

GIÁ TRỊ CỦA SIÊU ÂM ĐÀN HỒI XUNG LỰC TÁN XẠ ÂM TRONG DỰ ĐOÁN GIÃN TĨNH MẠCH THỰC QUẢN Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN CÒN BÙ

Trần Thị Khánh Tường¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá vai trò của siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm để dự đoán giãn tĩnh mạch thực quản và giãn tĩnh mạch thực quản nguy cơ cao ở bệnh nhân xơ gan còn bù. **Đối tượng và phương pháp:** 89 bệnh nhân xơ gan còn bù được nội soi tiêu hóa trên và đo độ đàn hồi bằng siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm. So sánh kết quả của siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm với mức độ giãn tĩnh mạch thực quản qua nội soi. **Kết quả:** tốc độ sóng biến dạng (shear wave velocity) tương quan đáng kể với mức độ giãn tĩnh mạch thực quản (Spearman rho: 0,62, $p < 0,001$). Diện tích dưới đường cong ROC của tốc độ sóng biến dạng để dự đoán giãn tĩnh mạch thực quản và nguy cơ cao lần lượt là 0,85 (95%CI: 0,79 - 0,91) và 0,86 (95%CI: 0,80 - 0,93). Để phát hiện giãn tĩnh mạch thực quản, giá trị tiên đoán âm 98,8% và giá trị tiên đoán dương 39,5% khi tốc độ sóng biến dạng $< 2,04$ m/s. Để phát hiện giãn tĩnh mạch thực quản nguy cơ cao, giá trị dự đoán âm là 63,8% và giá trị dự đoán dương là 92,7% khi tốc độ sóng biến dạng $> 2,22$ m/s. **Kết luận:** siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm là một phương pháp không xâm lấn, có thể xác định chính xác giãn tĩnh mạch thực quản và giãn tĩnh mạch thực quản nguy cơ cao ở bệnh nhân xơ gan còn bù. Tốc độ sóng biến dạng $< 2,04$ m/s có thể loại trừ 98,8% giãn tĩnh mạch thực quản, trong khi bệnh nhân có tốc độ sóng biến dạng $> 2,22$ m/s nên xem xét nội soi tiêu hóa trên và điều trị dự phòng thích hợp.

* Từ khóa: Giãn tĩnh mạch thực quản; Siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm; Xơ gan còn bù.

Value of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography to Predict Esophageal Varices in Patients with Compensated Cirrhosis

Summary

Objectives: To evaluate the value of acoustic radiation force impulse elastography to predict the presence of esophageal varices and high-risk esophageal varices in patients with compensated cirrhosis. **Subjects and methods:** A total of 89 patients with compensated cirrhosis underwent acoustic radiation force impulse elastography and endoscopy were prospectively recruited. The results of acoustic radiation force impulse were compared to endoscopy. **Results:** Shear wave velocity significantly correlated with the grade of esophageal varices (Spearman rho: 0.62, $p < 0.001$). The area under receiver operating characteristic curve of shear wave velocity to predict esophageal varices and high-risk esophageal varices were 0.85 (95%CI: 0.79 - 0.91) and 0.86 (95%CI: 0.80 - 0.93), respectively. To detect esophageal varices, negative predictive value of 98.8% and a positive predictive value of 39.5% were achieved at shear wave velocity > 2.04 m/s.

1. Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Người phản hồi (Corresponding): Trần Thị Khánh Tường (drkhanhtuong@gmail.com)

Ngày nhận bài: 14/01/2019; Ngày phản biện đánh giá bài báo: 21/03/2019

Ngày bài báo được đăng: 09/04/2019

To detect high-risk esophageal varices, negative predictive value of 63.8% and a positive predictive value of 92.7% were achieved at shear wave velocity > 2.22 m/s. Conclusions: Acoustic radiation force impulse elastography, a non-invasive method, can accurately identify esophageal varices and high-risk esophageal varices in patients with compensated cirrhosis. shear wave velocity < 2.04 m/s may rule out the presence of esophageal varices, whereas patients with shear wave velocity > 2.22 m/s should be considered for endoscopic examinations or appropriate prophylactic treatment.

* *Keywords: Esophageal varices; Acoustic radiation force impulse elastography; Compensated cirrhosis.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ) là một biến chứng quan trọng của xơ gan. Hướng dẫn hiện tại đề nghị sàng lọc GTMTQ bằng nội soi cho tất cả bệnh nhân (BN) bị xơ gan để xác định những trường hợp nên điều trị dự phòng. Tuy nhiên, phần lớn BN được tiến hành nội soi sàng lọc hoặc không có giãn tĩnh mạch hoặc có giãn tĩnh mạch đều không cần điều trị dự phòng, vì tỷ lệ GTMTQ có nguy cơ cao tại bất kỳ thời điểm nào xấp xỉ 15 - 25% [1].

Vì những lý do trên, cần có phương pháp không xâm lấn để chẩn đoán GTMTQ ở BN xơ gan để tránh nội soi xâm lấn không cần thiết, đặc biệt ở BN có nguy cơ thấp. Mặc dù một số chỉ số liên quan đến hiện diện của GTMTQ ở BN xơ gan còn bù như số lượng tiểu cầu thấp, đường kính lách lớn, và điểm số Child-Pugh tăng, nhưng chưa có phương pháp nào đủ chính xác để dự đoán GTMTQ [2].

Gần đây, độ cứng gan và độ cứng lách đo bằng phương pháp siêu âm thoáng qua (Transient Elastography-TE) đã được đề xuất như là phương pháp không xâm lấn khác để chẩn đoán tăng áp tĩnh mạch cửa. Tuy nhiên, phương pháp siêu âm thoáng qua có độ đặc hiệu tương đối thấp

khi dự đoán GTMTQ trong một phân tích tổng hợp, mặc dù khả năng dự đoán tăng áp tĩnh mạch cửa lâm sàng tương đối cao (độ nhạy 90%, độ đặc hiệu 79%) [3]. Ngoài ra, siêu âm thoáng qua có tỷ lệ thất bại đo lường cao ở BN có khoảng gian liên sườn hẹp, BMI cao hoặc cổ trướng. Một hạn chế nữa là siêu âm thoáng qua chỉ dựa trên M mode, vì vậy không có hình ảnh nhu mô gan theo thời gian thực.

Hiện nay, kỹ thuật siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm được đề xuất để đánh giá xơ hóa gan không xâm lấn, có thể sử dụng ngay cả ở những BN béo phì và cổ trướng. Tỷ lệ đo kỹ thuật siêu âm xung lực tán xạ âm thành công cao hơn kỹ thuật siêu âm thoáng qua [10]. Ngoài ra, siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm được tích hợp vào hệ thống siêu âm thông thường mang lại cho siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm những lợi thế lâm sàng hơn so với siêu âm thoáng qua. Đã có một số nghiên cứu đánh giá kỹ thuật siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm có thể dự đoán chính xác GTMTQ [4, 5]. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu vai trò của kỹ thuật siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm trong dự đoán hiện diện GTMTQ và GTMTQ nguy cơ cao ở BN xơ gan còn bù.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

BN được chẩn đoán xơ gan còn bù tại Phòng Khám viêm gan và Phòng khám Tiêu hóa, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

* *Tiêu chuẩn chọn mẫu:* BN được chẩn đoán xơ gan còn bù chưa nội soi dạ dày trước đó.

- BN được chẩn đoán xơ gan khi APRI ≥ 2 .

- Xơ gan còn bù khi không có bất kỳ dấu hiệu nào sau: vàng da, cổ trướng, xuất huyết tiêu hóa do vỡ GTMTQ và bệnh não gan.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Ung thư biểu mô tế bào gan.
- Huyết khối tĩnh mạch cửa.
- Suy tim phải.

- Tiền căn hoặc hiện tại có điều trị TAC (cắt lách, thuyên tắc lách một phần, thông nối cửa chủ xuyên tĩnh mạch cảnh (transjugular shunt portosystemic-TIPS), điều trị β -blocker.

- Thất bại siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm hoặc đo lường không đáng tin cậy (IQR/med > 30, tỷ lệ thành công < 60%).

- Đợt bùng phát cấp của viêm gan mạn: ALT tăng > 5 lần giới hạn trên bình thường.

2. Phương pháp nghiên cứu.

* *Thiết kế nghiên cứu:* theo dõi dọc hồi cứu.

* *Phương pháp:*

Tất cả BN thỏa mãn tiêu chuẩn được thu thập dữ liệu nhân khẩu học, bao gồm tuổi, giới tính, BMI và các thông số lâm sàng và xét nghiệm theo bảng thu thập số liệu.

Công thức tính APRI như sau:

$$APRI = \frac{AST/AST (ULN)}{\text{Số lượng tiểu cầu } (10^9/l)}$$

ULN (upper limit of normal): giới hạn bình thường trên AST của phòng xét nghiệm.

Tất cả BN thực hiện kỹ thuật siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm và nội soi tiêu hóa trên. Thời gian giữa nội soi và thực hiện siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm ≤ 2 tuần. Bác sỹ siêu âm đo độ cứng của gan với kỹ thuật siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm bằng máy siêu âm Siemens Acuson S2000 có tích hợp kỹ thuật siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm (BN nhìn đối ít nhất 3 giờ). Kết quả đo độ cứng của gan bằng kỹ thuật siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm là vận tốc sóng biến dạng (Shear Wave Velocity-SWV) đo bằng đơn vị mét trên giây (m/s). Giá trị SWV là kết quả trung bình của 5 phép đo hợp lệ. Các phép đo không đáng tin cậy khi tỷ lệ khoảng tứ phân vị với giá trị trung bình (IQR/Med) > 30% hoặc tỷ lệ thành công thấp < 60%. Nội soi tiêu hóa trên và đánh giá GTMTQ được phân loại độ 1, độ 2 hoặc độ 3. GTMTQ nguy cơ cao được định nghĩa là GTMTQ độ 2, 3 hoặc có dấu son, theo tiêu chí Baveno V.

* *Xử lý số liệu:* bằng phần mềm Stata 12, $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê.

- Dùng phép kiểm χ^2 hoặc hiệu chỉnh Yate's để so sánh 2 tỷ lệ. So sánh 2 trung bình bằng t-test.

- Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính và giá trị dự đoán âm tính theo giá trị ngưỡng tốt nhất của SWV và xác định độ chính xác trong dự đoán có GTMTQ, GTMTQ nguy cơ cao bằng phân tích đường cong ROC (Receiver

operating characteristic) gồm diện tích dưới đường cong (Area Under ROC Curve: AUROC), khoảng tin cậy (CI).

- Đánh giá mối tương quan giữa một biến số liên tục với một biến số thứ tự hay phân loại bằng tương quan thứ bậc Spearman (Spearman's rank correlation), tính Spearman rho với 95%CI.

Kết quả có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 1 - 2018 đến 1 - 2019, chúng tôi thu thập được 89 BN xơ gan còn bù. 100% BN đo độ cứng của gan bằng siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm thành công và có giá trị tin cậy.

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.

Bảng 1: Đặc điểm 2 nhóm có hay không có GTMTQ.

	Nhóm GTMTQ 39 (43,8%)	Nhóm không GTMTQ 50 (56,2%)	p
Giới nam	28 (47,9%)	34 (61%)	< 0,05
Tuổi	45,4 (32 - 69)	41,2 (34 - 67)	> 0,05
BMI	20,9 (18,8 - 26,6)	21,2 (18,4 - 25,5)	> 0,05
ALT	29,1 (17,8 - 46,3)	25,6 (13,5 - 58,5)	> 0,05
AST	47,1 (29,3 - 88,5)	39,8 (26,3 - 78,4)	< 0,05
Bilirubin	1,1 (0,8 - 1,3)	0,8 (0,6 - 0,9)	> 0,05
Albumin	3,8 (3,4 - 4,2)	4,2 (3,8 - 4,4)	> 0,05
Prothrombin	92,0 (87,5 - 100,0)	98,0 (92,0 - 100,0)	> 0,05
Tiểu cầu	84,0 (60,5 - 127,5)	174,5 (130,8 - 219,0)	< 0,05
APRI	2,32 (2,09 - 3,12)	2,13 (2,01 - 2,78)	> 0,05

Bảng 2: Đặc điểm 2 nhóm có GTMTQ nguy cơ thấp và nguy cơ cao.

	GTMTQ nguy cơ cao 19 (48,7%)	GTMTQ nguy cơ thấp 20 (51,3%)	p
Giới (nam)	12	16	< 0,05
Tuổi	51,4 (37 - 69)	47,2 (32 - 67)	> 0,05
BMI	21,2 (18,8 - 25,1)	20,9 (18,4 - 24,6)	> 0,05
ALT	29,8 (18,9 - 46,3)	27,9 (17,8 - 38,5)	> 0,05

AST	58,9 (29,3 - 88,5)	39,8 (26,3 - 79,9)	< 0,05
Bilirubin	1,0 (0,9 - 1,3)	0,9 (0,8 - 1,1)	> 0,05
Albumin	3,6 (3,4 - 4,0)	3,9 (3,7- 4,2)	> 0,05
Prothrombin	91,8 (87,5 - 99,3)	96,9 (91,0 - 100,0)	> 0,05
Tiểu cầu	84,2 (60,5 - 124,5)	123,5 (110,8 - 127,5)	< 0,05
APRI	2,13 (2,11 - 3,12)	2,42 (2,09 - 2,62)	< 0,05

2. Kết quả đo siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm.

Bảng 3: Kết quả đo kỹ thuật siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm.

	Không GTMTQ	GTMTQ nguy cơ cao	GTMTQ nguy cơ thấp	p
SWV	2,1 (1,78 - 2,18)	2,40 (1,85 - 2,69)	2,1 (1,78 - 2,18)	

SWV trung bình của 3 nhóm đều khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. Tương quan giữa SWV với các giai đoạn giãn tĩnh mạch thực quản.

SWV, kết quả đo độ cứng của gan bằng siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm tương quan thuận chặt có ý nghĩa thống kê với các giai đoạn của GTMTQ với hệ số tương quan Spearman rho 0,62, $p < 0,001$.

4. Giá trị của siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm trong dự đoán GTMTQ.

Bảng 4: Giá trị của siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm trong dự đoán GTMTQ và GTMTQ nguy cơ cao.

	AUROC (95%CI)	Điểm cắt (m/s)	Độ nhạy (%)	Độ chuyên (%)	Giá trị dự đoán dương (%)	Giá trị dự đoán âm (%)
GTMTQ	0,85 (0,79 - 0,91)	2,04	95,1	74,7	39,5	98,8
GTMTQ nguy cơ cao	0,86 (0,80 - 0,93)	2,22	84,3	81,4	92,7	63,8

(PPV: Giá trị dự đoán dương; NPV: Giá trị dự đoán âm)

BÀN LUẬN

Có một số đặc điểm khác biệt có ý nghĩa về giới tính, ngưỡng AST, số lượng tiểu cầu và SWV giữa nhóm GTMTQ và không GTMTQ. Nhóm GTMTQ gặp ở nam nhiều hơn nữ, ngưỡng AST cao hơn, số lượng tiểu cầu thấp hơn và SWV cao hơn. Tuy nhiên, chỉ số APRI không

khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm này. Ngược lại, APRI khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm GTMTQ nguy cơ cao với nhóm GTMTQ nguy cơ thấp. Ngoài ra, giới tính, ngưỡng AST, bilirubin, số lượng tiểu cầu, APRI và SWV cũng khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm GTMTQ nguy cơ cao với nhóm GTMTQ nguy cơ thấp. APRI là chỉ số đơn giản dùng để đánh giá

xơ hóa gan, cách tính APRI dựa vào ngưỡng AST và số lượng tiểu cầu. APRI càng cao khi ngưỡng AST càng cao và số lượng tiểu cầu càng thấp, tương ứng với xơ hóa gan càng nhiều. Vì vậy, về ngưỡng AST, số lượng tiểu cầu và APRI giữa các nhóm cho thấy khác biệt về xơ hóa gan giữa các nhóm.

Gần đây, các phương pháp không xâm lấn đánh giá xơ hóa gan đã cho phép chẩn đoán xơ gan giai đoạn sớm, còn bù. Mặc dù, những BN này hoàn toàn không có triệu chứng, nhưng vẫn có nguy cơ mất bù và đòi hỏi tầm soát GTMTQ bằng nội soi định kỳ và điều trị dự phòng GTMTQ có nguy cơ cao. Tuy nhiên, nếu có một công cụ sàng lọc không xâm lấn để hạn chế nội soi cho BN không có nguy cơ cao, điều này tránh không phải nội soi hoặc trì hoãn nội soi cho những BN có nguy cơ thấp.

Đã có một số nghiên cứu phát triển các phương pháp không xâm lấn để dự đoán GTMTQ. Gần đây, dự đoán sự hiện diện của GTMTQ và GTMTQ có nguy cơ cao bằng kỹ thuật đo độ đàn hồi thông qua với FibroScan hoặc kỹ thuật siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm đã được báo cáo. AUROC cho biết GTMTQ có nguy cơ cao cơ hiện diện với FibroScan dao động từ 0,53 đến 0,83 [6, 7] và với xung lực tán xạ âm dao động từ 0,60 đến 0,87 [8, 9]. Siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm có thể có một số ưu thế so với FibroScan trong đánh giá xơ hóa gan và dự đoán GTMTQ, vì phép đo độ đàn hồi thông qua bị hạn chế ở BN cổ trướng, béo phì và khoang gian liên sườn hẹp, dẫn đến tỷ lệ đo không thành công lên tới 18,9% [10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi:

không có trường hợp nào đo không thành công. Đường cong ROC của kỹ thuật siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm trong dự đoán GTMTQ và GTMTQ có nguy cơ cao lần lượt là 0,85 và 0,86. Kết quả này chứng minh kỹ thuật siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm chính xác trong dự đoán 2 biến cố này. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu cho thấy SWV tương quan thuận chặt với các giai đoạn GTMTQ có ý nghĩa thống kê.

Trong nghiên cứu này, 50 BN không có GTMTQ, 19 BN GTMTQ có nguy cơ cao, 20 BN có GTMTQ không có nguy cơ cao. Loại trừ GTMTQ có thể xác định với giá trị dự đoán dương cao 98,8% với điểm cắt SWV là 2,04 m/s. Tương tự như vậy, GTMTQ có nguy cơ cao có thể dự đoán với giá trị dự đoán dương tính 92,6% với giá trị ngưỡng 2,22 m/s. Như vậy, những BN có SWV > 2,22 m/s nên xem xét nội soi sớm nhằm chẩn đoán và dự phòng GTMTQ nguyên phát. 20 BN có SWV nằm trong khoảng 2,04 - 2,22 m/s nên tiến hành nội soi sàng lọc theo hướng dẫn hiện hành.

KẾT LUẬN

Kết quả đo xung lực tán xạ âm tương quan đáng kể với mức độ GTMTQ (Spearman rho: 0,62, $p < 0,001$). Diện tích dưới đường cong ROC của kỹ thuật siêu âm đàn hồi xung lực tán xạ âm để dự đoán GTMTQ và nguy cơ cao lần lượt là 0,85 (95%CI: 0,79 - 0,91) và 0,86 (95%CI: 0,80 - 0,93). SWV < 2,04 m/s có thể loại trừ 98,8% GTMTQ, trong khi BN có SWV > 2,22 m/s nên xem xét nội soi tiêu hóa trên và điều trị dự phòng thích hợp. Kết quả này có thể giúp giảm số lượng nội soi không cần thiết ở BN xơ gan còn bù.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kim B.K, Han K.H, Park J.Y, Ahn S.H, Kim J.K, Paik Y.H et al. A liver stiffness measurement-based, non-invasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2010, 105, pp.1382-1390.
2. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010, 53, pp.762-768.
3. Shi K.Q, Fan Y.C, Pan Z.Z, Lin X.F, Liu W.Y, Chen Y.P et al. Transient elastography: A meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver.* 2013, 33, pp.62-71.
4. Vermehren J, Polta A, Zimmermann O, Herrmann E, Poynard T, Hofmann W.P et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging with transient elastography for the detection of complications in patients with cirrhosis. *Liver.* 2012, 32, pp.852-858.
5. Ye X.P, Ran H.T, Cheng J, Zhu Y.F, Zhang D.Z, Zhang P et al. Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med.* 2012, 31, pp.1245-1253.
6. Vermehren J, Polta A, Zimmermann O, Herrmann E, Poynard T, Hofmann W.P et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging with transient elastography for the detection of complications in patients with cirrhosis. *Liver.* 2012, 32, pp.852-858.
7. Sporea I, Ratiu I, Sirlu R, Popescu A, Bota S. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2011, 17, pp.2206-2210.
8. Vermehren J, Polta A, Zimmermann O, Herrmann E, Poynard T, Hofmann W.P et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging with transient elastography for the detection of complications. Can ARFI elastography predict the presence of significant esophageal varices in newly diagnosed cirrhotic patients? *Ann Hepatol.* 2012, 11, pp.519-525.
9. Bota S, Sporea I, Sirlu R, Focsa M, Popescu A, Danila M et al. Can ARFI elastography predict the presence of significant esophageal varices in newly diagnosed cirrhotic patients? *Ann Hepatol.* 2012, 11, pp.519-525.
10. Castera L, Foucher J, Bernard P.H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010, 51, pp.828-835.