

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

VŨ THỊ THU TRANG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
MỘT SỐ XÉT NGHIỆM, SIÊU ÂM VÀ MÔ BỆNH HỌC
BỆNH GAN NHIỄM MỠ**

Chuyên ngành: Nội tiêu hóa

Mã số: 62.72.01.43

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2019

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Trịnh Tuấn Dũng
2. TS. Dương Minh Thắng

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp trường tại
Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108
Vào hồi ngày tháng năm 2019

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

**CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC
ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Vũ Thị Thu Trang, Trịnh Tuấn Dũng, Nguyễn Tiến Thịnh, Dương Minh Thắng (2018), "Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh gan nhiễm mỡ". *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 13:247-251.
2. Vũ Thị Thu Trang, Trịnh Tuấn Dũng, Nguyễn Tiến Thịnh, Dương Minh Thắng (2018), "Đặc điểm mô bệnh học của bệnh gan nhiễm mỡ". *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 13:258-263.
3. Vũ Thị Thu Trang, Trịnh Tuấn Dũng, Nguyễn Tiến Thịnh, Dương Minh Thắng (2019), " Liên quan giữa lâm sàng, xét nghiệm với độ xơ hóa gan và giá trị của một số phương pháp chẩn đoán xơ hóa gan không xâm lấn trong bệnh gan nhiễm mỡ". *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 14:57-62.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gan nhiễm mỡ (GNM) là tình trạng tích tụ chất béo (chủ yếu là triglycerid) bất thường trong tế bào gan do nhiều nguyên nhân gây nên như rượu, rối loạn chuyển hóa, rối loạn về dinh dưỡng, nhiễm độc, thuốc, viêm gan vi rút... Bệnh tiến triển âm thầm từ giai đoạn nhiễm mỡ đơn thuần đến viêm gan nhiễm mỡ (VGNM) và cuối cùng là xơ gan. Trên lâm sàng thường gặp GNM do rượu và GNM không do rượu. GNM do rượu là toàn bộ các trường hợp liên quan đến lạm dụng rượu, còn GNM không do rượu bao gồm các bệnh lý gan liên quan đến chuyển hóa và dinh dưỡng thường là hậu quả của tình trạng đề kháng insulin và béo phì.

Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới tỷ lệ GNM trên toàn thế giới dao động từ 4% đến 46% tùy theo từng vùng và khu vực. Trong nhiều năm qua, các phương pháp chẩn đoán không xâm lấn đã không ngừng được nghiên cứu phát triển nhằm mục đích thay thế xét nghiệm mô bệnh học (MBH). Tuy nhiên tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán GNM vẫn là sinh thiết gan và xét nghiệm MBH. Sinh thiết gan không chỉ giúp chẩn đoán xác định bệnh GNM mà quan trọng hơn là có thể chẩn đoán chính xác mức độ và giai đoạn bệnh, giúp tiên lượng và đánh giá hiệu quả điều trị bệnh GNM.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về bệnh GNM, kết quả cho thấy hậu quả nghiêm trọng của bệnh đối với cá nhân cũng như toàn xã hội. Tại Việt Nam, bệnh GNM cũng ngày một gia tăng và đang là vấn đề thời sự của ngành y tế và được cả xã hội quan tâm. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn chưa có thống kê cụ thể nào về tình trạng GNM và chưa có nhiều nghiên cứu về bệnh GNM tại Việt Nam, đặc biệt là các nghiên cứu chuyên sâu có sinh thiết gan làm tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh GNM. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm hai mục tiêu chính sau:

1. *Khảo sát đặc điểm lâm sàng, một số xét nghiệm, siêu âm và mô bệnh học trong bệnh gan nhiễm mỡ.*

2. *Tìm hiểu mối liên quan giữa lâm sàng, xét nghiệm, siêu âm với hình thái tổn thương mô bệnh học và giá trị của một số phương pháp chẩn đoán không xâm lấn trong bệnh gan nhiễm mỡ.*

BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dài 136 trang, gồm: Đặt vấn đề 2 trang, Tổng quan 34 trang, Đối tượng phương pháp nghiên cứu 22 trang, Kết quả nghiên cứu 40 trang, Bàn luận 35 trang, Kết luận 2 trang, Kiến nghị 1 trang. Luận án có 51 Bảng, 16 Biểu đồ, 19 Hình. Có 129 Tài liệu tham khảo (8 Tiếng Việt và 121 Tiếng Anh) và 2 phụ lục.

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá chi tiết tổn thương MBH của bệnh GNM tại Việt Nam. Công trình nghiên cứu đã cho kết quả khá toàn diện về bệnh GNM bao gồm đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm, siêu âm và tổn thương MBH của bệnh GNM nói chung và sự khác nhau giữa bệnh GNM do rượu và không do rượu. Luận án cũng đánh giá được mối liên quan giữa lâm sàng xét nghiệm, siêu âm với mức độ tổn thương MBH trong bệnh gan nhiễm mỡ. Đặc biệt đề tài đã chỉ ra giá trị của một số phương pháp chuẩn đoán không xâm lấn trong bệnh GNM như chỉ số APRI, FIB-4, Forns có giá trị tốt để chẩn đoán xơ hóa gan trong bệnh gan nhiễm mỡ và chỉ số ANI là một chỉ số rất tốt trong chẩn đoán phân biệt GNM do rượu và không do rượu. Đây là những đóng góp có giá trị cả về lý luận và thực tiễn trong chẩn đoán và điều trị bệnh GNM.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Dịch tễ học của bệnh GNM

1.1.1. Bệnh GNM do rượu

Rượu gây ra khoảng hơn 200 bệnh lý và các tổn thương khác nhau trên cơ thể, là nguyên nhân hàng đầu gây ra các bệnh gan ở phương Tây và là nguyên nhân đứng hàng thứ hai ở châu Á sau viêm gan vi rút.

1.1.2. Bệnh gan GNM không do rượu

Theo Tổ chức Tiêu hóa thế giới, Hiệp hội Tiêu hóa Mỹ và Hội Gan mật châu Âu, bệnh GNM không do rượu đang là nguyên nhân thường gặp nhất của các bệnh gan trên toàn cầu. Tỷ lệ của bệnh GNM không do rượu trên toàn thế giới dao động từ 4-46%, tỷ lệ VGNM không do rượu thì thấp hơn từ 3-5%.

1.2. Định nghĩa, nguyên nhân, phân loại, cơ chế bệnh sinh bệnh GNM

1.2.1. Định nghĩa

Gan nhiễm mỡ được đặc trưng bởi sự tích tụ chất béo (chủ yếu là triglycerid) quá mức trong tế bào gan. Bệnh gan nhiễm mỡ được xác định khi có trên 5% các tế bào gan bị thoái hóa mỡ chẩn đoán bằng mô bệnh học hoặc chụp cộng hưởng từ.

1.2.2. Nguyên nhân

* Nguyên nhân GNM mạn tính: Nghiện rượu, béo phì, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, phẫu thuật nối hồi – hồi tràng, thiếu hụt dinh dưỡng protein - năng lượng, nuôi ăn qua đường tĩnh mạch, giảm cân nhanh, những rối loạn di truyền về oxy hóa acid béo ở ty lạp thể, các bệnh gan khác...

* Nguyên nhân GNM cấp tính: Ngộ độc rượu, GNM trong thai kỳ, hội chứng Reye, bệnh ói mửa Jamaican, bệnh Wolman, các chất độc dạng hợp chất

1.2.3. Phân loại

1.2.3.1. Theo MBH: GNM hạt to, GNM hạt nhỏ, GNM hỗn hợp.

1.2.3.2. Theo nguyên nhân: GNM do rượu, GNM không do rượu, GNM thứ phát do các nguyên nhân khác.

1.2.4. Cơ chế bệnh sinh

Sự tích tụ mỡ trong tế bào gan là hậu quả của bốn quá trình:

- Tăng hấp thu các acid béo tự do (từ mỡ trong thức ăn hoặc mỡ trong cơ thể) từ các tĩnh mạch cửa.
- Tăng tổng hợp các acid béo tự do trong gan từ glucose hay acetat.
- Giảm quá trình oxy hóa của các acid béo tự do trong các ty lạp thể.
- Giảm tổng hợp hoặc tiết lipoprotein (các lipoprotein trong lượng phân tử thấp, VLDL) là các con đường chính để đưa lipid ra khỏi gan.

1.3. Biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện lâm sàng của bệnh GNM tùy thuộc vào nguyên nhân và giai đoạn bệnh. Phần lớn các trường hợp GNM không có triệu chứng lâm sàng hoặc có triệu chứng không đặc hiệu.

1.4. Các chỉ điểm sinh học chẩn đoán bệnh GNM

1.4.1. Một số chỉ điểm sinh học chẩn đoán thoái hóa mỡ gan

1.4.1.1. FLI (Fatty liver index)

1.4.1.2. HSI (hepatic steatosis index)

1.4.1.3. LAP (lipid accumulation product)

1.4.2. Các chỉ điểm sinh học xác định VGNM và xơ hóa gan

1.4.2.1. Các enzym gan AST, ALT,GGT

1.4.2.2. Chỉ số APRI

1.4.2.3. Chỉ số Forns

1.4.2.4. Chỉ số FIB-4

1.4.3. Chỉ số ANI phân biệt gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu

Chỉ số ANI là một chỉ số khá đơn giản, thuận tiện, sử dụng trong

lâm sàng nhằm phân biệt GNM do rượu và GNM không do rượu.

$ANI = -58,5 + 0,637 (MCV) + 3,91 (AST/ALT) - 0,406 (BMI) + 6,35$ (với nam)

1.5. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh

1.5.1. Siêu âm

Siêu âm là phương pháp đơn giản, thuận tiện, rẻ tiền, thường được sử dụng nhất cho việc sàng lọc GNM và thường là lựa chọn đầu tiên để đánh giá GNM. Các báo cáo về độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm để phát hiện tất cả các giai đoạn của thoái hóa mỡ gan tương ứng là 60-94% và 66-95%. Tuy nhiên siêu âm chỉ có giá trị tốt trong các trường hợp GNM vừa và nặng ($> 30\%$ số tế bào gan bị thoái hóa mỡ).

1.5.2. Chụp cắt lớp vi tính (Computed tomography - CT)

Chụp cắt lớp vi tính là phương pháp có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán GNM, với GNM vừa và nặng ($\geq 30\%$ trên mô học), chụp CT có độ nhạy là 84% và độ đặc hiệu là 100%. Tuy nhiên Chụp CT có độ nhạy thấp với các trường hợp GNM nhẹ dưới 30% và độ đặc hiệu chẩn đoán GNM cũng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như xơ hóa, viêm và phù nề do đó chụp CT không phân biệt được GNM đơn thuần và viêm GNM.

1.5.3. Chụp cộng hưởng từ (Magnetic resonance imaging - MRI)

Chụp MRI là một kỹ thuật chính xác và tương đối vượt trội hơn so với siêu âm và chụp CT để phát hiện những trường hợp GNM nhẹ. MRI có thể được sử dụng để định tính và định lượng chất béo trong nhu mô gan. Tuy nhiên chụp MRI vẫn khó phân biệt được khi có viêm và xơ hóa gan, mặt khác do chi phí tốn kém nên MRI vẫn chưa được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng để chẩn đoán GNM.

1.5.4. Các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan

Giá trị chung của các phương pháp đo độ đàn hồi gan trong bệnh GNM là cho phép đánh giá độ xơ hóa gan, Fibroscan cũng cho phép đánh

giá được độ nhiễm mỡ gan nhưng không đánh giá chính xác được các giai đoạn cũng như các loại tổn thương trong bệnh gan nhiễm mỡ.

1.6. Mô bệnh học bệnh gan nhiễm mỡ

1.6.1. Thoái hóa mỡ: Có 2 kiểu thoái hóa mỡ của tế bào gan là thoái hóa mỡ hạt to và hạt nhỏ.

1.6.1.1. Thoái hóa mỡ hạt to

Thoái hóa mỡ hạt to (không bào lớn) là do sự lắng đọng chất béo trong bào tương của tế bào gan tạo thành những hạt mỡ lớn.

1.6.1.2. Thoái hóa mỡ hạt nhỏ

Thoái hóa mỡ hạt nhỏ (thoái hóa mỡ không bào nhỏ) thường liên quan đến quá trình rối loạn chuyển hóa mỡ trong tế bào gan khiến bộ ty lạp thể bị thoái hóa biến đổi thành nhiều hạt mỡ nhỏ nằm trong bào tương của tế bào gan, vây quanh nhân tế bào không làm đẩy lệch nhân.

1.6.2. Tổn thương tế bào gan

1.6.2.1. Phồng tế bào gan (Balloning hepatocyte)

1.6.2.2. Tế Acidophil (Apoptotic hepatocyte)

1.6.2.3. Hoại tử tế bào gan

1.6.3. Viêm tiểu thùy và khoảng cửa

1.6.4. Xơ hóa gan

1.6.5. Các tổn thương khác trong bệnh gan nhiễm mỡ

1.6.5.1. Tế Mallory-Denk

1.6.5.2. Không bào nhân (Glycogenated nuclei - Nuclear vacuolation)

1.6.5.3. Ty thể khổng lồ

1.6.6. Chẩn đoán giai đoạn và mức độ gan nhiễm mỡ: Theo thang điểm NAS và thuật toán FLIP. Chia 3 giai đoạn: GNM đơn thuần, Viêm GNM, Xơ gan do GNM.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

102 bệnh nhân GNM được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12 năm 2013 đến tháng 12 năm 2016.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm MBH là GNM bất kể do rượu, không do rượu, hay các nguyên nhân khác như viêm gan vi rút B, C, thuốc ...

Tiêu chuẩn chẩn đoán gan nhiễm mỡ:

Chẩn đoán GNM trên MBH khi có $\geq 5\%$ số tế bào gan bị nhiễm mỡ (đếm số lượng tế bào gan trên 5 vi trường ở độ phóng đại 400 lần, chia lấy số lượng trung bình).

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân có bệnh nặng như suy thận, suy tim, suy hô hấp, đang có nhiễm trùng nặng, xơ gan mất bù, ung thư gan, áp xe gan, nhiễm trùng đường mật...
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Mẫu sinh thiết gan không đạt tiêu chuẩn: dưới 4 khoảng cửa, chiều dài dưới 1,5 cm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiền cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, $n=102$.

2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.3.1. Nguyên nhân gan nhiễm mỡ: Chia thành 3 nhóm là GNM do rượu, GNM không do rượu, GNM do nhiều nguyên nhân/ không xác định được nguyên nhân.

2.2.3.2. Đặc điểm lâm sàng

* Tuổi, giới, BMI, vòng bụng

* Tiền sử: Lạm dụng rượu, đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, hội chứng chuyển hóa, viêm gan vi rút B, C...

* Triệu chứng cơ năng và thực thể: Mệt mỏi, chướng bụng, rối loạn phân, tức nặng hạ sườn phải, sao mạch, vàng da, gan to, không triệu chứng.

2.2.3.3. Chỉ số huyết học và sinh hóa máu

- Huyết học: Số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, Hb, MCV, tỷ lệ Prothrombin.

- Sinh hóa: Ure, creatinin, bilirubin toàn phần, protein toàn phần, albumin, glucose máu lúc đói, hoạt độ men AST, hoạt độ men ALT, hoạt độ men GGT, cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol.

2.2.3.4. Đặc điểm siêu âm gan

* Mức độ nhiễm mỡ trên siêu âm: Chia 3 độ (độ I, độ II, độ III).

* Đặc điểm tổn thương trên siêu âm: Gan to, GNM lan tỏa, GNM có giả u (khối tăng âm, khối giảm âm, khối hỗn hợp âm).

2.2.3.5. Đặc điểm mô bệnh học

* Giai đoạn bệnh gan nhiễm mỡ: chia 3 giai đoạn là GNM đơn thuần, VGNM và xơ gan do GNM. Chẩn đoán dựa vào MBH

* Thoái hóa mỡ

- Mức độ thoái hóa mỡ: Chia thành 3 độ (độ 1, độ 2, độ 3)

- Phân loại thoái hóa mỡ: Chia thành 3 loại là GNM hạt to, GNM hạt nhỏ và GNM hỗn hợp (có cả thoái hóa mỡ hạt to và thoái hóa mỡ hạt nhỏ).

- Vị trí thoái hóa mỡ: Vùng 3, vùng 1, rải rác toàn bộ.

* Tổn thương viêm

- Viêm tiểu thùy: Chia 3 mức độ (nhẹ, trung bình, nặng).

- Viêm khoảng cửa: Chia 3 mức độ (nhẹ, trung bình, nặng).

- Loại tế bào viêm: chia thành 2 nhóm (chủ yếu lympho và hỗn hợp).

- Đánh giá mức độ VGNM: tính điểm NAS.

* Các tổn thương tế bào gan: Phồng tế bào gan, hoại tử tế bào gan, thể acidophil, thể Mallory-Denk, không bào nhân, ty thể khổng lồ.

* Một số tổn thương khác: U hạt mỡ nhỏ, u hạt mỡ lớn, tăng sinh vi quản mật, loạn sản tế bào gan.

* Đặc điểm xơ hóa gan: Đánh giá trên 3 tiêu bản nhuộm khác nhau: nhuộm HE, nhuộm Trichrome Masson, nhuộm hóa mô Vimentin.

- Vị trí xơ hóa gan

- Mức độ xơ hóa gan: Tính theo 2 thang điểm (thang điểm Metavir và thang điểm xơ hóa NAS).

2.2.3.6. Một số chỉ số không xâm lấn chẩn đoán nguyên nhân, độ nhiễm mỡ và độ xơ hóa gan

- Chỉ số ANI: chẩn đoán phân biệt GNM do rượu và không do rượu.

- Chỉ số đánh giá nhiễm mỡ gan: HSI, FLI, LAP.

- Các chỉ số đánh giá độ xơ hóa gan: APRI, FIB-4, Forns.

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

Các máy móc xét nghiệm, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh hiện đại được sử dụng thường quy tại bệnh viện TUQĐ 108, súng sinh thiết Fast-gun, kim sinh thiết Fast-cut.

2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.5.1. Khám lâm sàng

2.2.5.2. Xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu

2.2.5.3. Siêu âm ổ bụng

2.2.5.4. Sinh thiết gan

Sinh thiết gan bằng dụng cụ sinh thiết Fast-Gun và kim sinh thiết gan Fast-Cut 16G dưới hướng dẫn của siêu âm tại Phòng Can thiệp, Khoa Nội tiêu hóa (A3), Bệnh viện TUQĐ 108 theo quy trình của Bộ y tế.

* Chỉ định: Tiến hành sinh thiết gan với những bệnh nhân nghi ngờ VGNM, bệnh nhân GNM trên siêu âm có hình ảnh tổn thương phối hợp

cần sinh thiết để chẩn đoán xác định. Những trường hợp có tổn thương phối hợp sẽ lấy 2 mảnh mô gan: một mảnh mô gan thường và một mảnh tại vị trí tổn thương nghi ngờ.

* **Chống chỉ định:** Theo quy định của bộ y tế.

2.2.4.5. *Xét nghiệm mô bệnh học:* Xét nghiệm MBH được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện TƯQĐ 108.

* **Cố định và xử lý bệnh phẩm:** các mảnh sinh thiết gan được cố định ngay tại phòng sinh thiết bằng dung dịch formol 10% đậm trung tính và được chuyển đến Khoa Giải phẫu bệnh trong vòng 24h.

* **Nhuộm tiêu bản:** Bảng 3 kỹ thuật khác nhau: Nhuộm Hematoxylin-Eosin (HE), nhuộm ba màu (Trichrome Masson) và nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể Vimentin (nhuộm Vimentin).

2.2.6. **Phân tích và xử lý số liệu:** Bảng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 21.0.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Theo quy định của Bộ Y tế và Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân GNM

* **Nguyên nhân:** GNM không do rượu 42,2%; GNM do rượu 33,3%, GNM do nhiều nguyên nhân hoặc không xác định được nguyên nhân 24,5%.

* **Giai đoạn:** VGNM 83,3%, GNM đơn thuần 11,8%, xơ gan 4,6%.

* **Tuổi giới:** Tuổi trung bình của bệnh nhân GNM là $49,77 \pm 11,89$. Tỷ lệ nam:nữ là 2:1.

Bảng 3.3. Chỉ số khối cơ thể và vòng bụng của bệnh nhân GNM

Chỉ số		n	%
Vòng bụng (cm)	Bình thường	49	48,0

	Tăng	53	52,0
BMI (kg/m ²)	Bình thường	33	32,3
	Thừa cân	36	35,3
	Béo phì	33	32,4
	BMI trung bình	23,99 ± 2,04	

Nhận xét: Tỷ lệ tăng vòng bụng 52%, thừa cân 35,3%, béo phì 32,4%, BMI trung bình là 23,99 ± 2,04.

Bảng 3.4. Các chỉ số cơ thể của bệnh nhân GNM do rượu và không do rượu

Chỉ số \ Nhóm	GNM do rượu (n = 34)	GNM không do rượu (n = 43)	p
Tăng vòng bụng	3 (8,8)	41 (95,3)	< 0,05
BMI bình thường	21 (61,8)	1 (2,3)	
Thừa cân	13 (38,2)	14 (32,6)	
Béo phì	0	28 (65,1)	
BMI trung bình	22,52 ± 1,51	25,47 ± 1,52	

Nhận xét: Nhóm GNM không do rượu có BMI trung bình và tỷ lệ thừa cân, béo phì cao hơn GNM do rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.6. Triệu chứng lâm sàng gặp ở bệnh nhân GNM (n = 102)

Triệu chứng	n	%
Mệt mỏi	42	41,2
Chướng bụng	29	28,4
Rối loạn phân	30	29,4
Tức nặng hạ sườn phải	27	26,5
Gan to	15	14,7
Sao mạch	13	12,7
Vàng da	3	2,9
Không triệu chứng	35	34,3

Nhận xét: 34,3% bệnh nhân GNM không có triệu chứng lâm sàng. Triệu chứng hay gặp là mệt mỏi 41,2%; chướng bụng 28,4%; rối loạn phân 29,4%; tức nặng hạ sườn phải 26,5%.

- * VGNM và xơ gan có nhiều triệu chứng lâm sàng hơn GNM đơn thuần.
- * Triệu chứng lâm sàng gặp nhiều hơn ở nhóm GNM do rượu so với nhóm GNM không do rượu.

3.2. Đặc điểm xét nghiệm của bệnh nhân GNM

- * Các xét nghiệm huyết học cơ bản hầu hết bình thường.
- * Nhóm GNM do rượu có MCV trung bình là $95,94 \pm 10,5$ fl và tỷ lệ tăng MCV là 41,1% cao hơn nhóm GNM không do rượu ($85,7 \pm 5,33$ fl và 2,3%), $p < 0,001$.

Bảng 3.11. Xét nghiệm enzym gan huyết thanh ở bệnh nhân GNM

Chỉ số		AST (U/l)	ALT (U/l)	GGT (U/l)
Giá trị tăng	n	35	40	58
	%	34,5	39,2	56,9
Khoảng giá trị		13 - 430	8 - 443	8 - 1866
Giá trị trung vị		30	33	62
$\bar{X} \pm SD$		$52,57 \pm 65,39$	$48,4 \pm 55,5$	$186,9 \pm 343,59$

Nhận xét: Giá trị của các enzym gan dao động trong khoảng lớn. Tỷ lệ tăng GGT là 56,9%, tăng AST là 34,5%, tăng ALT là 39,2%.

- * Nhóm bệnh nhân GNM đơn thuần hầu hết không có tăng enzym gan, nhóm VGNM và xơ gan có 38,9% tăng AST huyết thanh; 44,4% tăng ALT huyết thanh; 62,2% tăng GGT huyết thanh.

* GNM do rượu có tỷ lệ tăng và hoạt độ AST và GGT trung bình cao hơn nhóm GNM không do rượu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- * Có 24,7% bệnh nhân GNM có tăng đường máu, 16,8% có rối loạn đường huyết đói. Có 67,6% bệnh nhân GNM có rối loạn lipid máu, trong đó 41,8% tăng cholesterol máu; 50,5% tăng triglycerid máu; 31,9% tăng LDL máu; 22,2% giảm HDL máu.

* Nhóm VGNM có tỷ lệ rối loạn lipid máu và tăng triglycerid cao hơn nhóm GNM đơn thuần. Nhóm GNM không do rượu có tỷ lệ tăng LDL-cholesterol cao hơn nhóm GNM do rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.3. Đặc điểm siêu âm gan của bệnh nhân GNM

Bảng 3.16. Đặc điểm tổn thương nhiễm mỡ trên siêu âm

Đặc điểm tổn thương trên siêu âm		n	%
Gan to		11	10,8
GNM lan tỏa đồng đều		43	42,2
GNM lan tỏa có hình ảnh giả u	Khối giảm âm	46	45,1
	Khối tăng âm	12	11,8
	Khối hỗn hợp âm	1	1,0
	Tổng	59	57,8

Nhận xét: Chỉ có 10,8% các bệnh nhân GNM có gan to trên siêu âm. Tỷ lệ giả u là 58,9% trong đó có 45,1% là dạng khối giảm âm.

3.4. Đặc điểm mô bệnh học của GNM

Bảng 3.17. Đặc điểm tổn thương nhiễm mỡ

Tổn thương		n	%
Mức độ nhiễm mỡ	Độ I	42	41,2
	Độ II	45	44,1
	Độ III	15	14,7
Loại thoái hóa mỡ	Hạt to	65	63,7
	Hạt nhỏ	3	2,9
	Hỗn hợp	34	33,4
Vị trí	Vùng 1	3	2,9
	Vùng 3	23	22,6
	Toàn bộ	76	74,5

Nhận xét: Có 41,2% GNM độ I và 44,1% độ II. Thoái hóa mỡ hạt to chiếm 63,7% và vị trí rải rác toàn bộ gan chiếm 74,5%.

Bảng 3.19. Đặc điểm viêm tiểu thùy gan của bệnh nhân GNM

Tổn thương		n	%
Viêm tiểu thùy	Không có	5	4,9
	Nhẹ	65	63,7
	Trung bình	26	25,5
	Nặng	6	5,9

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân GNM có viêm tiểu thùy gan (95%), trong đó chủ yếu viêm tiểu thùy mức độ nhẹ chiếm 65%.

Bảng 3.20. Đặc điểm viêm khoảng cửa của bệnh nhân GNM

Tổn thương		n	%
Viêm khoảng cửa	Không có	16	15,7
	Nhẹ	47	46,1
	Trung bình	29	28,4
	Nặng	10	9,8
Loại tế bào viêm	Bạch cầu đơn nhân	64	62,7
	Hỗn hợp có BCĐNTT	38	37,3

Nhận xét: Viêm khoảng cửa chiếm 84,3%, chủ yếu là mức độ nhẹ (46,1%) và trung bình (28,4%).

Bảng 3.22. Đặc điểm tổn thương tế bào gan của bệnh nhân GNM

Tổn thương		n	%
Phòng tế bào gan	Không có	8	7,8
	Ít	44	43,2
	Nhiều	50	49,0
Hoại tử tế bào gan	Không có	43	42,2
	Ít	49	48,0
	Nhiều	10	9,8
Thế acidophil	Không có	10	9,8
	Ít	76	74,5
	Nhiều	16	15,7
U hạt mỡ nhỏ		83	81,4
U hạt mỡ lớn		17	16,7
Không bào nhân		39	38,2
Thế Mallory-Denk		36	35,3
Ty thể khổng lồ		17	16,7
Tăng sinh vi quản mật		6	5,9

Nhận xét: Các tổn thương hay gặp là phỏng tế bào gan, thể acidophil, u hạt mỡ nhỏ và hoại tử tế bào gan.

* VGNM và xơ gan có tổn thương phỏng tế bào gan, thể acidophil, hoại tử tế bào gan nhiều hơn GNM đơn thuần.

* Hoại tử tế bào gan, thể Mallory-Denk, ty thể khổng lồ ở nhóm GNM do rượu cao hơn nhóm GNM không do rượu; không bào nhân ở nhóm GNM không do rượu (51,2%) hơn GNM do rượu (23,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Bảng 3.25. Đặc điểm xơ hóa gan theo phương pháp nhuộm

Phương pháp nhuộm Xơ hóa	HE n (%)	Trichrome Masson n (%)	Vimentin n (%)
Quanh mao mạch nan hoa	14 (13,7)	77 (75,5)	94 (92,1)
Quanh tế bào	4 (3,9)	32 (31,1)	97 (95,1)
Khoảng cửa	40 (39,2)	71 (69,6)	82 (80,4)
Vách xơ	13 (12,7)	22 (21,6)	23 (22,5)
Cầu xơ	8 (7,8)	13 (12,7)	15 (14,7)
Xơ gan	5 (4,9)	5 (4,9)	5 (4,9)

Nhận xét: Nhuộm Trichrome Masson và Vimentin phát hiện tỷ lệ xơ hóa cao hơn nhuộm HE. Hầu hết các bệnh nhân GNM đã có xơ hóa gan.

Bảng 3.28. Đặc điểm xơ hóa gan của GNM do rượu và không do rượu

Nhóm Xơ hóa	GNM do rượu (n = 34) n (%)	GNM không do rượu (n = 43) n (%)	p
Quanh mao mạch nan hoa	33 (97,1)	37 (86)	> 0,05
Quanh tế bào	34 (100)	38 (88,4)	> 0,05
Khoảng cửa	32 (94,1)	27 (62,8)	< 0,001
Vách xơ	11 (32,4)	6 (14,0)	> 0,05
Cầu xơ	7 (20,6)	3 (7,0)	> 0,05
Xơ gan	4 (11,8)	0	

Nhận xét: GNM do rượu có tỷ lệ xơ hóa khoảng cửa (94,1%) cao hơn GNM không do rượu (62,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

* Theo thang điểm NAS nhóm GNM do rượu có tỷ lệ xơ hóa gan mức độ trung bình nặng cao hơn so với nhóm GNM không do rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

3.5. Liên quan giữa lâm sàng, xét nghiệm, siêu âm và MBH của GNM

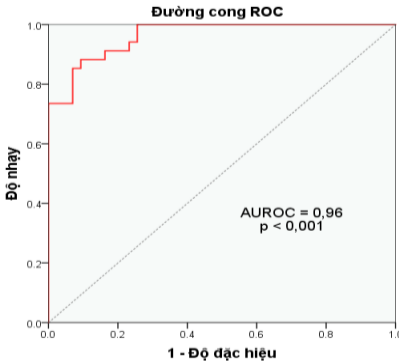
* Có mối tương quan thuận giữa vòng bụng và BMI với mức độ thoái hóa mỡ gan ở nhóm GNM không do rượu (r là 0,43 và 0,35; $p < 0,05$).

* Có mối tương quan thuận giữa hoạt độ AST với mức độ nhiễm mỡ gan, mức độ viêm và mức độ xơ hóa gan (r tương ứng là 0,289; 0,337; 0,271; $p < 0,05$), giữa hoạt độ ALT với mức độ viêm gan ($r = 0,308$, $p < 0,05$). Có mối tương quan thuận giữa hoạt độ GGT với mức độ viêm và mức độ xơ hóa (r tương ứng là 0,237 và 0,371; $p < 0,05$).

* Có mối tương quan thuận giữa mức độ nhiễm mỡ và mức độ viêm gan ($r = 0,82$; $p < 0,05$), giữa mức độ nhiễm mỡ và mức độ xơ hóa gan ($r = 0,283$; $p < 0,05$), giữa mức độ viêm gan và mức độ xơ hóa gan ($r = 0,421$; $p < 0,05$).

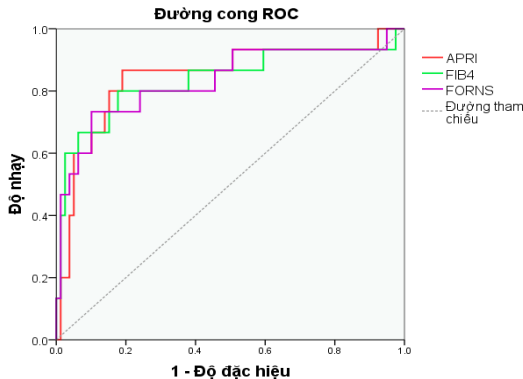
* Có sự tương đồng kém giữa siêu âm và MBH trong chẩn đoán mức độ GNM với hệ số Kappa = 0,152; $p < 0,05$

3.6. Giá trị của một số phương pháp chẩn đoán không xâm lấn trong bệnh GNM



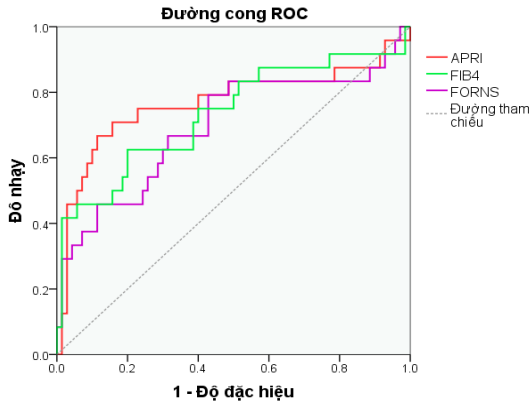
Biểu đồ 3.14. Đường cong ROC của chỉ số ANI trong chẩn đoán GNM do rượu và không do rượu

Nhận xét: Chỉ số ANI có giá trị tốt trong chẩn đoán phân biệt GNM không do rượu và GNM do rượu với AUC = 0,96 và $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.15. Đường cong ROC của các test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan F3-F4 với xơ hóa gan F0-F2

Nhận xét: APRI, FIB-4, Forns đều có giá trị khá tốt để chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan mức độ nặng (F3-F4) với xơ hóa gan mức độ nhẹ và vừa (F0-F2) với AUROC > 0,8 và $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.16. Đường cong ROC của các test không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan F2-F4 với xơ hóa gan F0-F1

Nhận xét: Các test APRI, FIB-4, Forns đều có giá trị mức độ vừa để phân biệt xơ hóa gan mức độ vừa và nặng (F2-F4) với xơ hóa gan mức độ nhẹ (F0-F1) với AUROC $\geq 0,7$ và $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân GNM

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân GNM trong nghiên cứu của chúng tôi là $49,47 \pm 11,89$ năm. Tỷ lệ nam:nữ là 2:1.

Tỷ lệ thừa cân là 35,3%, tỷ lệ béo phì là 32,4%, tăng vòng bụng chiếm 52%. Nhóm GNM không do rượu 95,3% có tăng vòng bụng, 65,1% béo phì, 32,6% thừa cân, trong khi nhóm GNM do rượu hầu hết bình thường. BMI trung bình GNM không do rượu là $25,46 \pm 1,52$ cao hơn GNM do rượu $22,53 \pm 1,53$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Trong nghiên cứu này có 34,3% các đối tượng không có triệu chứng lâm sàng. Một số triệu chứng cơ năng thường gặp là mệt mỏi (41,2%), cảm giác đầy chướng bụng (28,4%), rối loạn phân (29,4%), tức

nặng hạ sườn phải (26,5%). Có rất ít triệu chứng thực thể, chỉ có gan to chiếm 14,7%. VGNM có biểu hiện lâm sàng nhiều hơn GNM đơn thuần. GNM do rượu có biểu hiện lâm sàng nhiều hơn GNM không do rượu.

4.2. Đặc điểm xét nghiệm của bệnh nhân GNM

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hầu hết các bệnh nhân GNM có xét nghiệm huyết học và chức năng gan bình thường. Các bệnh nhân GNM do rượu có MCV trung bình là $95,94 \pm 10,5$ fL và 41,1% có MCV tăng, cao hơn nhóm GNM không do rượu có MCV trung bình là $85,7 \pm 5,33$ fL và tỷ lệ MCV tăng chỉ có 2,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Về các enzym gan huyết thanh, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, giá trị của các enzym gan huyết thanh dao động trong khoảng lớn. Chỉ có 34,5% tăng AST, 39,2% tăng ALT và 56,9% tăng GGT huyết thanh. Trong đó VGNM có tỷ lệ tăng enzym gan huyết thanh cao hơn GNM đơn thuần. GNM do rượu có tỷ lệ và mức độ tăng AST và GGT cao hơn GNM không do rượu. Không thấy có sự khác biệt về tăng ALT giữa GNM do rượu và không do rượu.

Trong nghiên cứu này, có 24,8% bệnh nhân GNM có tăng đường máu lúc đói, 16,8% rối loạn đường máu đói, nồng độ glucose máu lúc đói trung bình ở ngưỡng cao $6,61 \pm 2,44$ mmol/l. Không có sự khác biệt về rối loạn đường máu lúc đói giữa GNM đơn thuần với VGNM cũng như giữa GNM do rượu với GNM không do rượu.

Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở bệnh nhân GNM trong nghiên cứu là 67,6%, trong đó 41,8% tăng cholesterol toàn phần, 50,5% tăng triglycerid, 31,9% tăng LDL-cholesterol, 22,2% giảm HDL-cholesterol. Tỷ lệ rối loạn lipid máu và tăng triglycerid máu ở bệnh nhân VGNM cao hơn so với GNM đơn thuần. Không có sự khác biệt về tỷ lệ rối loạn lipid

máu giữa GNM do rượu và GNM không do rượu, tuy nhiên nhóm GNM không do rượu có tỷ lệ tăng LDL-cho cao hơn nhóm GNM do rượu.

4.3. Đặc điểm siêu âm gan của bệnh nhân GNM

Về đặc điểm tổn thương nhiễm mỡ trên siêu âm và các tổn thương phối hợp khác, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ có 10,8% bệnh nhân GNM có gan to. Có 42,2% các trường hợp là GNM lan tỏa đồng đều. Có 57,8% GNM lan tỏa nhưng có hình ảnh tổn thương giả u, trong đó 45,1% có hình ảnh khối giảm âm, 11,8% có hình ảnh khối tăng âm, hình ảnh vùng hỗn hợp âm chỉ có 1 bệnh nhân chiếm 1%.

4.4. Đặc điểm mô bệnh học của bệnh nhân GNM

4.4.1. Đặc điểm tổn thương thoái hóa mỡ

Trong nghiên cứu này, phần lớn các trường hợp GNM là thoái hóa mỡ hạt to (63,7%) và hỗn hợp cả hạt to và hạt nhỏ (33,3%), chỉ có 2,9% thoái hóa mỡ hạt nhỏ. Chủ yếu là thoái hóa mỡ độ 1 (41,2%) và độ 2 (44,1%). Thoái hóa mỡ lan tỏa toàn bộ gan chiếm 74,5%, vùng 3 là 22,5%, chỉ có 3 trường hợp thoái hóa mỡ ở vùng 1 (quanh khoảng cửa). Không có sự khác biệt về đặc điểm thoái hóa mỡ giữa GNM do rượu và không do rượu.

4.4.2. Đặc điểm tổn thương viêm

Kết quả nghiên cứu cho thấy, phần lớn các bệnh nhân đã có viêm tiểu thùy và viêm khoảng cửa. Viêm tiểu thùy mức độ nhẹ là 63,7%, trung bình là 25,5%, mức độ nặng 5,9% và 4,9% không có viêm tiểu thùy. Không có sự khác biệt về mức độ viêm tiểu thùy giữa nhóm GNM do rượu và GNM không do rượu. Viêm khoảng cửa mức độ nhẹ là 46,1%, trung bình là 28,4%, chỉ có 9,8% là mức độ nặng. GNM do rượu có mức độ viêm khoảng cửa nặng hơn GNM không do rượu.

4.4.3. Đặc điểm tổn thương tế bào gan

Tổn thương tế bào gan trong bệnh GNM cũng khá đa dạng. Các tổn thương hay gặp trong nghiên cứu này là phòng tế bào gan chiếm 92,2%, thể acidophil chiếm 90,2%, u hạt mỡ nhỏ chiếm 81,4%, hoại tử tế bào gan chiếm 57,8% trong đó chủ yếu là hoại tử tế bào gan mức độ ít. Các tổn thương khác ít gặp hơn đó là thoái hóa glycogen ở nhân 38,2%, thể Mallory-Denk 35,3%, ty thể khổng lồ 16,7%, u hạt mỡ lớn 16,7%, tăng sinh vi quản mật 5,9%. Không gặp các tổn thương tắc mật hay loạn sản tế bào gan. GNM do rượu có tỷ lệ hoại tử tế bào gan nhiều hơn, thể Mallory-Denk và ty thể khổng lồ nhiều hơn, tỷ lệ thoái hóa glycogen ở nhân thấp hơn so với GNM không do rượu, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê.

4.4.4. Đặc điểm tổn thương xơ hóa gan

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong bệnh GNM nhuộm mô gan bằng phương pháp Trichrome Masson và Vimentin tỷ lệ phát hiện được xơ hóa gan cao hơn so với phương pháp nhuộm HE thông thường trong cả hai thang điểm đánh giá xơ hóa (NAS và Metavir). Với phương pháp nhuộm này, hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã có xơ hóa gan ở các mức độ khác nhau. Loại xơ hóa hay gặp là xơ hóa quanh tế bào chiếm 95,1%, xơ hóa quanh mao mạch nan hoa 92,1%, xơ hóa khoảng cửa và quanh khoảng cửa 80,4%. Các tổn thương xơ hóa gan nặng gặp không nhiều, tỷ lệ vách xơ là 22,5%, cầu xơ là 14,7% và xơ gan là 4,9%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ xơ hóa quanh mao mạch nan hoa và quanh tế bào giữa hai nhóm GNM do rượu và không do rượu. Tuy nhiên, tỷ lệ xơ hóa khoảng cửa và quanh khoảng cửa ở nhóm GNM do rượu (94,1%) cao hơn nhóm GNM không do rượu (62,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Đánh giá theo thang điểm NAS, nhóm GNM do rượu có tỷ lệ xơ hóa gan trung bình và

nặng (94,1%) cao hơn nhóm GNM không do rượu (62,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

4.5. Mối liên quan giữa lâm sàng, xét nghiệm với MBH của bệnh nhân GNM

Trong nghiên cứu này không thấy có mối liên quan giữa lâm sàng với tổn thương MBH ở bệnh nhân GNM. Riêng nhóm GNM không do rượu thấy có mối tương quan thuận giữa BMI, vòng bụng với mức độ thoái hóa mỡ (r là 0,35 và 0,43; $p < 0,05$). Có mối tương quan thuận giữa hoạt độ AST huyết thanh với mức độ thoái hóa mỡ gan ($r = 0,271$; $p < 0,05$), với mức độ viêm gan ($r = 0,337$; $p < 0,05$) và với mức độ xơ hóa gan ($r = 0,289$; $p < 0,05$). Có mối tương quan thuận giữa hoạt độ ALT với mức độ viêm gan ($r = 0,308$; $p < 0,05$). Và có mối tương quan thuận giữa hoạt độ GGT với mức độ viêm gan ($r = 0,237$; $p < 0,05$) và với mức độ xơ hóa gan ($r = 0,371$; $p < 0,05$).

4.6. Giá trị của một số phương pháp chẩn đoán không xâm lấn trong bệnh GNM

Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự tương đồng kém giữa siêu âm ổ bụng và MBH trong chẩn đoán mức độ nhiễm mỡ gan với hệ số kappa = 0,152 và $p = 0,034$. Các chỉ số HSI và LAP không có giá trị trong đánh giá mức độ nhiễm mỡ gan với AUROC $< 0,6$ và $p > 0,05$, chỉ số FLI cũng có giá trị thấp với AUROC = 0,643 và $p < 0,05$.

Phân tích giá trị của chỉ số ANI trong chẩn đoán phân biệt GNM do rượu và GNM không do rượu, kết quả cho thấy AUROC của chỉ số ANI là 0,96 với $p < 0,001$; ở điểm cắt - 2,56 có độ nhạy là 88,2%, độ đặc hiệu là 90,7%.

Để đánh giá mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân GNM, kết quả nghiên cứu cho thấy các chỉ số APRI, FIB-4, Forns đều có giá trị tốt trong chẩn đoán xơ gan và xơ hóa gan nặng với AUROC $> 0,8$, $p < 0,05$, có giá trị

vừa phải trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nhẹ với AUROC > 0,7, $p < 0,05$ và không chẩn đoán phân biệt được đã có xơ hóa gan hay không.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 102 bệnh nhân GNM được chẩn đoán bằng sinh thiết gan tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 12/2013 đến tháng 12/2016 chúng tôi rút ra một số kết luận sau.

1. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm, siêu âm và MBH của GNM

- Tuổi trung bình $49,77 \pm 11,89$. Tỷ lệ nam:nữ là 2:1. BMI trung bình $23,99 \pm 2,04$.
- Lạm dụng rượu 43,1%, béo phì 32,4%, béo bụng 52%, triệu chứng lâm sàng nghèo nàn, 34,3% không có triệu chứng.
- 34,5% tăng AST; 39,2% tăng ALT; 56,9% tăng GGT; 41,6% tăng đường huyết/ rối loạn đường huyết lúc đói; 70,4% rối loạn lipid máu, chủ yếu tăng triglyceride.
- Siêu âm: gan to 15,7%, tỷ lệ giả u là 57,8%.
- VGNM 83,3%; GNM đơn thuần 11,8%; xơ gan 4,9%. VGNM và xơ gan có biểu hiện lâm sàng nhiều hơn, tỷ lệ tăng enzym gan, rối loạn lipid máu và tăng triglycerid máu cao hơn GNM đơn thuần.
- Thoái hóa mỡ hạt to 63,7%. Vị trí lan tỏa 74,5%.
- Viêm tiểu thùy 95,1%. Viêm khoảng cửa 84,3%.
- Trên 90% xơ hóa quanh mao mạch nan hoa và quanh tế bào; 80,4% xơ hóa khoảng cửa.
- Các tổn thương khác hay gặp: phòng tế bào gan 92,2%, thể acidophil 90,2%, u hạt mỡ nhỏ 81,4%, hoại tử tế bào gan 57,8%.
- Các tổn thương ít gặp: không bào nhân 38,2%, thể Mallory-Denk 35,3%, ty thể khổng lồ, 16,7%, u hạt mỡ lớn 16,7%, tăng sinh vi quản mật 5,9%.

* So sánh nhóm GNM do rượu và không do rượu

GNM không do rượu có BMI cao hơn ($25,47 \pm 1,52$; $22,52 \pm 1,51$; $p < 0,05$), tỷ lệ béo phì cao hơn (65,1%; 0%), tỷ lệ béo bụng cao hơn (95,3%; 8,8%), ít triệu chứng lâm sàng hơn, tỷ lệ tăng LDL-cholesterol cao hơn (40,6%; 9,1%).

GNM do rượu có MCV trung bình cao hơn ($95,94 \pm 10,5$; $85,7 \pm 5,33$; $p < 0,001$), tỷ lệ và mức độ tăng AST và GGT cao hơn.

GNM do rượu có viêm khoảng cửa và mức độ xơ hóa nặng hơn; tỷ lệ hoại tử tế bào gan, thể Mallory-Denk và tỷ thể khổng lồ nhiều hơn, tỷ lệ thoái hóa glycogen ở nhân ít hơn.

2. Mối liên quan giữa lâm sàng, xét nghiệm, siêu âm với MBH và giá trị của một số phương pháp chẩn đoán không xâm lấn trong bệnh GNM

- Có mối tương quan thuận giữa BMI, vòng bụng với mức độ thoái hóa mỡ ở nhóm GNM không do rượu (r là 0,35 và 0,43; $p < 0,05$).

- Có mối tương quan thuận giữa AST với độ nhiễm mỡ gan, độ viêm gan và độ xơ hóa (r là 0,289; 0,337; 0,272; $p < 0,05$).

- Có mối tương quan thuận giữa hoạt độ ALT với mức độ viêm gan ($r = 0,308$, $p < 0,05$).

- Có mối tương quan thuận giữa hoạt độ GGT với mức độ viêm và mức độ xơ hóa (r là 0,237 và 0,294; $p < 0,05$).

- Mức độ GNM trên siêu âm ít tương đồng với MBH.

- Chỉ số ANI có giá trị tốt trong chẩn đoán phân biệt GNM do rượu và GNM không do rượu (AUROC = 0,96; $p < 0,001$).

- Các chỉ số APRI, FIB-4, Forns có giá trị tốt để chẩn đoán xơ gan (AUROC $\geq 0,9$) và xơ hóa gan nặng (AUROC $> 0,8$) trong bệnh GNM.

KHUYẾN NGHỊ

1. Cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa về bệnh GNM đặc biệt là các nghiên cứu về chẩn đoán hình ảnh có đối chiếu với mô bệnh học.

2. Chỉ số ANI có giá trị tốt trong chẩn đoán phân biệt GNM do rượu và GNM không do rượu nên được áp dụng trong lâm sàng để hỗ trợ chẩn đoán.
3. Các chỉ số APRI, FIB-4, Forns có giá trị khá tốt trong chẩn đoán xơ hóa gan tiến triển ở bệnh GNM, nên được áp dụng thường quy trong thực hành lâm sàng với những trường hợp không có điều kiện sinh thiết gan.