

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ QUỐC PHÒNG**

**VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108**

**LÊ QUANG THUẬN**

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ  
VIÊM GAN NHIỄM ĐỘC CẤP NẶNG BẰNG BIỆN PHÁP  
THAY HUYẾT TƯƠNG TÍCH CỰC**

**Chuyên ngành: Nội tiêu hóa**

**Mã số: 62 72 01 43**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2017**

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

**Thầy hướng dẫn khoa học:**

- 1. PGS.TS. Phạm Duệ**
- 2. PGS. TS. Vũ Văn Khiên**

**Phản biện 1: PGS. TS. Trần Việt Tú**

**Phản biện 2: PGS. TS. Lê Văn Đông**

**Phản biện 3: PGS. TS. Phạm Thị Thu Hồ**

Luận án sẽ được bảo vệ trước hội đồng chấm luận án cấp Viện, họp tại Viện nghiên cứu khoa học Y Dược lâm sàng 108

Vào hồi    giờ    ngày    tháng    năm 2017

**CÓ THỂ TÌM HIỂU LUẬN ÁN TẠI:**

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

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

**1. Lê Quang Thuận, Phạm Duệ, Vũ Văn Khiên và cs (2017),** “Nghiên cứu so sánh hiệu quả của biện pháp thay huyết tương tích cực với thay huyết tương thường qui trong điều trị viêm gan nhiễm độc cấp nặng”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, Số 8, Tập 12, 207-211.

**2. Lê Quang Thuận, Phạm Duệ, Vũ Văn Khiên và cs (2017),** “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị thay huyết tương bệnh nhân viêm gan nhiễm độc cấp nặng”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, Số 7, Tập 12, 38-46.

**3. Vu Van Khiem, Le Quang Thuan, Pham Due (2016),** “Study on establishment and evaluation of liver failure scores for acute liver failure due to toxic hepatitis”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31 (Suppl. 3): 7-441, p 406, Abstract.

**4. Lê Quang Thuận, Phạm Duệ, Vũ Văn Khiên và cs (2016),** “Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân suy gan cấp do viêm gan nhiễm độc nặng”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, Số 1, Tập 11, 51-57.

**5. D. Pham, T. Q. Le, T. H. Be et al (2015),** "Successful Combination of Scheduled Plasma Exchange with Continuous Venovenous Hemofiltration in Treatment of Fulminant Hepatic Failure Due to Ochratoxin A", *SOT 54th Annual Meeting and ToxExpo*, p. 297.

**6. Phạm Duệ, Lê Quang Thuận, Hoàng Công Minh và cs (2016),** “Ca lâm sàng suy gan tối cấp do ngộ độc độc tố vi nấm Ochratoxin A điều trị bằng thay huyết tương và lọc máu liên tục”, *Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai*, Số 92, tập 2, 173-181.



## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở Việt Nam, viêm gan nhiễm độc (VGND) là bệnh thường gặp với nguyên nhân đa dạng; nghiên cứu điều trị VGND nặng còn ít, mới có một số nghiên cứu mô tả, thiếu nghiên cứu về phương pháp điều trị mới giúp giảm tử vong. Điều trị VGND cấp nặng, biểu hiện suy gan hoặc tắc mật nặng không đáp ứng với điều trị nội khoa, thay huyết tương (*Plasma Exchange – PEX*) là biện pháp hiệu quả giúp đào thải độc tố và hỗ trợ gan suy... Thay huyết tương kết hợp với lọc máu liên tục (LMLT) sẽ kéo dài thời gian sống, giảm tỷ lệ tử vong.

Tại Trung tâm Chống độc Bệnh viện Bạch Mai, qua thực hiện đề tài cấp Bộ Y tế “*Nghiên cứu ứng dụng các kỹ thuật lọc máu ngoài cơ thể trong điều trị ngộ độc cấp nặng có biến chứng*”, các tác giả nhận thấy trong điều trị suy gan cấp do VGND, thay huyết tương còn chậm so với diễn tiến bệnh, nhiều trường hợp sau một lần thay không nâng được prothrombin lên trên 40% và giảm bilirubin toàn phần dưới 250  $\mu\text{mol/L}$ , là những chỉ dấu cho thấy tổn thương gan chưa cải thiện, bệnh nhân có thể tử vong vì biến chứng nặng như xuất huyết, phù não... Vì vậy, khuyến cáo để nâng cao hiệu quả điều trị cần thay huyết tương tích cực hơn. Tích cực là tăng thể tích huyết tương trong một lần thay (*thay huyết tương thể tích cao*), hoặc tăng số lần thay trong ngày bằng cách thay sớm, rút ngắn khoảng cách giữa các lần thay dựa vào theo dõi lâm sàng, xét nghiệm và đặt ra kế hoạch các cuộc thay phù hợp (*thay huyết tương tích cực*). Giả thuyết đặt ra trong nghiên cứu này là thay huyết tương sớm điều trị VGND cấp nặng góp phần đào thải chất độc nhanh, rút ngắn khoảng cách giữa các lần thay giúp đào thải chất độc nhiều hơn;

thay huyết tương tích cực hỗ trợ gan suy hợp lý sẽ hạn chế các biến chứng như rối loạn đông máu, phù não, suy đa tạng... giúp gan có thêm thời gian và khả năng phục hồi tốt hơn so với thay huyết tương thường qui. Trên thế giới và nước ta chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả của thay huyết tương tích cực điều trị VGND cấp nặng. Vì vậy, đề tài **“Nghiên cứu hiệu quả điều trị viêm gan nhiễm độc cấp nặng bằng biện pháp thay huyết tương tích cực”**, được tiến hành với 2 mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm nguyên nhân, lâm sàng, một số xét nghiệm cận lâm sàng và kết quả điều trị thay huyết tương ở bệnh nhân VGND cấp nặng.*

2. *So sánh hiệu quả điều trị VGND cấp nặng bằng biện pháp thay huyết tương tích cực với thay huyết tương thông thường, biến chứng và tiên lượng bệnh nhân điều trị bằng biện pháp này.*

\* **Đóng góp mới của luận án:** đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam đánh giá hiệu quả điều trị VGND cấp nặng bằng biện pháp thay huyết tương tích cực. Đã đưa ra được phác đồ thay huyết tương tích cực điều trị VGND cấp nặng dựa theo tiến triển của mỗi trường hợp cụ thể. Chứng minh được thay huyết tương tích cực an toàn và có hiệu quả cao hơn, giúp giảm tỷ lệ tử vong so với nhóm thay huyết tương thường qui. Nghiên cứu cũng chỉ ra được một số yếu tố có giá trị tiên lượng bệnh nhân VGND cấp nặng điều trị bằng biện pháp này.

\* **Bố cục luận án:** luận án có 125 trang (không kể phụ lục và TLTK): Đặt vấn đề 02 trang, Tổng quan 33 trang, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 20 trang, Kết quả 26 trang, Bàn luận 41 trang, Kết luận 02 trang và Kiến nghị 01 trang. Luận án có 48 Bảng, 02 Biểu đồ, 10 Hình, 01 Sơ đồ. Có 158 TLTK (24 Tiếng Việt, 134 Tiếng Anh).

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN

#### **1.1. Đại cương viêm gan nhiễm độc**

##### ***1.1.1. Khái niệm và dịch tễ học***

VGND cấp là viêm gan do phản ứng với tác nhân gây độc với gan ở người có gan trước đó bình thường.

##### ***1.1.2. Nguyên nhân gây viêm gan nhiễm độc***

Nguyên nhân VGND cấp ở Việt Nam rất đa dạng.

##### ***1.1.3. Cơ chế gây viêm gan nhiễm độc***

Dù với cơ chế nào khi lượng tế bào gan hoại tử nhiều hơn tế bào gan tái tạo, chức năng gan không đảm bảo được sẽ dẫn tới suy gan.

##### ***1.1.4. Chẩn đoán viêm gan nhiễm độc***

Chẩn đoán VGND dựa vào loại trừ: hỏi bệnh, xét nghiệm...

#### **1.2. Điều trị viêm gan nhiễm độc nặng và suy gan cấp**

##### ***1.2.1. Nguyên tắc điều trị viêm gan nhiễm độc***

Viêm gan nhiễm độc do nguyên nhân gì cũng cần được điều trị thải trừ chất độc, sớm sử dụng thuốc giải độc đặc hiệu, hỗ trợ gan và ghép gan nếu có chỉ định.

##### ***1.2.2. Thuốc giải độc đặc hiệu điều trị viêm gan nhiễm độc***

##### ***1.2.3. Điều trị và kiểm soát biến chứng trong suy gan cấp***

##### ***1.2.4. Một số hướng mới ứng dụng trong điều trị suy gan cấp do viêm gan nhiễm độc***

##### ***1.2.5. Phẫu thuật ghép gan***

##### ***1.2.6. Tiên lượng viêm gan nhiễm độc và suy gan cấp***

### **1.3. Thay huyết tương điều trị viêm gan nhiễm độc**

#### **1.3.1. Đại cương thay huyết tương**

Thay huyết tương là một kỹ thuật y khoa dùng để điều trị nhiều bệnh lý khác nhau bằng cách loại bỏ rồi thay thế bằng một lượng lớn huyết tương, thông thường là 1 đến 1,5 thể tích huyết tương cơ thể.

#### **1.3.2. Nguyên lý điều trị của thay huyết tương**

#### **1.3.3. Tác động và biến chứng của thay huyết tương**

#### **1.3.4. Thay huyết tương điều trị viêm gan nhiễm độc**

Thay huyết tương giúp loại bỏ cả chất độc ngoại và nội sinh, cắt đứt vòng xoắn bệnh lý. VGND thể tắc mật, bilirubin tăng cao, điều trị nội khoa kém kết quả, thay huyết tương sẽ đào thải bilirubin và độc tố giúp gan có thêm thời gian để phục hồi.

Đề tài cấp Bộ Y tế (2007-2011) đã chỉ ra nhược điểm của phác đồ thay huyết tương thường qui là khoảng cách giữa hai cuộc thay huyết tương kéo dài hơn thời gian hiệu quả của một cuộc thay. Để khắc phục tình trạng này, phác đồ thay huyết tương tích cực cho VGND cấp nặng đã được đề xuất với nguyên tắc là chỉ định kịp thời để thay huyết tương sớm đồng thời rút ngắn khoảng cách giữa hai cuộc thay huyết tương liên tiếp, bảo đảm đạt và duy trì hiệu quả thay huyết tương cho đến khi chức năng gan bệnh nhân phục hồi. Biện pháp để thực hiện là có kế hoạch xét nghiệm tỉ lệ prothrombin và nồng độ bilirubin toàn phần theo mức độ viêm gan để phát hiện kịp thời chỉ định thay huyết tương cũng như dự tính thời điểm cuộc thay huyết tương tiếp theo để dự trù trước lượng huyết tương cần thiết, tránh phải đợi kéo dài thời gian chờ tan đông và lấy được huyết



*tương (thường là 4 giờ, có thể dài hơn phụ thuộc nhiều yếu tố). Từ đó, đảm bảo tính tích cực của thay huyết tương giúp đào thải nhanh và nhiều chất độc (nội và ngoại sinh), hỗ trợ tốt gan suy (bồi phụ yếu tố đông máu, tránh biến chứng nguy hiểm như xuất huyết, phù não...) đồng thời không gây ra biến chứng nguy hiểm khác. Vì vậy, nội dung chính của nghiên cứu này là mô tả và so sánh hiệu quả điều trị viêm gan nhiễm độc cấp nặng bằng biện pháp thay huyết tương tích cực với thay huyết tương thường qui, đồng thời đánh giá các biến chứng và tiên lượng của bệnh nhân VGND cấp nặng được điều trị bằng thay huyết tương tích cực.*

## **CHƯƠNG 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP**

#### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Nhóm đối tượng nghiên cứu (gọi tắt là Nhóm nghiên cứu) là bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị VGND cấp nặng tại Trung tâm Chống độc (TTCD) Bệnh viện Bạch Mai, đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, thời gian nghiên cứu từ 01/2012 đến 12/2014. *Bệnh nhân được điều trị hồi sức gan nội khoa kết hợp với thay huyết tương tích cực.*

Nhóm chứng lịch sử (gọi tắt là Nhóm chứng) là bệnh án của các bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị VGND nặng tại TTCD Bệnh viện Bạch Mai thời gian từ 01/2007 đến hết 12/2011. *Bệnh nhân được điều trị hồi sức gan nội khoa kết hợp với thay huyết tương thường qui.*

##### **2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân**

Bệnh nhân được chẩn đoán VGND cấp nặng thỏa mãn 2 tiêu chuẩn:

(1) *Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan nhiễm độc*: có phơi nhiễm với tác nhân độc với gan dưới 6 tháng; biểu hiện lâm sàng (mệt mỏi, chán ăn, vàng da, rối loạn tiêu hóa, xuất huyết dưới da, rối loạn ý thức - RLYT...); xét nghiệm có tổn thương gan: ALT, AST > 37 UI/L; ALP > 120 UI/L.

(2) *Tiêu chuẩn đánh giá mức độ nặng*: điểm đánh giá mức độ viêm gan theo Fontana  $\geq 3$  điểm.

### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân**

Loại trừ các trường hợp: viêm gan do virus, tự miễn, rối loạn chuyển hóa; tắc mật cơ học; bệnh gan tim; tổn thương gan, suy gan do ngộ độc paraquat, ngộ độc rượu; suy gan cấp trên nền gan xơ gan không có khả năng phục hồi; rối loạn đông máu do ngộ độc chất kháng vitamin K; có chống chỉ định thay huyết tương và bệnh nhân không tuân thủ phác đồ, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu can thiệp kết hợp với mô tả, tiền cứu, so sánh nhóm nghiên cứu và nhóm chứng, tự chứng trước và sau can thiệp.

### **2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu**

Cỡ mẫu: áp dụng công thức tính cỡ mẫu so sánh hai tỷ lệ %:

$$n = \frac{(z_{\alpha/2}\sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})}{\Delta^2}$$

Mức  $\alpha = 0,05$ ;  $\beta = 0,2$ . Với  $p_1 = 0,615$  là tỷ lệ tử vong của VGND cấp nặng tại TTCĐ giai đoạn 2007-2011 điều trị bằng phác đồ thay huyết tương thường qui. Và  $p_2 = 0,306$  là tỷ lệ tử vong của VGND cấp nặng tại TTCĐ điều trị theo phác đồ thay huyết tương tích cực.

Kết quả tính cỡ mẫu bằng phần mềm R cần tối thiểu 40 BN mỗi nhóm. Kết quả chọn nhóm nghiên cứu 62 BN, nhóm chứng 52 BN.

Chọn mẫu đảm bảo tính tương đồng khi so sánh hiệu quả điều trị của hai biện pháp thay huyết tương tích cực và thường qui: nhóm nghiên cứu và nhóm chứng ngoài các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ giống nhau còn được lựa chọn đặc điểm nguyên nhân, mức độ nặng (thang điểm Fontana) khi vào viện tương đương nhau.

### **2.3. Tiến hành nghiên cứu**

Bệnh nhân được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, chỉ định xét nghiệm chẩn đoán xác định VGND, phân mức độ VGND nặng theo Fontana. Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được tiến hành nghiên cứu.

#### ***2.3.1. Điều trị theo phác đồ hồi sức gan và giải độc đặc hiệu***

Phác đồ thường qui: ngừng thuốc gây độc gan, truyền đường ưu trương liên tục, dinh dưỡng, dùng thuốc giải độc theo phác đồ. Đặt ống nội khí quản, thở máy với hôn mê gan giai đoạn 3 trở lên. Theo dõi huyết động liên tục, đảm bảo huyết áp trung bình trên 60 mmHg, thuốc vận mạch ưu tiên dùng là noradrenalin, dobutamin... Chỉ định thay huyết tương tích cực và LMLT phối hợp.

Phác đồ này được thực hiện như nhau giữa hai nhóm.

#### ***2.3.2. Thực hiện can thiệp thay huyết tương***

Qui trình kỹ thuật thay huyết tương thực hiện như sau:

- Chỉ định: khi tỷ lệ prothrombin dưới 40% và/hoặc bilirubin toàn phần trên 250  $\mu\text{mol/L}$ .

- Qui trình thay huyết tương thường qui: (1) thực hiện xét nghiệm bilirubin toàn phần và tỷ lệ prothrombin các buổi sáng hàng ngày,

trước và sau thay huyết tương; (2) dự trữ và thực hiện thay huyết tương từng cuộc khi có chỉ định.

- Quy trình thay huyết tương tích cực là thay đổi cách thức theo dõi bệnh nhân nhằm thực hiện thay huyết tương sớm và rút ngắn khoảng cách giữa các lần thay huyết tương bảo đảm duy trì hiệu quả bằng cách: (1) xét nghiệm bilirubin toàn phần và tỷ lệ prothrombin theo kế hoạch, lấy kết quả sớm; (2) dựa vào tốc độ thay đổi tỷ lệ prothrombin và lượng bilirubin toàn phần để xác định khoảng cách giữa hai cuộc thay huyết tương nhằm lên kế hoạch và dự trữ trước huyết tương cho 2-3 cuộc thay huyết tương tiếp theo; (3) thực hiện thay huyết tương sớm sau khi có chỉ định như Bảng 2.1 dưới đây.

**Bảng 2.1. Kế hoạch theo dõi và chỉ định thay huyết tương tích cực theo mức độ viêm gan, suy gan**

| <i>Phân loại</i>                   |            | <i>Nhóm nghiên cứu</i>          |                                    | <i>Nhóm chứng</i>                           |                               |
|------------------------------------|------------|---------------------------------|------------------------------------|---|-------------------------------|
| <i>Theo giai đoạn bệnh não gan</i> | <i>INR</i> | <i>Xét nghiệm theo kế hoạch</i> | <i>Chỉ định PEX</i>                | <i>Xét nghiệm thường</i>                    | <i>Chỉ định PEX</i>           |
| Viêm gan nặng chưa suy gan         | < 1,5      | 12-24 giờ/lần                   | Ngay sau khi có kết quả xét nghiệm | Không qui định, thường xét nghiệm hàng ngày | Sau khi có kết quả xét nghiệm |
| Suy gan giai đoạn 1-2              | 1,5-3      | 6-12 giờ/lần                    | theo giờ                           |   |                               |
| Suy gan giai đoạn 3-4              | > 3        | 3-6 giờ/lần                     |                                    |   |                               |

### **2.3.3. Thực hiện lọc máu liên tục phối hợp sau thay huyết tương**

Khi toan chuyển hóa nặng, suy thận, quá tải dịch, sốc nhiễm khuẩn, suy đa tạng, rối loạn điện giải nặng...

## **2.4. Cách thu thập số liệu**

Thời điểm thu thập dữ liệu giữa hai nhóm: T<sub>0</sub> (lúc vào viện); T<sub>trước</sub> và

T<sub>sau</sub> (ngay trước và ngay sau thay huyết tương).

Nhóm nghiên cứu xét nghiệm thêm các thời điểm T<sub>3</sub>, T<sub>6</sub>, T<sub>12</sub>, T<sub>24</sub> (sau thay huyết tương 3, 6, 12, 24 giờ theo kế hoạch).

## 2.5. Các chỉ tiêu nghiên cứu

## 2.6. Phương tiện nghiên cứu

Phương tiện nghiên cứu và nguồn huyết tương thay thế do Bệnh viện Bạch Mai cung cấp thường qui và giống nhau cho cả hai nhóm.

## 2.7. Xử lý số liệu

Theo phép toán thống kê phù hợp.

## 2.8. Đạo đức nghiên cứu

Tuân thủ theo các qui định hiện hành của Bộ Y tế.

# CHƯƠNG 3

## KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

#### 3.3.1. Đặc điểm tuổi và giới

**Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới**

| Đặc điểm                            | Nhóm NC<br>(n=62)     | Nhóm chứng<br>(n=52)  | p     |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Tuổi trung bình<br>(Nhỏ - Lớn nhất) | 41,5±17,79<br>(12-82) | 44,6±15,88<br>(14-82) | 0,512 |
| Tỷ lệ giới<br>Nam/Nữ                | 27/45<br>(0,6)        | 24/28<br>(0,85)       | 0,334 |

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi trung bình và tỷ lệ giới giữa hai nhóm.

### 3.3.2. Đặc điểm nghề nghiệp

## 3.2. Đặc điểm nguyên nhân, lâm sàng, cận lâm sàng viêm gan nhiễm độc cấp nặng

### 3.2.1. Đặc điểm nguyên nhân

**Bảng 3.3. Nguyên nhân gây viêm gan nhiễm độc**

| Nguyên nhân                               | Nhóm NC<br>n (%) | Nhóm chứng<br>n (%) | p     |
|---|------------------|---------------------|-------|
| Thuốc điều trị Lao                        | 7 (11,3)         | 4 (7,7)             | 0,516 |
| Paracetamol                               | 4 (6,5)          | 4 (7,7)             | 0,796 |
| Thuốc tân dược                            | 4 (6,5)          | 4 (7,7)             | 0,796 |
| Thuốc YHDT KRNG                           | 17 (27,5)        | 23 (44,2)           | 0,061 |
| Độc tố nấm amatoxin                       | 11 (17,7)        | 6 (11,5)            | 0,354 |
| Ochratoxin A                              | 1 (1,6)          | 0                   | 0,358 |
| Chất độc từ động vật<br>(nọc ong, mật cá) | 8 (12,9)         | 2 (3,8)             | 0,089 |
| Nguyên nhân hỗn hợp                       | 10 (16,1)        | 9 (17,3)            | 0,867 |
| <b>Tổng</b>                               | <b>62 (100)</b>  | <b>52 (100)</b>     |       |

Nhận xét: Căn nguyên gây VGND đa dạng bao gồm các thuốc điều trị (paracetamol, thuốc kháng giáp, thuốc điều trị ung thư...), các chất độc có nguồn gốc từ động vật (nọc ong, mật cá), thực vật (cây cỏ khác, nấm amatoxin, ochratoxin A) và thuốc YHDT không rõ nguồn gốc (KRNG). Không khác nhau có ý nghĩa thống kê về nguyên nhân gây VGND giữa hai nhóm.

### 3.2.2. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Mệt mỏi 100%, chán ăn 93,5%, vàng da 98,2%, đau bụng 24,2%, xuất huyết 22,6%, RLYT 32,8%, tiêu chảy 17,7%.

### 3.2.3. Đặc điểm triệu chứng cận lâm sàng

Đặc điểm cận lâm sàng: công thức máu hồng cầu  $3,8 \pm 0,99$  T/L, hemoglobin  $107,6 \pm 23,21$  g/L, bạch cầu  $9,9 \pm 1,29$  G/L, tiểu cầu  $184,5 \pm 18,15$  G/L; đông máu cơ bản: INR  $1,8 \pm 0,20$ , prothrombin  $41,3 \pm 25,96\%$ , fibrinogen  $2,3 \pm 1,25$  g/L; sinh hóa: ALT  $615,0 \pm 180,04$  UI/L, bilirubin toàn phần  $390,4 \pm 231,83$   $\mu\text{mol/L}$ ; VGND thể hoại tử 22,6%, tắc mật 33,9%, hỗn hợp 43,5%; mức độ viêm gan theo WHO (độ 1: 32,3%; độ 2: 8,1%; độ 3: 6,5%; độ 4: 53,2%), theo Fontana (độ 3: 74,2%; độ 4: 25,8%).

*Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm cũng như mức độ nặng khi vào viện giữa hai nhóm.*

## 3.3. Kết quả thay huyết tương điều trị viêm gan nhiễm độc cấp nặng

### 3.3.1. Kết quả điều trị thay huyết tương

Cải thiện điểm Glasgow thiện từ  $13,6 \pm 0,22$  lên  $13,9 \pm 0,19$ , tăng  $0,3 \pm 0,67$  (điểm); mạch, huyết áp, SpO<sub>2</sub> không thay đổi.

Cải thiện đông máu: tỷ lệ prothrombin tăng từ  $37,8 \pm 22,10$  lên  $61,2 \pm 15,10$  %, INR giảm từ  $2,6 \pm 1,60$  xuống  $1,4 \pm 0,27$ , APTTs giảm từ  $65,7 \pm 34,31$  xuống  $41,4 \pm 21,84$ , APTTb/c giảm từ  $2,5 \pm 1,41$  xuống  $1,5 \pm 0,79$ , fibrinogen không thay đổi.

Giảm bilirubin toàn phần từ  $338,0 \pm 232,86$  xuống  $208,2 \pm 148,60$   $\mu\text{mol/L}$ ; ALT giảm  $677,8 \pm 69,49$  xuống  $354,7 \pm 34,04$  UI/L; NH<sub>3</sub> giảm  $123,4 \pm 73,10$  xuống  $72,5 \pm 58,94$   $\mu\text{mol/L}$ ; lactat không thay đổi.

### 3.3.2. Ảnh hưởng của thay huyết tương

Thay huyết tương ở nhóm nghiên cứu làm: hồng cầu giảm từ  $3,5 \pm 0,77$  xuống  $3,3 \pm 0,72$  T/L, hemoglobin giảm từ  $99,9 \pm 17,97$

xuống  $93,3 \pm 16,83$  g/L, hematocrit giảm từ  $29,1 \pm 5,09$  xuống  $27,3 \pm 4,80\%$ , bạch cầu tăng từ  $11,4 \pm 7,60$  lên  $12,4 \pm 9,04$  G/L; tiểu cầu giảm từ  $152,9 \pm 120,14$  xuống  $133,1 \pm 110,80$  G/L, các thay đổi đều có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ; tăng đường huyết từ  $9,7 \pm 4,44$  lên  $11,0 \pm 4,33$  mmol/L; Na, K không thay đổi, Cl giảm từ  $100,7 \pm 5,30$  xuống  $99,1 \pm 5,33$  mmol/L, Ca tăng từ  $2,0 \pm 0,25$  lên  $2,6 \pm 0,45$  mmol/L, ure và creatinin không thay đổi ( $p > 0,05$ ).

*Hầu hết các kết quả điều trị và ảnh hưởng của thay huyết tương diễn ra tương đồng giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.*

### **3.4. So sánh hiệu quả điều trị viêm gan nhiễm độc cấp nặng bằng biện pháp thay huyết tương tích cực với thay huyết tương thường qui**

#### **3.4.1. Tính tương đồng về mức độ nặng giữa hai nhóm thay huyết tương tích cực và thay huyết tương thường qui**

**Bảng 3.15. Tương đồng độ nặng trước khi thay huyết tương giữa nhóm thay huyết tương tích cực và thay huyết tương thường qui**

| Chỉ tiêu                              | Nhóm NC<br>n=62                  | Nhóm chứng<br>n=52              | p     |
|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------|
| ALT<br>(U/L)                          | $615,0 \pm 176,11$<br>(40-8010)  | $558,5 \pm 191,24$<br>(48-5375) | 0,267 |
| AST<br>(U/L)                          | $551,0 \pm 584,05$<br>(39-19872) | $494,0 \pm 312,81$<br>(43-8385) | 0,768 |
| Bilirubin TP<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | $390,4 \pm 231,83$               | $399,9 \pm 238,71$              | 0,835 |
| INR                                   | $1,8 \pm 0,21$<br>(0,8-7,8)      | $2,1 \pm 0,29$<br>(0,95-8,5)    | 0,066 |
| Prothrombin %                         | $41,3 \pm 25,96$                 | $33,4 \pm 24,05$                | 0,097 |
| Tỷ lệ bệnh não gan                    | 35/62                            | 25/52                           | 0,372 |
| Lọc máu phối hợp                      | 20/62 (32,3%)                    | 19/52 (36,5%)                   | 0,694 |

Nhận xét: Hai nhóm tương đương nhau về các mức độ tổn



thương gan (AST, ALT), tắc mật (bilirubin), suy gan (INR, prothrombin), suy thận (tăng creatinin) ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.16. So sánh căn cứ chỉ định lọc ban đầu giữa hai nhóm thay huyết tương tích cực và thay huyết tương thường qui**

| Chỉ định lọc                   |   | Nhóm NC<br>n=62 | Nhóm chứng<br>n=52 | p     |
|--------------------------------|---|-----------------|--------------------|-------|
| <i>Hồi sức và lọc chất độc</i> |   | 1 (1,6%)        | 0                  | 0,358 |
| <i>Hồi sức</i>                 | Giảm prothrombin dưới 40%                 | 14 (22,6%)      | 14 (26,9%)         | 0,592 |
|                                | Tăng bilirubin trên 250 $\mu\text{mol/L}$ | 25 (40,3%)      | 18 (34,6%)         | 0,531 |
|                                | Cả hai đặc điểm trên                      | 22 (35,5%)      | 20 (38,5%)         | 0,742 |
| Tổng                           |   | 62 (100%)       | 52 (100%)          |       |

Nhận xét: Hai nhóm tương đương nhau về chỉ định thay huyết tương.

### 3.4.2. So sánh hiệu quả thay huyết tương tích cực với thay huyết tương thường qui

#### 3.4.2.1. Tính chất thay huyết tương tích cực

**Bảng 3.17. Đặc điểm cuộc thay huyết tương thường qui và thay huyết tương tích cực**

| Chỉ tiêu  | Nhóm NC<br>(n=62)          | Nhóm chứng<br>(n=52)         | p      |
|---|----------------------------|------------------------------|--------|
| Tổng số cuộc thay huyết tương ( <i>cuộc</i> )             | 263                        | 115                          |        |
| Thể tích huyết tương trung bình ( <i>mL/cuộc</i> )        | 2387,2 $\pm$ 505,53        | 2494,4 $\pm$ 397,84          | 0,088  |
| Thời gian thay huyết tương trung bình ( <i>giờ/cuộc</i> ) | 2,8 $\pm$ 0,51             | 2,8 $\pm$ 0,57               | 0,642  |
| Thời gian vào viện-PEX ( <i>giờ</i> )                     | 24,0 $\pm$ 8,63<br>(3-408) | 96,0 $\pm$ 19,21<br>(19-744) | <0,001 |

|   |                                |                               |        |
|---|--------------------------------|-------------------------------|--------|
| Thời gian xét nghiệm gần nhất sau PEX (giờ)   | 12,0±0,53<br>(3-25)            | 23,0±0,49<br>(5,5-30)         | <0,001 |
| Thời gian giữa hai lần PEX (giờ)              | 32,5±4,53<br>(8-139)           | 46,6±5,74<br>(14-160)         | 0,001  |
| Số lần PEX trung bình (lần)                   | 4,3±3,39<br>(1-15)             | 2,2±1,66<br>(1-10)            | <0,001 |
| Tổng thể tích HT thay trên một bệnh nhân (mL) | 10112,0±1049,9<br>(2000-39200) | 5155,8±533,67<br>(1750-22350) | <0,001 |

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu có thời gian vào viện đến khi thay huyết tương, khoảng cách giữa các lần thay huyết tương... đều tích cực hơn nhóm chứng.

### 3.4.2.2. Hiệu quả thay huyết tương tích cực cho VGND nặng

**Bảng 3.18. So sánh hiệu quả cải thiện tỷ lệ prothrombin và bilirubin toàn phần giữa thay huyết tương tích cực và thay huyết tương thường qui**

| Chỉ tiêu  | Nhóm NC            | Nhóm chứng        | P      |
|---|--------------------|-------------------|--------|
| Số lần PEX  | 263                | 115               |        |
| Nâng prothrombin trên 40%                           | 236/247<br>(95,5%) | 78/92<br>(84,8%)  | 0,001  |
| Giảm bilirubin toàn phần dưới 250 $\mu\text{mol/L}$ | 172/234<br>(73,5%) | 44/101<br>(43,6%) | <0,001 |
| Tỷ lệ thành công chung                              | 178/263<br>(67,7%) | 36/115<br>(31,3%) | <0,001 |

Nhận xét: Thay huyết tương tích cực có tỷ lệ thành công chung (nâng prothrombin trên 40% đồng thời giảm bilirubin toàn phần dưới 250  $\mu\text{mol/L}$ ) ở nhóm nghiên cứu là 67,7% cao hơn nhóm chứng (31,3%).

**Bảng 3.19\*. Hiệu quả giảm tỷ lệ tử vong của thay huyết tương tích cực so với thay huyết tương thường qui**

| <b>Tỷ lệ TV ở VGND</b>    | <b>Nhóm chứng n=52</b> | <b>Nhóm NC n=62</b> | <b>RR 95% CI</b>    | <b>P</b> |
|---------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Tổng số bệnh nhân         | 32/52<br>(61,5%)       | 19/62<br>(30,6%)    | 0,50<br>[0,32-0,77] | <0,001   |
| Loại trừ nấm amatoxin*    | 28/46<br>(60,9%)       | 11/51<br>(21,6%)    | 0,35<br>[0,20-0,63] | <0,001   |
| INR ≥ 1,5                 | 27/37<br>(73,0%)       | 18/40<br>(45,0%)    | 0,62<br>[0,42-0,92] | 0,02     |
| Prothrombin < 40%         | 27/35<br>(77,1%)       | 18/37<br>(48,6%)    | 0,63<br>[0,43-0,92] | 0,016    |
| Prothrombin ≥ 40%         | 5/17<br>(29,4%)        | 1/25<br>(4,0%)      | 0,14<br>[0,02-1,06] | 0,032    |
| Bilirubin TP ≥ 250 μmol/L | 21/36<br>(58,3%)       | 9/47<br>(19,1%)     | 0,33<br>[0,17-0,63] | <0,001   |

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong ở nhóm nghiên cứu thấp hơn so với nhóm chứng ở nhiều nhóm bệnh nhân VGND khác nhau.

### **3.5. Biến chứng và tiên lượng viêm gan nhiễm độc cấp nặng điều trị bằng thay huyết tương tích cực**

#### **3.5.1. Biến chứng khi thay huyết tương tích cực**

Tỷ lệ tổng biến chứng thay huyết tương tích cực 22,1%, không khác biệt nhóm chứng (p=0,237). Các biến chứng nặng có tỷ lệ thấp (<1%)

#### **3.5.2. Tiên lượng viêm gan nhiễm độc cấp nặng điều trị bằng biện pháp thay huyết tương tích cực**

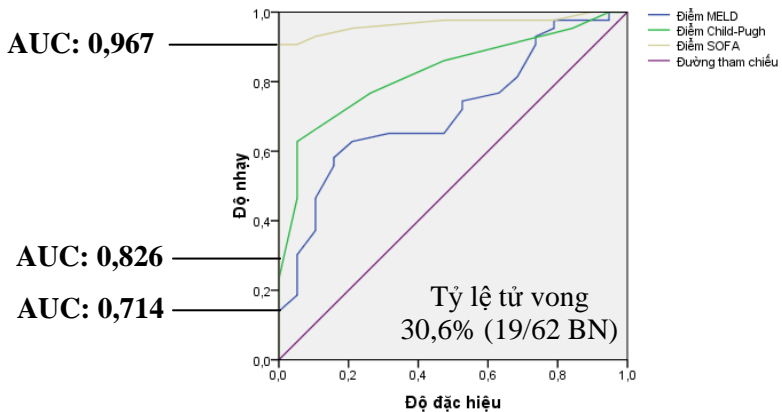
##### **3.5.2.1. Vai trò tiên lượng của một số triệu chứng lâm sàng**

Diện tích dưới đường cong (Area Under Curve – AUC) của triệu chứng xuất huyết 0,641 (p=0,079); RLYT 0,609 (p=0,174); vàng da 0,512 (p=0,885).

### 3.5.2.2. Vai trò tiên lượng của một số chỉ số cận lâm sàng

AUC của  $\text{NH}_3$  là 0,933 ( $p=0,009$ , cut-off 134,5  $\mu\text{mol/L}$ , độ nhạy 88,9%, độ đặc hiệu 100%); INR 0,849 ( $p<0,001$ , cut-off 1,875, độ nhạy 69,8%, độ đặc hiệu 100%); tỷ lệ prothrombin 0,78 ( $p<0,001$ , cut-off 34,95%, độ nhạy 67,4%, độ đặc hiệu 89,5%); AST 0,753 ( $p=0,002$ , cut-off 1018,5, độ nhạy 79,1%, độ đặc hiệu 63,2%); ALT 0,749 ( $p=0,002$ , cut-off 666,5 UI/L, độ nhạy 65,1%, độ đặc hiệu 84,2%); creatinin 0,419 ( $p=0,414$ ); bilirubin toàn phần 0,419 ( $p=0,314$ ).

### 3.4.4.3. Vai trò tiên lượng của một số bảng điểm



**Biểu đồ 3.2. Diện tích dưới đường cong của một số bảng điểm tiên lượng tử vong VNGĐ cấp nặng**

Nhận xét: Tại thời điểm nặng nhất, AUC của điểm SOFA là 0,967 ( $p<0,001$ , cut-off 13,5, độ nhạy 90,7%, độ đặc hiệu 100%); của điểm Child-Pugh 0,826 ( $p<0,001$ , cut-off 9,5, độ nhạy 62,8%, độ đặc hiệu 94,7%); của điểm MELD 0,714 ( $p=0,008$ , cut-off 25,5, độ nhạy 58,1%, độ đặc hiệu 84,2%).

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

#### 4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm gan nhiễm độc cấp nặng

##### 4.2.1. Đặc điểm nguyên nhân

Nguyên nhân gây VGND đa dạng hơn các nước Âu, Mỹ trong đó do thuốc YHDT không rõ nguồn gốc chiếm tỷ lệ cao nhất 27,5%, phù hợp với các nghiên cứu ở châu Á như Hàn Quốc, Trung Quốc.

##### 4.2.2. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng VGND ở nhóm nghiên cứu tương tự các viêm gan khác, mệt mỏi gặp 100% BN, chán ăn 93,5% (58 BN); tiêu chảy và đau bụng 17,7-24,2% BN; vàng da 98,2% (61 BN); xuất huyết 22,6% (14 BN); 32,8% (20 BN) RLYT với các mức độ khác nhau.

##### 4.2.3. Đặc điểm triệu chứng cận lâm sàng

Nhóm nghiên cứu lúc vào: công thức máu có thiếu máu nhẹ với hồng cầu  $3,8 \pm 0,99$  T/L và hemoglobin  $107,6 \pm 23,21$  g/L; bạch cầu tăng nhẹ với số lượng trung bình  $9,9 \pm 1,29$  G/L. Tổn thương gan nặng với ALT  $615,0 \pm 180,04$  UI/L song hành cùng với biểu hiện suy gan INR là  $1,8 \pm 0,20$  và tỷ lệ prothrombin giảm  $41,3 \pm 25,96$  %. Biểu hiện tắc mật với lượng bilirubin toàn phần rất cao  $390,4 \pm 231,83$   $\mu\text{mol/L}$ . Các đặc điểm thể hiện mức độ tổn thương và suy gan gần như tương đương với nghiên cứu của Ngô Đức Ngọc, Đặng Thị Xuân và cs.

*So sánh cho thấy tại thời điểm lúc vào viện không có sự khác biệt về các đặc điểm chung, các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm và mức độ nặng của VGND giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.*

### **4.3. Kết quả thay huyết tương điều trị viêm gan nhiễm độc cấp nặng**

#### **4.3.1. Kết quả điều trị thay huyết tương**

Ở nhóm nghiên cứu, thay huyết tương có tác dụng cải thiện ý thức một cách rõ rệt cho bệnh nhân VGND có suy gan cấp mà không gây ảnh hưởng nhiều đến các chỉ số sinh tồn một cách có ý nghĩa. Ngoài ra, thay huyết tương còn giúp điều chỉnh rối loạn đông máu và giảm men gan so với trước điều trị, giúp đào thải các độc chất nội sinh mà đại diện là làm giảm rõ rệt bilirubin toàn phần,  $\text{NH}_3$ . Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả của nhiều tác giả trong và ngoài nước như Ngô Đức Ngọc, Đặng Thị Xuân, Akdogan, Singer.

*Diễn biến các triệu chứng lâm sàng và kết quả điều chỉnh rối loạn đông máu; kết quả giảm men gan, đào thải bilirubin,  $\text{NH}_3$  ở nhóm chứng được thay huyết tương cũng theo chiều hướng tương tự nhóm nghiên cứu.*

#### **4.3.2. Ảnh hưởng của thay huyết tương**

Thay huyết tương làm giảm nhẹ hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, tiểu cầu; tăng nhẹ bạch cầu, đặc biệt là bạch cầu trung tính; tăng nhẹ đường huyết. Các chất điện giải ổn định sau thay huyết tương, ngoại trừ canxi tăng nhẹ là do tiêm canxi.

### **4.4. So sánh hiệu quả điều trị viêm gan nhiễm độc cấp nặng bằng biện pháp thay huyết tương tích cực với thay huyết tương thường qui**

#### **4.4.1. Tính tương đồng về mức độ nặng giữa hai nhóm thay huyết tương tích cực và thay huyết tương thường qui**

Nhóm nghiên cứu và nhóm chứng được chứng minh tương đồng về tuổi, giới, nghề nghiệp; nguyên nhân; triệu chứng lâm sàng, cận

lâm sàng cũng như mức độ VGND lúc vào viện.

#### ***4.4.2. So sánh hiệu quả thay huyết tương tích cực với thay huyết tương thường qui***

Tính chất thay huyết tương tích cực thể hiện ở các đặc điểm sau ở nhóm nghiên cứu: thời gian vào viện đến khi thay huyết tương lần đầu sớm hơn; thời gian xét nghiệm gần nhất sau mỗi lần thay huyết tương để tính toán chỉ định cuộc thay huyết tương tiếp theo ngắn hơn; khoảng cách giữa hai lần thay huyết tương liên tiếp gần hơn; tổng số lần thay huyết tương cho một bệnh nhân nhiều hơn; số bệnh nhân có số cuộc thay huyết tương trên hai lần nhiều hơn và tổng thể tích huyết tương đã thay trên một bệnh nhân lớn hơn (Bảng 3.17).

Hiệu quả thay huyết tương tích cực đạt được như sau:

***(1) Thay huyết tương tích cực duy trì được tình trạng đông máu ổn định cũng như giúp giảm lượng chất độc mà đại diện là bilirubin toàn phần, giúp gan có thời gian và cơ hội phục hồi hơn nhóm thay huyết tương thường qui***

Số liệu cho thấy sau thay huyết tương, tổng số lần nâng tỷ lệ prothrombin thành công trên 40% ở nhóm nghiên cứu là 236/247 (95,5%) nhiều hơn so với nhóm chứng là 78/92 (84,8%), ( $p=0,001$ ), số lần giảm bilirubin toàn phần xuống dưới 250  $\mu\text{mol/L}$  ở nhóm nghiên cứu là 172/234 (67,7%) nhiều hơn so với nhóm chứng 36/115 (31,3%) ( $p<0,001$ ). Như vậy, thay huyết tương sớm hơn sẽ giúp nâng tỷ lệ prothrombin lên đạt đích (trên 40%) tăng hơn, giảm lượng bilirubin xuống ngưỡng yêu cầu (dưới 250  $\mu\text{mol/L}$ ) nhiều hơn, góp phần giải độc, ổn định tình trạng đông máu, giảm thiểu nguy cơ các biến chứng nặng như xuất huyết, bệnh não gan... các tác động này

phù hợp với các nghiên cứu trong nước và khuyến cáo trên thế giới.

***(2) Thay huyết tương tích cực góp phần làm giảm tỷ lệ tử vong hơn thay huyết tương thường qui trong điều trị viêm gan nhiễm độc nặng***

Thay huyết tương tích cực đã khắc phục được nhiều nguy cơ biến chứng của suy gan cấp, giúp gan có thời gian phục hồi hiệu quả. Với tỷ số nguy cơ (RR) bằng 50% cho thấy nhóm được điều trị bằng thay huyết tương tích cực giảm 50% nguy cơ tử vong so với nhóm chứng. Ngoài ra, thay huyết tương tích cực giảm lần lượt 75%; 38%; 37%; 86% và 67% nguy cơ tử vong so với nhóm thay huyết tương thường qui ở các nhóm bệnh nhân VGND không do ngộ độc nấm amatoxin; suy gan cấp (INR  $\geq 1,5$ ); lúc vào có tỷ lệ prothrombin  $< 40\%$ ;  $\geq 40\%$  và bilirubin toàn phần  $\geq 250 \mu\text{mol/L}$ .

Tổng thể tích huyết tương đã thay cho bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu là  $10112,0 \pm 1049,9$  mL lớn hơn so với nhóm chứng  $5155,8 \pm 533,67$  mL. Như vậy, một lượng thể tích huyết tương cao hơn sẽ góp phần thải độc và ổn định tình trạng đông máu tốt hơn và giúp cho nhiều bệnh nhân phục hồi tốt hơn. Giả thuyết này đã được một số nghiên cứu trên thế giới thực hiện đó là phương pháp thay huyết tương thể tích cao. Có thể nói thay huyết tương tích cực và thay huyết tương thể tích cao có những điểm chung nhất định, đó là lượng huyết tương được thay thế nhiều trong một thời gian ngắn, giúp đảm bảo hiệu quả lọc kéo dài, giúp giảm tỷ lệ tử vong so với nhóm chứng. Tuy nhiên, cách thức thực hiện tính tích cực trong nghiên cứu này có sự khác biệt so với thay huyết tương thể tích cao, thay huyết tương tích cực được cá thể hóa tới từng bệnh nhân, do vậy



vừa đảm bảo hiệu quả lọc vừa tránh được chỉ định quá mức hay lạm dụng kỹ thuật có thể gây ra tai biến, vừa tránh lãng phí huyết tương.

#### **4.5. Biện chứng và tiên lượng viêm gan nhiễm độc cấp nặng điều trị bằng thay huyết tương tích cực**

##### **4.5.1. Biện chứng khi thay huyết tương tích cực**

Tỷ lệ biến chứng của thay huyết tương tích cực ở mức cho phép giống với nhiều nghiên cứu thay huyết tương trên thế giới.

##### **4.5.2. Tiên lượng viêm gan nhiễm độc cấp nặng điều trị bằng biện pháp thay huyết tương tích cực**

###### *4.5.4.1. Vai trò tiên lượng của một số triệu chứng lâm sàng*

Diện tích dưới đường cong của triệu chứng xuất huyết và rối loạn ý thức là 0,641 ( $p=0,079$ ); và 0,609 ( $p=0,174$ ) cho thấy có ý nghĩa tiên lượng nhưng còn ít, các giá trị diện tích dưới đường cong này có thể cao hơn nếu nghiên cứu với số lượng bệnh nhân nhiều hơn. Triệu chứng vàng da không có liên quan với tiên lượng tử vong.

###### *4.5.4.2. Vai trò tiên lượng của một số chỉ số cận lâm sàng*

$\text{NH}_3$ , INR, tỷ lệ prothrombin là 03 chỉ tiêu có AUC lớn hơn cả tương ứng là 0,933; 0,849; 0,780. Như vậy  $\text{NH}_3$  có giá trị tiên lượng tốt, với điểm cut-off là 134,5 cho độ nhạy là 88,9% và độ đặc hiệu 100% ( $p=0,009$ ); INR có giá trị tiên lượng tử vong khá, với điểm cut-off 1,875 cho độ nhạy 69,8 và độ đặc hiệu là 100% ( $p<0,001$ ). Sử dụng  $\text{NH}_3$  và INR làm yếu tố tiên lượng là phù hợp với khuyến cáo của Hội gan mật Hoa Kỳ và một số nghiên cứu trên thế giới. Tỷ lệ prothrombin, AST, ALT có giá trị tiên lượng mức độ trung bình với ALT có điểm cut-off là 666,6 UI/L với độ nhạy là 65,1%, độ đặc hiệu

84,2%; với AST có điểm cut-off là 1018,5 với độ nhạy là 79,1% và độ đặc hiệu 63,2%.

#### 4.5.4.3. Vai trò tiên lượng của một số bảng điểm

AUC của bảng điểm SOFA là 0,967; bảng điểm Child-Pugh 0,826 và bảng điểm MELD 0,714. Như vậy, bảng điểm SOFA có giá trị rất tốt để tiên lượng tử vong suy gan cấp do VGND, với điểm cut-off là 13,5 cho thấy độ nhạy là 90,7% và độ đặc hiệu là 100% ( $p < 0,001$ ).

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu tại Trung tâm Chống độc Bệnh viện Bạch Mai, ứng dụng phối hợp thay huyết tương tích cực điều trị 62 bệnh nhân VGND cấp nặng, thời gian 01/2012-12/2014, so sánh với 52 bệnh nhân VGND cấp nặng trong giai đoạn 01/2007-12/2011 được thay huyết tương thường qui, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

### **1. Đặc điểm nguyên nhân, lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị thay huyết tương cho bệnh nhân VGND cấp nặng như sau:**

- Nguyên nhân gây viêm gan nhiễm độc rất đa dạng, nhiều nhất do thuốc YHDT không rõ nguồn gốc (27,5%) và ngộ độc nấm amatoxin (17,7%). Lâm sàng lúc vào viện: 100% bệnh nhân có dấu hiệu mệt mỏi; 98,2% vàng da; 93,5% chán ăn; 22,6% xuất huyết và 32,8% có RLYT. Cận lâm sàng có thiếu máu nhẹ với hồng cầu  $3,8 \pm 0,99$  T/L, hemoglobin  $107,6 \pm 23,24$  g/L, bạch cầu  $9,9 \pm 1,29$  G/L; tổn thương gan nặng ALT  $615,0 \pm 180,04$  UI/L; suy gan với INR  $1,8 \pm 0,20$  và tỷ lệ prothrombin  $41,3 \pm 25,96\%$ ; tắc mật với bilirubin  $390,4 \pm 231,83$   $\mu\text{mol/L}$ .

- Sau một lần thay huyết tương, ý thức cải thiện, Glasgow tăng từ

13,6±0,22 lên 13,9±0,19 (điểm); cải thiện tình trạng đông máu, tăng prothrombin từ 37,8±22,10 lên 61,2±15,10 (%), giảm INR từ 2,6±1,60 xuống 1,4±0,27; giảm bilirubin toàn phần từ 338,0±232,86 xuống 208,2±148,60  $\mu\text{mol/L}$ .

**2. Thay huyết tương tích cực có hiệu quả cao hơn thay huyết tương thường qui trong điều trị viêm gan nhiễm độc cấp nặng:**

- Nhóm nghiên cứu được thay huyết tương tích cực có thời gian từ khi vào viện cho đến khi thay lần đầu ngắn hơn (24,0±8,63 giờ so với 96,0±19,21 giờ ở nhóm chứng), thời gian giữa hai lần thay liên tiếp cũng ngắn hơn (32,5±4,53 giờ so với 46,6±5,74 giờ); do đó số lần thay trung bình cũng nhiều hơn (4,3±3,39 lần so với 2,2±1,66 lần) và tổng thể tích huyết tương trung bình là 10112,0±1049,90 mL cho một bệnh nhân cũng nhiều hơn nhóm chứng (5155,8±533,67 mL).

- Với mục tiêu của cuộc thay huyết tương là nâng tỉ lệ prothrombin trên 40% và giảm nồng độ bilirubin toàn phần dưới 250  $\mu\text{mol/L}$ , thay huyết tương tích cực có tỉ lệ cuộc lọc thành công cao hơn lần lượt là 95,5%, 73,5% so với 84,8% và 43,6% ở nhóm chứng và tỉ lệ thành công chung là 67,7% so với 31,3%. Do đó, thay huyết tương tích cực giảm 50% nguy cơ tử vong so với nhóm thay huyết tương thường qui với tỷ lệ tử vong của nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm chứng (30,6% so với 61,5%).

- Biến chứng nặng trong thay huyết tương tích cực có tỷ lệ thấp, bằng ngưỡng an toàn với thế giới (<1%).

- Các yếu tố có giá trị tiên lượng tốt VGND cấp nặng là  $\text{NH}_3$  với AUC là 0,933, điểm cut-off 134,5  $\mu\text{mol/L}$ , độ nhạy 88,9% và độ đặc

hiệu 100%; bảng điểm SOFA có AUC là 0,967, điểm cut-off là 13,5, độ nhạy 90,7% và độ đặc hiệu là 100% ( $p < 0,001$ ); INR với AUC 0,849 có giá trị tiên lượng khá, với điểm cut-off 1,875, độ nhạy 69,8%, độ đặc hiệu 100%.

### **KIẾN NGHỊ**

1. Triển khai ứng dụng và mở rộng kỹ thuật thay huyết tương tích cực cho các trường hợp suy gan cấp do nhiều nguyên nhân khác.
2. Nghiên cứu so sánh hiệu quả thay huyết tương thể tích cao với thay huyết tương tích cực và thay huyết tương tích cực với thể tích phù hợp độ nặng trong điều trị suy gan cấp do VGND.