

CẬP NHẬT CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN

Phạm Thị Thu Thủy
Hồ Tấn Đạt
Trung Tâm Y khoa Medic TP HCM

Tóm tắt:

Xơ hóa gan là tiến trình của bệnh gan mạn tính và cuối cùng đưa đến xơ gan hay có thể xảy ra ung thư gan. Đánh giá mức độ và tình trạng xơ hóa gan sẽ giúp cho việc chẩn đoán cũng như kế hoạch điều trị, hiệu quả điều trị và tiên lượng bệnh. Sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng để đánh giá mức độ xơ hóa gan nhưng có nhiều hạn chế và khó lặp lại. Hiện nay đã có nhiều kỹ thuật không xâm lấn dùng chẩn đoán, đánh giá xơ hóa gan, xơ gan. Đó là phương pháp dùng dấu ấn sinh hóa và chẩn đoán hình ảnh. Những phương pháp này an toàn, chịu đựng được, chấp nhận được và có thể lặp lại khi cần thiết. Những dấu ấn mới và kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh có thể là cuộc cách mạng trong chẩn đoán và điều trị bệnh gan mạn tính.

Abstract:

Liver fibrosis is a process of chronic liver disease and the end is cirrhosis or hepatocellular carcinoma. The evaluation of severity and status of liver fibrosis provides usually information for diagnosis as well as treatment planning, treatment efficacy and prognosis. Liver biopsy is the gold standard to assess the severity of hepatic fibrosis, but it has many limitations and it is difficult to repeat. Now there have been many noninvasive diagnostic and prognostic assessment tools for liver fibrosis and cirrhosis. They include serum biomarkers and imaging methods. All are safe, tolerated, acceptable and can be repeated essentially. New experimented markers and imaging techniques could be a revolution in diagnosis and treatment in chronic liver diseases.

I. SỰ CẦN THIẾT ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN.

Xơ hóa gan thường là hậu quả của một quá trình bệnh gan mạn tính do nhiều nguyên nhân gây ra, trong đó đáng chú ý là vi rút viêm gan B (HBV), vi rút viêm gan C (HCV), rượu bia là hay gặp, ngoài ra có thể do viêm gan do thoái hóa mỡ, do ứ sắt, viêm gan tự

miễn, do dùng thuốc gây độc cho gan...^{5, 6, 11, 14}. Chẩn đoán sớm các mức độ xơ hóa gan và xơ gan góp phần rất quan trọng trong phòng ngừa các biến chứng chết người của bệnh gan: Đó là các biến chứng của xơ gan mất bù và ung thư gan. Điều trị sớm cho bệnh nhân ở giai đoạn xơ hoá gan đáng kể có thể làm thoái triển diễn tiến đến xơ hoá gan nặng và xơ gan. Tuy nhiên, chẩn đoán xơ gan còn bù rất khó khăn vì bệnh nhân thường không có triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm chức năng gan thường bình thường. Vì vậy, đánh giá mức độ xơ hóa gan rất cần thiết trong:

- Đánh giá mức độ bệnh: Tình trạng bệnh như thế nào, nặng nhẹ ra sao.
- Chỉ định điều trị bệnh: Có cần chỉ định điều trị chưa và điều trị như thế nào, đặc biệt hiện nay cho bệnh nhân viêm gan vi rút B^{1, 3}.
- Theo dõi diễn tiến bệnh và đánh giá đáp ứng điều trị bệnh: Cần lặp lại để theo dõi.
- Tiên lượng bệnh từ đó góp phần quan trọng nhằm giảm tỷ lệ tiến triển đến xơ gan và ung thư gan. Trong một phân tích gộp của Siddharth Singh¹³ cho thấy độ xơ hóa gan càng nhiều thì nguy cơ càng dễ biến chứng xơ gan mất bù, ung thư gan và tử vong càng cao: Khi độ cứng gan tăng lên mỗi đơn vị thì cũng tăng lên 7% khả năng xơ gan mất bù; Khi độ cứng gan tăng lên là có ý nghĩa tăng nguy cơ ung thư gan và độ cứng gan tăng lên 1 đơn vị thì nguy cơ ung thư gan tăng lên 11%; Độ cứng gan cũng có ý nghĩa tiên lượng tử vong cho bệnh nhân bệnh gan mạn.

Hiện nay, sinh thiết gan vẫn còn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá xơ hoá gan^{2, 3, 5, 7, 12}, tuy nhiên ngày càng nhiều các phương pháp đánh giá xơ hoá gan không xâm lấn ra đời nhằm hạn chế sinh thiết gan để giải quyết các nhược điểm của sinh thiết gan, có nhiều phương pháp không xâm lấn đánh giá xơ hóa gan nhưng có thể chia thành nhóm các xét nghiệm máu và nhóm các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh. Vì mức độ phổ biến của các phương pháp, có thể nói cho đến hiện nay, đánh giá mức độ xơ hóa gan được xem như một chẩn đoán thường qui phải thực hiện trong điều trị bệnh lý gan. Tuy nhiên, những vấn đề còn tồn đọng cần được nghiên cứu thêm bao gồm tính sẵn có, giá thành, độ lặp lại và giá trị của các xét nghiệm trong những trường hợp bất thường chức năng gan hoặc những “vùng xám” không thể chẩn đoán hay loại trừ hẳn xơ hoá gan đáng kể. Mỗi phương pháp đều có nhưng ưu nhược điểm nhất định, bác sĩ lâm sàng sẽ vận dụng cụ thể

và kết hợp các kỹ thuật khác nhau để cho ra kết quả chẩn đoán độ xơ hóa gan chính xác nhất.

II. SINH THIẾT GAN.

Cho đến hiện nay, mặc dù có sự phát triển vô cùng mạnh mẽ của các kỹ thuật không xâm lấn để đánh giá độ xơ hóa gan thì sinh thiết gan vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá độ xơ hóa gan ^{2, 3, 5, 7, 9}.

1, Sinh thiết gan chủ yếu được chỉ định cho 3 mục đích chính ²:

- (1) Chẩn đoán: Trong các trường hợp khó chẩn đoán do lâm sàng và cận lâm sàng không giúp ích được chẩn đoán thì sinh thiết gan sẽ góp phần chẩn đoán được bệnh như phân biệt bệnh viêm gan tự miễn (AIH) và bệnh gan thối mỡ không do rượu (NAFLD); Giúp chẩn đoán khi cùng bị viêm gan thoái hóa mỡ cùng với viêm gan siêu vi C hoặc ứ sắt (Hemochromatosis); Giúp chẩn đoán trong hội chứng chướng lép của xơ gan mật nguyên phát (PBC) với viêm gan tự miễn (AIH); Giúp chẩn đoán trong các trường hợp đặc hiệu như nhiễm vi rút Herpes, bệnh Wilson, viêm gan tự miễn hay bệnh ác tính...
- (2) Tiên lượng : Biết được mức độ xơ hóa gan sẽ giúp ích rất nhiều trong việc tiên lượng của bệnh. Trong một phân tích gộp của Siddharth Singh ¹³ cho thấy độ xơ hóa gan càng nhiều thì nguy cơ càng dễ biến chứng xơ gan mất bù, ung thư gan và tử vong càng cao.
- (3) Điều trị: Sinh thiết gan góp phần vào xác định chiến lược điều trị như viêm gan siêu vi B ^{1, 3}, AIH, PBC... Đặc biệt trong các trường hợp cần quyết định phác đồ điều trị dựa trên mức độ xơ hóa gan mà các phương pháp không xâm lấn không xác định được.

2, Các chống chỉ định của sinh thiết gan ^{2,5} :

- (1) Chống chỉ định tuyệt đối: Bệnh nhân không hợp tác; Rối loạn đông máu nặng; Nhiễm trùng vùng gan; Tắc mật ngoài gan.
- (2) Chống chỉ định tương đối: Báng bụng; Béo phì; Có thể tổn thương mạch máu; Bệnh lắng đọng amyloid ở mô ...

3, Các biến chứng của sinh thiết gan ^{2, 5}: Đau, chảy máu, tràn khí ngực, chảy máu ngực, tử vong ...

4, Các nhược điểm của sinh thiết gan ^{4, 7, 8} : Mẫu mô để đánh giá độ xơ hóa gan chỉ chiếm 1 thể tích rất nhỏ so với thể tích gan (1/50.000); Lỗi khi lấy mẫu đặc biệt khi chỉ có 1 mẫu rất nhỏ để đánh giá; Kết quả đánh giá độ xơ hóa không tương đồng với nhau giữa các người đọc hoặc giữa các lần đọc của cùng 1 người đọc; Có nhiều bảng định nghĩa giai đoạn xơ hóa khác nhau giữa các tác giả khác nhau như của Scheuer, Batts-Ludwig, METAVIR, Ishak et al, Laennec, Brunt et al, Kleiner et al. ; Ít có khả năng lặp lại để đánh giá theo dõi điều trị ...

III. CÁC PHƯƠNG PHÁP KHÔNG XÂM LẤN ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN.

Để khắc phục các nhược điểm cũng như các chống chỉ định của sinh thiết gan, nhiều phương pháp không xâm lấn đã ra đời giúp cho việc đánh giá độ xơ hóa gan ngày càng được xử dụng rộng rãi, phổ biến kể cả những nơi các điều kiện trang thiết bị máy móc còn hạn chế. Có 2 nhóm kỹ thuật không xâm lấn đánh giá xơ hóa gan: Nhóm các xét nghiệm máu và nhóm các phương pháp chẩn đoán hình ảnh ^{3, 4, 5, 7, 8, 14}.

A. CÁC XÉT NGHIỆM MÁU.

Nhiều dấu ấn huyết thanh trong chẩn đoán có hay không có xơ hóa gan. Theo APASL 2017 ⁵, tác giả Gressner và cộng sự lại chia các dấu ấn huyết thanh thành lớp I (Class I) với các dấu ấn hay được xử dụng là MP3 (PIIINP) và MMP-1, thứ 2 là ELF (Enhanced Liver Fibrosis) và gần đây là một dấu ấn mới Mac-2-binding protein (WFA (+)-M2BP) ^{5, 7}; Lớp II (Class II) thường bao gồm các dấu ấn sinh học gián tiếp được tính toán dựa vào các thuật toán như FibroTest, APRI.

Theo một cách phân loại khác hay được xử dụng hơn, các dấu ấn huyết thanh chẩn đoán xơ hóa gan có thể chia thành 2 nhóm chính: Dấu ấn huyết thanh trực tiếp và dấu ấn huyết thanh gián tiếp ¹¹.

1, Các dấu ấn huyết thanh trực tiếp ^{4, 11}: Chẳng hạn như leptin, laminin, hyaluronic acid, procollagen III N-terminal peptid (PIIINP), metalloproteinase-1 ức chế mô (MMPs), fibronectin, ELF.

2, Các dấu ấn huyết thanh gián tiếp ¹¹: Có nhiều dấu ấn gián tiếp cho thấy có sự tương quan với có hay không có xơ hóa gan. Các dấu ấn huyết thanh gián tiếp của xơ hóa gan cùng với các bảng điểm thường dựa trên tuổi của người bệnh, chỉ số khối của cơ thể (BMI), lượng tiểu cầu, xét nghiệm đông máu, chỉ số Albumin, AST, ALT.

Bảng các dấu ấn huyết thanh đánh giá xơ hóa gan trong bệnh gan mạn.

(EASL-ALEH).³

*** Viêm gan siêu vi C (HCV).**

- FibrotestR (Biopredictive, Paris, France): Bao gồm α -2-macroglobulin, γ GT, apolipoprotein A1, haptoglobin, bilirubin toàn phần, tuổi và giới tính.

- Forns Index = $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{tiểu cầu}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{tuổi}) - 0.014 \times (\text{cholesterol})$.

- Tỷ số AST và tiểu cầu (APRI) = $\text{AST} (\text{/ULN}) / \text{tiểu cầu} (109/\text{L}) \times 100$.

- FibroSpectIR (Prometheus Laboratory Inc, San Diego, USA): Gồm α -2-macroglobulin, hyaluronate and TIMP-1.

- $\text{MP3} = 0.5903 \times \log(\text{PIINP} [\text{ng/ml}]) - 0.1749 \times \log(\text{MMP-1} [\text{ng/ml}])$.

- Enhanced Liver Fibrosis scoreR (ELF) (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany): Bao gồm tuổi, hyaluronate, MMP-3 and TIMP-1.

- Fibrosis Probability Index (FPI) = $10.929 + (1.827 \times \text{Ln}[\text{AST}]) + (0.081 \times \text{tuổi}) + (0.768 \times \text{past alcohol use}^*) + (0.385 \times \text{HOMA-IR}) - (0.447 \times \text{cholesterol})$.

- HepascoreR (PathWest, University of Western Australia, Australia): Bao gồm bilirubin, γ GT, hyaluronate, α -2- macroglobulin, tuổi và giới.

- FibrometerR (Echosens, Paris, France): Bao gồm tiểu cầu, prothrombin index, AST, α -2-macroglobulin, hyaluronate, urea and tuổi.

- Lok index = $-5.56 - 0.0089 \times \text{tiểu cầu} (103/\text{mm}^3) + 1.26 \times \text{AST/ALT ratio} = 5.27 \times \text{INR}$.

- Goteborg University Cirrhosis Index (GUCI) = $\text{AST} \times \text{prothrombin} - \text{INR} \times 100 / \text{tiểu cầu}$.

- Virahep-C model = $-5.17 + 0.20 \times \text{race} + 0.07 \times \text{tuổi} (\text{yr}) + 1.19 \ln(\text{AST} [\text{IU/L}]) - 1.76 \ln(\text{tiểu cầu} [103/\text{ml}]) + 1.38 \ln(\text{alkaline phosphatase} [\text{IU/L}])$.

- Fibroindex = $1.738 - 0.064 \times (\text{Tiểu cầu} [104/\text{mm}^3]) + 0.005 \times (\text{AST} [\text{IU/L}]) + 0.463 \times (\text{gamma globulin} [\text{g/dl}])$.

- HALT-C model = $-3.66 - 0.00995 \times \text{tiểu cầu} (103/\text{ml}) + 0.008 \times \text{serum TIMP-1} + 1.42 \times \log(\text{hyaluronate})$.

*** Viêm gan siêu vi B (HBV).**

- Hui score = $3.148 + 0.167 \times \text{BMI} + 0.088 \times \text{bilirubin} - 0.151 \times \text{albumin} - 0.019 \times \text{tiểu cầu}$.

- Zeng score = $-13.995 + 3.220 \log(\alpha\text{-2-macroglobulin}) + 3.096 \log(\text{age}) + 2.254 \log(\text{GGT}) + 2.437 \log(\text{hyaluronate})$.

*** Đông nhiễm viêm gan siêu vi C (HCV) và HIV.**

- FIB-4 = $\text{tuổi (yr)} \times \text{AST [U/L]} / (\text{tiểu cầu [109/L]} \times (\text{ALT [U/L]})^{1/2}$.

- SHASTA index = $-3.84 + 1.70$ (1 if HA 41-85 ng/ml, 0 otherwise) + 3.28 (1 if HA >85 ng/ml, 0 otherwise) + 1.58 (albumin <3.5 g/dl, 0 otherwise) + 1.78 (1 if AST >60 IU/L, 0 otherwise).

*** Bệnh gan thối mỡ không do rượu (NAFLD).**

- NAFLD Fibrosis Score (NFS) = $(-1.675 + 0.037 \times \text{tuổi (yr)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG/diabetes (yes = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{tiểu cầu (x109/L)} - 0.66 \times \text{albumin [g/dl]})$.

- BARD score (BMI $\geq 28 = 1$; AST/ALT ratio $\geq 0.8 = 2$; diabetes = 1; score ≥ 2 , odds ratio for advanced fibrosis = 17).

3, Độ nhạy và độ đặc hiệu của 1 số xét nghiệm đánh giá xơ hóa gan ¹⁰.

<u>CHỈ SỐ</u>	<u>CÁC THÔNG SỐ XÉT NGHIỆM</u>	<u>Độ nhạy-Đặc hiệu (%)</u>
Sheth index	AST/ALT.	53-100.
Bonacini	AST/ALT, INR, tiểu cầu.	46-98.
Pohl score	AST/ALT, tiểu cầu.	41-99.
Forns Index	Tuổi, tiểu cầu, GMT, cholesterol.	94-51.
APRI	AST, tiểu cầu.	89-75.
Testa index	Tỉ lệ tiểu cầu/đường kính lách.	78-79.
FIB-4	Tiểu cầu, AST, ALT, tuổi.	70-74.
PGA index	PT, GMT, apolipoprotein.	91-81.
PGAA index	PT, GMT, apolipoprotein, $\alpha\text{-2-macroglobulin}$.	79-89.
Fortunato score	Fibronectin, PT, PCHE, ALT, Mn-SOD, $\beta\text{-NAG}$.	- -94.
Fibrotest	Haptoglobin, $\alpha\text{-2-macroglobulin}$, apolipoprotein, GGT, bilirubin.	75-85.
Actitest	Fibrotest + ALT.	

<u>CHỈ SỐ</u>	<u>CÁC THÔNG SỐ XÉT NGHIỆM</u>	<u>Độ nhạy-Đặc hiệu</u>
(%).		
Sub index (fibrosis probability index - FPI)	Tuổi, AST, Insulin resistance (HOMA), uống rượu bia trước đây.	96-44.
Patel index	Hyaluronic acid, TIMP-1, α 2-macroglobulin.	77-73.
Leroy score	PIIINP, MMP-1.	60-92.
ELF score	PIIINP, hyaluronic acid, TIMP1.	90-41.
Fibrometer	Tiểu cầu, PT, AST, α 2-macroglobulin, hyaluronic acid, urea, tuổi.	81-84.
Hepascore	Bilirubin, GMT, hyaluronic acid, α 2-macroglobulin, tuổi, giới.	63-89.
(PT: Prothrombin time).		

4, Xét nghiệm các dấu ấn di truyền trong đánh giá xơ hóa gan: Các xét nghiệm này còn phức tạp, và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như gen, môi trường và kiểu tế bào. Các nghiên cứu như trên nhiễm sắc thể 4, 5, 7, 12, 17 hoặc sự đa dạng CDKN1A trên rs 762623, sự đa hình trên IL-28 B, các kiểu gen IL-10-1082 G/A và TNF- α 308 G/A có thể có liên quan đến hoại tử và xơ hóa gan. Tuy nhiên các xét nghiệm di truyền hiện trong mức độ nghiên cứu, chưa có được ứng dụng thực tế⁹.

B. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH.

Có 3 nhóm kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh đã được đề xuất để đánh giá độ xơ hóa gan là kỹ thuật siêu âm, cộng hưởng từ (MRI) và chụp cắt lớp vi tính (CT), trong đó kỹ thuật siêu âm được sử dụng rộng rãi và phổ biến nhất, kế tiếp là cộng hưởng từ được xem là kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh chính xác nhất trong đánh giá độ xơ hóa gan^{6, 12}.

1, Kỹ thuật siêu âm.

Đây là kỹ thuật được sử dụng rộng rãi trong đánh giá độ xơ hóa gan với các ưu điểm trang thiết bị rẻ tiền, dễ thực hiện, ít có biến chứng, thực hiện nhanh, kỹ thuật tương đối đơn giản. Bao gồm các kỹ thuật sau:

a, Siêu âm qui ước.

Có nhiều nghiên cứu đã thực hiện để đánh giá độ xơ hóa gan và xơ gan như dựa vào kích thước 2 thùy gan, mức độ thô và các nốt xơ hóa của các bề mặt gan, bờ gan có gồ

ghè không, kích thước lách Tuy nhiên siêu âm màu truyền thống không đánh giá được độ xơ hóa gan ^{6,12}.

b, Siêu âm có tiêm chất tương phản.

Có vài nghiên cứu cho thấy siêu âm có tiêm chất tương phản rất có giá trị trong chẩn đoán độ xơ hóa gan, tuy nhiên cần phải có các nghiên cứu thêm vì đa số các nghiên cứu đã có đều thực hiện với số lượng nhỏ ⁵. Đồng thời độ chính xác của siêu âm có tiêm chất tương phản trong đánh giá xơ hóa gan cũng thấp hơn siêu âm đàn hồi ^{6,12}.

c, Siêu âm đàn hồi (US elastography) ¹².

Kỹ thuật siêu âm đàn hồi là kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá độ xơ hóa gan trong thực hành lâm sàng ¹². Có nhiều kiểu siêu âm đàn hồi: Tạo hình đàn hồi biến dạng mô (SE: Strain Elastography hay còn gọi là đàn hồi mô theo thời gian thực- RTE: Real – time tissue elastography), siêu âm đàn hồi thoáng qua (TE: Transient elastography), tạo hình xung lực bức xạ âm (ARFI: Acoustic radiation force imaging), tạo hình đàn hồi sóng biến dạng (SWE: Shear wave elastography).

c1, SE: Đây được xem là 1 kỹ thuật không xâm lấn có khả năng đánh giá độ xơ hóa gan chính xác nhất. Meng và cộng sự thực hiện SE và sinh thiết gan ở 166 bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn, kết quả cho thấy độ chính xác xơ hóa gan tương đương SE và TE. Một nghiên cứu khác được thực hiện bởi Tajiri và cộng sự trên 598 bệnh nhân viêm gan mạn cho kết quả có sự khác biệt có ý nghĩa giữa độ xơ hóa gan nhẹ (F1-2) và xơ hóa gan tiến triển (F3-4) ¹².

c2, TE (Fibroscan): Các kết quả thử nghiệm lâm sàng đầu tiên đánh giá xơ hóa gan bằng kỹ thuật này được công bố lần đầu từ 2003. Nhiều nghiên cứu cho thấy TE là 1 công cụ đánh giá xơ hóa gan hiệu quả. Trong 1 phân tích gộp bởi Li và cộng sự, độ nhạy của TE ở bệnh nhân viêm gan B mạn ở độ xơ hóa F2, F3, F4 là 0,824; 0,866; 0,875; và độ chuyên biệt tương ứng là 0,824; 0,866; 0,875. Sharma và cộng sự thấy rằng có sự khác nhau có ý nghĩa khi đo độ cứng gan ở mức F0 so với F1-2 (4,5 và 7,5 với $p=0,001$), và với F3-4 (4,5 và 19,4 với $p=0,001$) ^{7,12}.

c3, ARFI: Nghiên cứu lâm sàng đầu tiên đánh giá xơ hóa gan bằng kỹ thuật ARFI công bố năm 2009. Đây là kỹ thuật có thể tin cậy được trong chẩn đoán xơ hóa gan. Theo López và cộng sự thấy rằng ARFI rất hiệu quả và là kỹ thuật được lựa chọn đầu tiên trong đánh giá xơ hóa gan với độ chính xác tương tự SE ^{7,12}.

c4, SWE: Đây là 1 kỹ thuật mới, thời gian thực có thể đánh giá chính xác độ cứng gan bằng kilopascals. Nghiên cứu lâm sàng đầu tiên đánh giá xơ hóa gan bằng kỹ thuật SWE công bố năm 2012. Theo Li và cộng sự trong 1 phân tích gộp thì độ nhạy của SWE của các giai đoạn xơ hóa gan F2, F3, F4 là 0,85; 0,90; 0,87; tương ứng độ chuyên biệt là 0,81; 0,81; 0,88; Và kết luận độ chính xác của SWE tương tự ARFI, nhưng chính xác hơn RTE và TE trong chẩn đoán giai đoạn xơ hóa gan ^{7, 12}.

Nhìn chung, kỹ thuật siêu âm đánh giá xơ hóa gan hứa hẹn sẽ được sử dụng như 1 kỹ thuật thường quy trong chẩn đoán và điều trị bệnh gan mạn vì độ chính xác và độ nhạy trong việc đánh giá xơ hóa gan mức độ vừa đến nặng của kỹ thuật. Tuy nhiên, các kỹ thuật siêu âm vẫn không đủ nhạy và chính xác khi chẩn đoán gan xơ hóa nhẹ, đặc biệt giữa F0-1 và F2 ¹².

2, Cộng hưởng từ (MRI) ^{7, 12, 14}.

a, MRI qui ước: Kỹ thuật này có thể đánh giá bờ gan gồ ghề không, nốt xơ hóa gan, cấu trúc bề mặt gan, kích thước gan, các búi giãn tĩnh mạch, kích thước lách ... Tuy nhiên kỹ thuật này không thể chẩn đoán sớm các giai đoạn xơ hóa gan.

b, Cộng hưởng từ khếch tán (DWI: Diffusion weighted MRI): Có nhiều báo cáo khác nhau về khả năng DWI đánh giá độ xơ hóa gan. Vài nghiên cứu cho rằng DWI có thể xem như 1 kỹ thuật không xâm lấn chẩn đoán xơ hóa gan, vài nghiên cứu khác lại cho thấy các giới hạn của kỹ thuật trong chẩn đoán xơ hóa gan. Do đó DWI không được xem là 1 công cụ có thể tin cậy và đủ nhạy trong chẩn đoán xơ hóa gan.

c, Cộng hưởng từ tưới máu (PWI: Perfusion MRI): Kỹ thuật này không được ứng dụng đánh giá xơ hóa gan vì kỹ thuật này bị ảnh hưởng của nhiều yếu tố như tình trạng tim, dòng chảy tĩnh mạch cửa, suy tim sung huyết...

d, Cộng hưởng từ đàn hồi gan (MRE: MR elastography): Nhiều nghiên cứu cho thấy MRE là kỹ thuật có thể tin cậy đánh giá xơ hóa gan, thậm chí ở trẻ em. MRE có thể cho thấy 1 bức tranh tổng thể về mức độ xơ hóa gan, kể cả bệnh nhân béo phì hoặc bàng bụng. Tuy nhiên MRE có độ chính xác thấp trong chẩn đoán gan ở mức độ xơ hóa nhẹ (F0, F1) và có vài yếu tố như tình trạng viêm, chức năng tim có thể ảnh hưởng lên đánh giá xơ hóa gan bằng MRE. Cho đến hiện nay, MRE được xem là phương pháp chẩn đoán chính xác nhất để đánh giá xơ hóa gan mức độ trung bình đến tiến triển (F2-4).

3, Chụp cắt lớp vi tính (CT: Computed tomography).

CT có thể mô tả chi tiết sự thay đổi của hình thái gan trong diễn tiến đến xơ gan, tuy nhiên kỹ thuật này không có thể đánh giá các mức độ xơ hóa gan nên CT không được xem như 1 phương tiện để chẩn đoán mức độ xơ hóa gan^{12, 14}.

4, Kỹ thuật hình ảnh phân tử đánh giá xơ hóa gan (Molecular Imaging): Các kỹ thuật hiện nay trong chẩn đoán xơ hóa gan như trình bày ở trên rất hữu ích trong đánh giá xơ hóa gan, đặc biệt ở các giai đoạn xơ hóa trung bình đến xơ hóa tiến triển (F2-4), tuy nhiên các kỹ thuật này kém nhạy và kém chính xác trong việc phát hiện và đánh giá xơ hóa gan giai đoạn sớm (F0-1). Gần đây một số nghiên cứu đã sử dụng kỹ thuật hình ảnh phân tử bao gồm hình ảnh hạt nhân và cộng hưởng từ phân tử để chẩn đoán xơ hóa gan giai đoạn sớm. Tuy nhiên các nghiên cứu còn mức độ nhỏ và chưa được sử dụng thường qui¹².

C, SO SÁNH KỸ THUẬT XÂM LẤN VỚI KHÔNG XÂM LẤN TRONG CHẨN ĐOÁN XƠ HÓA GAN⁸.

SINH THIẾT GAN.	PHƯƠNG PHÁP KHÔNG XÂM LẤN.
ƯU ĐIỂM.	
Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán xơ hóa gan.	Kỹ thuật không xâm lấn.
Quan sát trực tiếp xem xơ hóa, viêm, thoái hóa mỡ.	Không có biến chứng và không có chống chỉ định.
Đánh giá giai đoạn theo các bảng điểm.	Độ lặp lại giữa các phòng xét nghiệm như nhau.
Chẩn đoán các nguyên nhân của bệnh gan.	Sử dụng rộng rãi, thực hiện 1 lúc nhiều.
Đánh giá chính xác diễn tiến của bệnh và hiệu quả điều trị.	Dễ dàng lặp lại nhiều lần.
	Giá rẻ, nhanh.
	Đánh giá chính xác có xơ gan không, có xơ hóa không hoặc không xơ hóa.
NHUỢC ĐIỂM.	
Xâm lấn.	Ít chính xác ở mức xơ hóa trung bình.
Mẫu nhỏ so với lá gan (1/50.000).	Giá trị dương tính giả.
Đánh giá không tương đồng giữa các người đọc và các lần đọc.	Ngưỡng bệnh khác nhau ở bệnh khác nhau.
Không hay khó lặp lại được.	Không thích hợp để chẩn đoán bệnh gan.
Nguy cơ biến chứng, tử vong nhưng hiếm.	Vùng trung gian (Grey zone): Không xác định chính
Đắt tiền.	Xác được độ xơ hóa gan (14-33%).

IV. KẾT LUẬN.

Trong chẩn đoán và điều trị bệnh gan mạn luôn phải đánh giá được mức độ xơ hóa của gan giúp cho chẩn đoán đúng, theo dõi điều trị hiệu quả cũng như tiên lượng được bệnh.

Cho đến nay sinh thiết gan vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá xơ hóa gan, tuy nhiên vẫn còn ít nhiều hạn chế nên có rất nhiều kỹ thuật không xâm lấn ra đời giúp cho việc chẩn đoán mức độ xơ hóa gan thành như 1 chẩn đoán thường qui nhờ vào nhiều ưu điểm của nó từ đó giúp cho việc quản lý bệnh gan mạn hiệu quả hơn.

Mỗi kỹ thuật không xâm lấn đánh giá độ xơ hóa gan có những ưu và nhược điểm khác nhau, người bác sĩ phải nắm được các đặc điểm của mỗi kỹ thuật và đôi khi phải biết kết hợp các kỹ thuật đó để có được chẩn đoán độ xơ hóa gan chính xác nhất.

***Từ khóa: HBV, HCV, NAFLD, xơ hóa gan, xơ gan**

*** Key words: HBV, HCV, NAFLD, liver fibrosis, cirrhosis**

V. TÀI LIỆU THAM KHẢO.

1. Bộ y tế (2019), “Hướng dẫn chẩn đoán , điều trị bệnh viêm gan vi rút B”. *Quyết định 3310, ngày 29-07-2019.*

2. Don C. Rockey et al (2009), “Liver Biopsy”, *Hepatology*, Vol. 49, No. 3, 2009.

3. EASL-ALEHE (2015), “ASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis”, *Journal of Hepatology* 2015, vol. 63, 237-264.

4. Florian Bert (2017), “ Liver Fibrosis: Difficulties in Diagnostic and Treatment: A Review”, *Gastro Med Res.* 1(1). GMR.000502. 2017.

5. Gamal Shiha et al (2017), “ Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update”, *Hepatol Int* (2017) 11:1–30.

6. Hanyu Jiang et al (2018), “Non-invasive in vivo Imaging Grading of Liver Fibrosis”, *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2018 vol. 6, 198–207.

7. Jenny Yeuk-Ki Cheng, Grace Lai-Hung Wong (2017), “Advances in the diagnosis and treatment of liver fibrosis”, *Hepatoma Research* | Volume 3 | August 08, 2017. 156-169.

8. Ju Seop Kang and Min Ho Lee, “Noninvasive Diagnostic and Prognostic Assessment Tools for Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Liver Disease”, *Liver Cirrhosis-Update and Current Challenges*, 2017. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68317>.

9. Krishna Sumanth Nallagangula et al (2018), “ Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression”, *Future Sci. OA* (2018) 4(1), FSO250.

10. Peter Jarcuska et al (2016), “Evaluation of hepatic fibrosis – access to non-invasive methods, national practice/guidelines in Central Europe”, *Clinical and Experimental Hepatology*- 1/2016.

11. Rahul Kumar et al (2018), “A practical clinical approach to liver fibrosis” *Singapore Med J* 2018; 59(12): 628-633 <https://doi.org/10.11622/smedj.2018145>.

12. Shujing Li et al (2019), ” Liver Fibrosis Conventional and Molecular Imaging Diagnosis Update”, *J Liver* 2019, 8:1 . DOI: 10.4172/2167-0889.1000236.

13. Siddharth Singh et al (2013), “Liver Stiffness Is Associated With Risk of Decompensation, Liver Cancer, and Death in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis”, *Clinical Gastroenterology Hepatology* 2013; Vol 11, No 12:1573–1584.

14. Yoav Lurie et al (2015), “ Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis”, *World J Gastroenterol* November 7, 2015, Volume 21, Issue 41: 11567- 11583.

