (69-213)	154,5 (104-261)	76 (57-136)	<0,001 ^c
AST (U/L)	39,5 (30,5-55)	37 (27-53)	43,5 (37-58)	0,044 ^c
ALT (U/L)	30 (21-42)	31 (24-50)	27,5 (19-39)	0,057 ^c
Bilirubin toàn phần (mg/dL)	1,24 (0,77-1,96)	1,0 (0,65-1,5)	1,55 (1,07-3,16)	<0,001 ^c
INR	1,2 (0,2)	1,2 (0,2)	1,3 (0,2)	<0,001 ^a
Albumin (g/L)	38,9 (6,1)	41,2 (6,1)	36,3 (4,9)	<0,001 ^a

^a: Phép kiểm t - ^b: Phép kiểm χ^2 - ^c: Phép kiểm Wilcoxon rank-sum.

Tỉ lệ giãn TMTQ trong nghiên cứu là 46%. Các đặc điểm về nhân trắc học giữa hai nhóm có giãn và không giãn TMTQ là tương tự nhau. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm có và không có giãn TMTQ về tỉ lệ XG Child-Pugh B hoặc C. Có sự khác biệt về báng bụng trên lâm sàng, nồng độ hemoglobin, số lượng tiểu cầu, nồng độ AST, bilirubin toàn phần, INR máu và nồng độ albumin máu giữa nhóm có và không giãn TMTQ.

Phân tích hồi quy đa biến cho thấy các đặc điểm làm tăng nguy cơ giãn TMTQ gồm có báng bụng trên lâm sàng, hemoglobin và số lượng tiểu cầu thấp, bilirubin máu cao. Chúng tôi xây dựng mô hình ước đoán khả năng bệnh nhân giãn TMTQ dựa vào các thông số trên như sau:

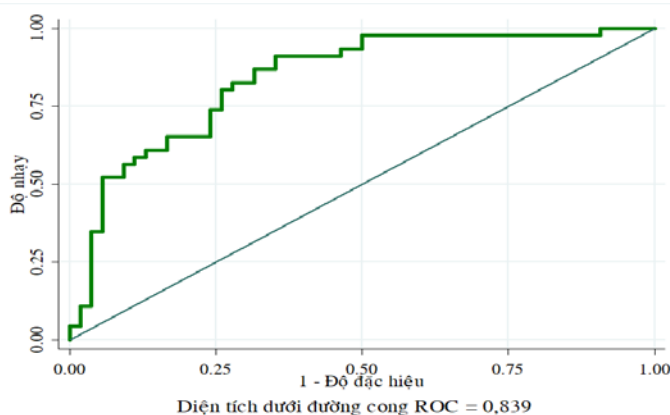
Xác suất có giãn TMTQ ở bệnh nhân XG: $P = 1 / (1 + e^{-\text{logit}(\text{giãn TMTQ})})$,

Trong đó: Logit (giãn TMTQ) = 2,658 - 0,271 × hemoglobin (g/dL) - 0,005 × số lượng tiểu cầu (G/L) + 0,504 × bilirubin toàn phần (mg/dL) + 1,644 (có báng bụng trên lâm sàng)

Giá trị AUROC = 0,839 (kiểm định Pearson Chi bình phương với giá trị $p > 0,05$ cho thấy mô hình phù hợp với dữ liệu).

Hình 3. Diện tích dưới đường cong ROC xác định giá trị của mô hình trong dự đoán giãn TMTQ

Đặc điểm	Tình trạng giãn TMTQ			p
	OR	KTC 95%		
Phân tích hồi quy logistic đơn biến				
Báng bụng trên lâm sàng	6,9	2,3	20,5	0,001
Phân độ Child-Pugh B, C	1,6	0,7	3,5	0,277
Hemoglobin	0,97	0,95	0,98	0,002
Số lượng tiểu cầu	0,995	0,990	0,998	0,013
AST	1,02	0,99	1,04	0,096
Bilirubin toàn phần	1,9	1,3	2,9	0,002
INR	32,6	3,1	344,3	0,004
Albumin	0,8	0,7	0,9	<0,001
Phân tích hồi quy logistic đa biến				
Có báng bụng trên lâm sàng	5,2	1,3	20,8	0,021
Hemoglobin	0,973	0,952	0,994	0,014
Số lượng tiểu cầu	0,995	0,991	0,999	0,033
Bilirubin toàn phần	1,6	1,0	2,6	0,035



Hình 1. Hồi quy các yếu tố liên quan đến giãn TMTQ

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình của bệnh nhân XG là 56,11 ± 11,22 tuổi, tương đồng với tác giả Phạm Cẩm Phương (56,97 ± 11,59 tuổi)², Hà Vũ (56,15 ± 13,1 tuổi)¹. Viêm gan vi rút B, C

và rượu là ba nguyên nhân phổ biến nhất gây XG, chiếm 79% trường hợp. Nghiên cứu của Chen và Phạm Cẩm Phương cũng ghi nhận kết quả tương tự với tỉ lệ bệnh nhân XG do cả ba nhóm nguyên nhân này chiếm tỉ lệ lần lượt là 85,3% và 77%^{9, 2}. Về mức độ nặng của XG, đa số bệnh nhân trong nghiên cứu

của chúng tôi là Child-Pugh A (58%), sau đó là Child-Pugh B (34%) và Child-Pugh C (8%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Chen và Phạm Cẩm Phương^{9, 2}.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận bàng bụng trên lâm sàng, số lượng tiểu cầu, nồng độ hemoglobin, AST, INR, bilirubin toàn phần và albumin máu có khác biệt giữa nhóm giãn và không giãn TMTQ ($p < 0,05$). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Tien S Dong¹⁰. Phân tích hồi quy logistic đa biến, bốn yếu tố liên quan với giãn TMTQ gồm bàng bụng trên lâm sàng, hemoglobin máu, số

lượng tiểu cầu và bilirubin máu toàn phần ($p < 0,05$). Tỷ số số chênh của bàng bụng trên lâm sàng là 5,2 ($p < 0,001$) theo phân tích đa biến, kết quả này khá tương đồng với Tiwari PS (OR = 6,101, $p = 0,006$)⁶. Như vậy, sự hiện diện của bàng bụng trên lâm sàng là một đặc điểm có giá trị trong dự báo giãn TMTQ. Bên cạnh đó, với hemoglobin càng thấp, số lượng tiểu cầu càng thấp hay bilirubin máu càng cao thì khả năng giãn TMTQ càng lớn. Mô hình ước đoán khả năng bệnh nhân giãn TMTQ: Xác suất có giãn TMTQ ở bệnh nhân XG:

$$P = 1 / (1 + e^{-\text{logit}(\text{giãn TMTQ})}),$$

Trong đó: $\text{Logit}(\text{giãn TMTQ}) = 2,658 - 0,271 \times \text{hemoglobin (g/dL)} - 0,005 \times \text{số lượng tiểu cầu (G/L)} + 0,504 \times \text{bilirubin toàn phần (mg/dL)} + 1,644$ (có bàng bụng trên lâm sàng).

Mô hình của nghiên cứu chúng tôi sẽ tính ra kết quả xác suất giãn TMTQ của một bệnh nhân dao động từ giá trị 0 đến 1. Kết quả cho thấy diện tích dưới đường cong của mô hình này là 0,839, nghĩa là mô hình này phân định ở mức tốt khả năng giãn TMTQ.

Ví dụ: Một bệnh nhân XG có bàng bụng trên lâm sàng, có nồng độ hemoglobin, số lượng tiểu cầu và bilirubin máu lần lượt là 11g/dL, 90G/L và 1,2mg/dL thì xác suất giãn TMTQ theo mô hình này là 81,39%.

Chúng tôi có thể thực hiện các bảng tính Microsoft Excel hoặc xây dựng ứng dụng trên thiết bị điện tử nhằm tiên đoán khả năng giãn TMTQ ở bệnh nhân XG. Với chi phí xét nghiệm ở mức vừa phải, khoảng một phần mười nội soi thực quản dạ dày tá tràng và dễ dàng thực hiện. Bác sĩ lâm sàng sẽ chỉ định nội soi thực quản dạ dày tá tràng khi khả năng giãn TMTQ của bệnh nhân là cao, giúp giảm thiểu chi phí của bệnh nhân, hạn chế việc di chuyển xa đến các cơ sở tuyến trên để nội soi thực quản dạ dày tá tràng khi chưa thực sự cần thiết.

Hạn chế và hướng khắc phục: Nồng độ hemoglobin có thể chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác như thiếu máu thiếu sắt, suy dinh dưỡng, chảy máu tiêu hóa,... Tương tự số lượng tiểu cầu cũng bị ảnh hưởng trong các bệnh lý huyết học hay bilirubin toàn phần có thể thay đổi trong các bệnh lý tắc mật, tán huyết,... Đồng thời, việc thăm khám lâm sàng xác định tình trạng bàng bụng còn mang yếu tố chủ quan của bác sĩ. Vì vậy, để áp dụng thang điểm trên cần thăm khám đầy đủ và loại trừ các yếu tố có thể gây sai lệch kết quả.

V. KẾT LUẬN

Trong 100 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tuổi trung bình là $56,11 \pm 11,22$ tuổi, XG do viêm gan vi rút B, C và rượu chiếm tỷ lệ cao, đến 79% bệnh nhân. XG Child-Pugh A chiếm tỷ lệ nhiều nhất (58%), sau đó là Child-Pugh B (34%) và Child-Pugh C (8%). Bệnh nhân XG có giãn TMTQ có liên quan với tình trạng bàng bụng trên lâm sàng, số lượng tiểu cầu, nồng độ hemoglobin, AST, INR, bilirubin toàn phần và albumin máu. Mô hình tiên đoán giãn TMTQ ở bệnh nhân XG:

$$p = 1 / (1 + e^{-\text{logit}(\text{giãn TMTQ})}),$$

Trong đó: $\text{Logit}(\text{giãn TMTQ}) = 2,658 - 0,271 \times \text{hemoglobin (g/dL)} - 0,005 \times \text{số lượng tiểu cầu (G/L)} + 0,504 \times \text{bilirubin toàn phần (mg/dL)} + 1,644$ (có bàng bụng trên lâm sàng).

Mô hình không xâm lấn trong tiên đoán giãn TMTQ ở bệnh nhân xơ gan ở mức tốt và có loại trừ bệnh nhân dưới 18 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hà Vũ, Huỳnh Anh Đức, Ngô Thị Thanh Quýt (2017) *Khảo sát mối tương quan giữa phân loại Child-Turcotte-Pugh và mức độ giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan*. Tạp chí Y học TP. HCM, 21 (1).
2. Phạm Cẩm Phương, Võ Thị Thúy Quỳnh, Lê Viết Nam và cộng sự (2021) *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan*. Tạp chí Y học Việt Nam 508 (1).
3. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty (2022) *Baveno VII–Renewing consensus in portal hypertension*. Journal of hepatology 76(4): 959-974.
4. Gebregziabiher HT, Hailu W, Bizuneh S et al (2023) *Validation of Noninvasive Diagnosis of Esophageal Varices Among Cirrhotic Patients in Low Income Setting*. Heliyon 9 (2023):e23229.
5. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S et al (2014) & Naghavi M (2014) *Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis*. BMC medicine 12(1): 145.
6. Tiwari PS, Thapa P, Karki B, & KC S (2022) *Correlation of Child-Pugh classification with esophageal varices in patients with liver cirrhosis*. Journal of Nepalgunj Medical College 20(1): 4-8.
7. Schiff Eugene R, Maddrey Willis C, Reddy K Rajender (2018) *Schiff's diseases of the liver*. John Wiley & Sons.
8. Korean Association for the Study of the Liver (KASL) (2020) *KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications*. Clin Mol Hepatol 26(2): 83-127.
9. Chen PH, Hsieh WY, Su CW et al (2018) *Combination of albumin-bilirubin grade and platelets to predict a compensated patient with hepatocellular carcinoma who does not require endoscopic screening for esophageal varices*. Gastrointest Endosc 88 (2): 230-239.e2.
10. Dong TS, Kalani A, Aby ES et al (2019) *Machine learning-based development and validation of a scoring system for screening high-risk esophageal varices*. Clin Gastroenterol Hepatol 17(9): 1894-1901.