

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là bệnh lý gan mạn tính khá phổ biến ở Việt Nam cũng như nhiều nước trên thế giới, bệnh tiến triển dần theo thời gian và tiên lượng rất xấu, tỉ lệ tử vong cao. Theo Đài quan sát Y tế toàn cầu (GHO) thuộc tổ chức Y tế Thế Giới năm 2016, tỉ lệ tử vong do xơ gan ở các nước rất khác nhau. Ở Mỹ, tỷ lệ tử vong do xơ gan chiếm 19,7/100000 nam và 10/100000 nữ. Ở Việt Nam, tỷ lệ này tương ứng là 44,5 với nam và 8,6 với nữ. Còn theo Nguyễn Thị Hà và cộng sự, xơ gan chiếm hàng đầu các bệnh lý về gan mật ở nước ta, khoảng 19% và tỷ lệ bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B cao, kết hợp với thói quen uống rượu là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến xơ gan[7].

Rối loạn điện giải là một trong những biến chứng của xơ gan, hay gặp ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Theo Carlos G. Musso, hạ natri máu, hạ kali máu, tăng kali máu, giảm calci máu là những biến đổi chính trong nhóm này, trong đó rối loạn điện giải gặp nhiều nhất là hạ natri máu với tần xuất 57% số bệnh nhân xơ gan, 40% bệnh nhân xơ gan mất bù và 25% bệnh nhân xơ gan còn bù. Cũng theo ông, nồng độ kali huyết thanh có thể thay đổi rộng rãi ở những bệnh nhân xơ gan với tỷ lệ hạ kali máu cao hơn (20%) so với tăng kali máu (12%)[17]. Ở những bệnh nhân hạ natri máu, các biến chứng như bệnh não gan, hội chứng gan thận, viêm phúc mạc tiên phát cao hơn đáng kể; mức độ hạ natri máu có liên quan đến mức độ nặng của bệnh xơ gan. Rối loạn điện giải ở bệnh nhân xơ gan cũng có thể là hậu quả của việc điều trị như: sử dụng thuốc lợi tiểu điều trị cổ trướng, tập quán sử dụng thuốc nam điều trị bệnh... Những rối loạn về điện giải niệu cũng thường gặp trên bệnh nhân xơ gan, đặc biệt là tình trạng giảm thải natri niệu do cường aldosteron thứ phát. Những rối loạn về điện giải máu và niệu ở bệnh nhân xơ gan thường thay đổi từ từ theo tiến triển của bệnh, cơ thể người bệnh có sự thích nghi nên rất ít khi biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng. Để chẩn đoán xác định thường dựa vào theo dõi xét nghiệm hóa sinh là điện giải đồ máu và điện giải đồ niệu[17].

Tại Bệnh viện đa khoa Vị Xuyên, bệnh nhân xơ gan vào viện thường trong tình trạng rối loạn nặng nề về điện giải, đặc biệt là những bệnh nhân đã có biến chứng như xuất huyết tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản, bệnh não gan, hội chứng gan thận. Nếu trong điều trị chú ý đến điều chỉnh rối loạn điện giải sẽ góp phần nâng cao chất lượng điều trị, kéo dài cuộc sống cho bệnh nhân. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “*Nghiên cứu tình trạng rối loạn điện giải ở bệnh nhân xơ gan tại bệnh viện đa khoa Vị Xuyên năm 2021 - 2022*” với hai mục tiêu:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan.*
- 2. Xác định mối liên quan giữa rối loạn điện giải và mức độ xơ gan.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Đại cương và nguyên nhân gây xơ gan

Bệnh xơ gan được biết đến từ thế kỷ V trước công nguyên với các mô tả của Hypocrates, nhưng mãi tới năm 1819 – thuật ngữ “cirrhosis” mới được nhà lâm sàng nổi tiếng người Pháp R.Laennec đề xuất với nghĩa gốc từ tiếng Hy Lạp: gan màu vàng cam.

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến xơ gan như: xơ gan do rượu, viêm gan virus, xơ gan ứ mật tiên phát, viêm gan tự miễn... Xơ gan rượu gây tử vong cho 493.300 người trên thế giới, trong đó có 156.900 nữ và 336.400 nam và là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh gan tiến triển ở châu Âu. Ở Hoa Kỳ, tử vong do xơ gan rượu đứng thứ mười hai trong các nguyên nhân gây tử vong và 45,9% bệnh nhân xơ gan tử vong là do rượu. Còn ở Việt Nam theo các báo cáo đã có, chủ yếu gặp xơ gan sau viêm gan virus mạn: có đến 40% bệnh nhân xơ gan có tiền sử nhiễm virus viêm gan. Tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân xơ gan rượu ngày càng tăng.

Xơ gan là một bệnh có tiên lượng xấu, số bệnh nhân xơ gan rượu sống trên 5 năm chưa được 50%, số bệnh nhân xơ gan sau viêm gan virus có tới 75% tử vong trong vòng 1 – 5 năm . Theo một số tài liệu, xơ gan nếu không được điều trị có tới 69% bệnh nhân tử vong trong năm đầu, 85% bệnh nhân tử vong sau hai năm và chỉ có 8,3% bệnh nhân sống quá 3 năm. Ở Bệnh viện Bạch Mai số bệnh nhân xơ gan sống được sau 3 năm chiếm tỷ lệ 6,6%.

1.1.1. Cơ chế bệnh sinh

Quá trình tạo xơ gan

Khi gan bị tổn thương sẽ giải phóng ra các chất từ tế bào Kupffer, trong đó có yếu tố phát triển vận chuyển cytokine TGF- β 1, chất này hoạt hóa tế bào hình sao nằm ở khoảng cửa thành các tế bào dạng collagen. Sự lắng đọng collagen ở khoảng Disse làm thu nhỏ dần khoảng cửa và dần dần dẫn đến tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Ở khoảng cửa, mô liên kết cũng tăng sinh tạo thành các vách ngăn

chia cắt nhu mô gan, làm phá vỡ và đảo lộn cấu trúc các tiểu thùy gan tạo thành các nốt tái sinh mất chức năng. Các nốt tái sinh này làm bóp nghẹt các mạch máu, làm chúng xoắn lại, làm tăng áp lực bên trong hệ thống tĩnh mạch cửa. Các tiểu quản mật cũng tân sinh phản ứng làm hẹp đường mật trong gan. Từ đó dẫn đến một loạt các biến đổi về hình thái, chức năng của gan và các cơ quan khác[2].

Diễn tiến xơ gan là diễn tiến chậm qua nhiều năm, nhiều khi nguyên nhân đã mất nhưng bệnh vẫn tiếp tục do một vòng luẩn quẩn.

- Các yếu tố miễn dịch: duy trì tình trạng tổn thương tế bào gan, có thể gặp các kháng nguyên chống tế bào gan, chống hồng cầu, chống globulin được thành lập trong diễn tiến xơ gan, từ đó gây hủy hoại tế bào gan, hủy hồng cầu, gây thiếu máu và tăng nguy cơ nhiễm trùng[3].

- Tăng áp cửa: làm giảm thêm sự lưu thông máu trong hệ thống cửa, làm thiếu máu tương đối trong tế bào gan, tế bào gan bị thiếu oxy và chất dinh dưỡng dễ hoại tử thêm, dẫn đến xơ hóa, sẹo, đảo lộn cấu trúc gan làm tăng áp cửa[4].

- Xuất huyết vì bất cứ nguyên nhân gì sẽ làm tăng thiếu máu tế bào gan, gây hoại tử và suy gan.

- Các thông động tĩnh mạch trong gan, phổi cũng làm giảm lượng máu đến gan gây thiếu máu, hoại tử và suy gan.

- Các nốt tân tạo ít mạch máu lại chèn ép các mạch máu làm thiếu máu thêm[2]

1.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

1.1.2.1. Dấu hiệu lâm sàng

Bệnh cảnh lâm sàng của xơ gan khá đa dạng, phụ thuộc vào nguyên nhân gây bệnh, tiến triển, diễn biến và biến chứng của bệnh. Về lâm sàng, căn cứ vào việc có cổ trướng, người ta chia làm 2 thể: xơ gan còn bù và xơ gan mất bù.

* Xơ gan còn bù: các triệu chứng không đặc hiệu, nghèo nàn

- Cơ năng: mệt mỏi, giảm cân, chán ăn, đau hạ sườn phải; có thể có đọt chảy máu mũi hay các đám bầm tím dưới da; khả năng làm việc cũng như hoạt động tình dục kém.

- Thực thể: có thể có vàng da hay sạm da; giãn mao mạch dưới da (thường thấy ở cổ, mặt, lưng, ngực dưới dạng tĩnh mạch chân chim hay sao mạch); gan có thể to, mật độ chắc hoặc cứng, bờ sắc, lách mập mé bờ sườn.

* Xơ gan mất bù:

- Hội chứng suy tế bào gan:

+ Cơ năng: sức khỏe sa sút, ăn kém, có thể có sốt; chảy máu mũi, chảy máu chân răng.

+ Thực thể: vàng da từ nhẹ đến nặng; phù hai chi dưới; xuất huyết dưới da; gan có thể sờ thấy – mật độ cứng.

- Hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa: lách to (phần lớn giới hạn ở độ I và độ II); tuần hoàn bàng hệ cửa – chủ; giãn tĩnh mạch thực quản với các mức độ khác nhau; cổ trướng có thể từ mức độ ít đến rất to; có thể có các rối loạn về thần kinh và tâm thần (run tay, chậm chạp, mất ngủ)[6]

1.1.2.2. Cận lâm sàng

- ALT và AST: có thể bình thường hoặc cao vừa phải.

- GGT: thường cao trong xơ gan, nhất là những trường hợp nghiện rượu.

- Albumin thấp, gamaglobulin tăng, IgG, IgM tăng.

- Tỷ lệ prothrombin giảm[11].

- Công thức máu: thường có thiếu máu nhược sắc, tiểu cầu giảm.

- Siêu âm: nhu mô gan không đồng nhất, bờ mập mô không đều; tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch lách, tĩnh mạch mạc treo tràng trên bị giãn; lách tăng kích thước, có thể có cổ trướng.

- Chụp cắt lớp vi tính: vừa có giá trị chẩn đoán vừa giúp phát hiện ung thư gan.

- Đo độ đàn hồi gan (Elastography): để đánh giá mức độ xơ hóa của gan. Xơ gan tương ứng với F4 (chỉ sử dụng trong trường hợp nghi ngờ).

- Sinh thiết gan: chỉ định trong xơ gan giai đoạn sớm để chẩn đoán xác định hoặc để phân biệt các khối tăng sinh trong xơ gan[16].

1.1.3. Biến chứng thường gặp

1.1.3.1. Xuất huyết tiêu hóa

Là một biến chứng thường gặp trong xơ gan, thường do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản hoặc phình vị, rối loạn yếu tố đông máu. Trong số những nguyên nhân gây XHTH thì giãn vỡ tĩnh mạch thực quản là hay gặp hơn cả, 80% xảy ra ở 1/3 dưới của thực quản[12].

1.1.3.2. Bệnh não gan

Hôn mê gan có thể đến từ từ sau một thời gian ngắn bị rối loạn ý thức, rối loạn nhân cách, rối loạn trí nhớ hoặc xuất hiện sau nhiễm trùng, nhiễm độc nhất là xuất huyết tiêu hóa, đôi khi xảy ra do chọc tháo dịch ổ trướng quá nhanh, quá nhiều hoặc sau sử dụng một số thuốc có hại với gan như: paracetamol, benzodiazepam, lợi tiểu....

Do suy tế bào gan nên một số chất độc không được khử độc tại gan và lên thẳng não qua vòng nối cửa chủ tự nhiên hoặc sau phẫu thuật. Có 3 giả thuyết về cơ chế bệnh sinh của hôn mê gan: thuyết nhiễm độc NH₃; thuyết về chất dẫn truyền thần kinh giả và giả thuyết về cơ quan thụ cảm của benzodiazepin.

1.1.3.3. Nhiễm trùng

Bệnh nhân xơ gan có suy giảm sức đề kháng do rối loạn chức năng đại thực bào và các tế bào Kupffer, giảm năng lực hóa ứng động và quá trình opsonin hóa của bạch cầu, hậu quả của giảm bổ thể và các fibronectin, hình thành các vòng tuần hoàn bàng hệ cửa – chủ làm giảm chức năng chống đỡ vi khuẩn của hệ thống vòng nội mô trung gian.

Nhiễm trùng có thể gặp ở phổi, ở đường tiêu hóa, tiết niệu, nhiễm trùng dịch ổ trướng hoặc nhiễm trùng huyết. Thường rất khó phát hiện được ổ nhiễm trùng.

1.1.3.4. Ung thư hóa

Đây là biến chứng muộn của xơ gan. Tỷ lệ xơ gan ung thư hóa là khá cao, từ 70 – 90% theo một số tác giả. Ngoài các biểu hiện của xơ gan, bệnh nhân thường gầy sút nhanh, sốt kéo dài không phát hiện được nguyên nhân. Siêu âm thấy các khối tăng giảm âm trong gan, qua Doppler có thể thấy tình trạng tăng sinh mạch, AlphaFP tăng, dịch ổ trướng chuyển sang dịch máu[16].

1.1.3.5. Hội chứng gan thận

Là tình trạng suy thận cấp chức năng, xuất hiện ở bệnh nhân xơ gan cổ trướng và thường làm bệnh nặng lên[1];[2][14].

1.1.4. Tiên lượng

Xơ gan là một bệnh nặng, không thể chữa khỏi. Tuy nhiên nếu được điều trị hợp lý sẽ làm ngưng tiến triển và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân.

Các yếu tố tiên lượng:

- Giai đoạn Child-Pugh A tiên lượng tốt, B và C tiên lượng xấu.
- Nguyên nhân gây xơ gan.
- Có đáp ứng với điều trị hay không.
- Vàng da kéo dài, cổ trướng kéo dài: tiên lượng xấu.
- Có biến chứng thần kinh: hôn mê là tiên lượng xấu.
- Xuất huyết tiêu hóa: tiên lượng xấu.

1.2. Rối loạn điện giải trên bệnh nhân xơ gan

1.2.1. Các rối loạn điện giải máu hay gặp

Các chất điện giải là những muối trong cơ thể khi bị ion hóa tạo ra. Mỗi loại điện giải tham gia một số hoạt động cụ thể, tuy nhiên vai trò chung là quyết định áp lực thẩm thấu trong cơ thể mà vai trò quan trọng nhất thuộc về Na^+ , K^+ , Cl^- và tham gia vào hệ thống đệm của cơ thể điều hòa pH nội môi. Điều hòa chuyển hóa nước và điện giải dựa trên hai cơ chế:

- Cơ chế thần kinh: vai trò của cảm giác khát.
- Cơ chế nội tiết: với vai trò rất quan trọng của hai hormone là ADH điều hòa cân bằng nước và aldosteron điều hòa bài tiết Na^+ , K^+ gián tiếp tác động đến sự điều hòa nước[3];[4].

1.2.1.1. Hạ natri máu

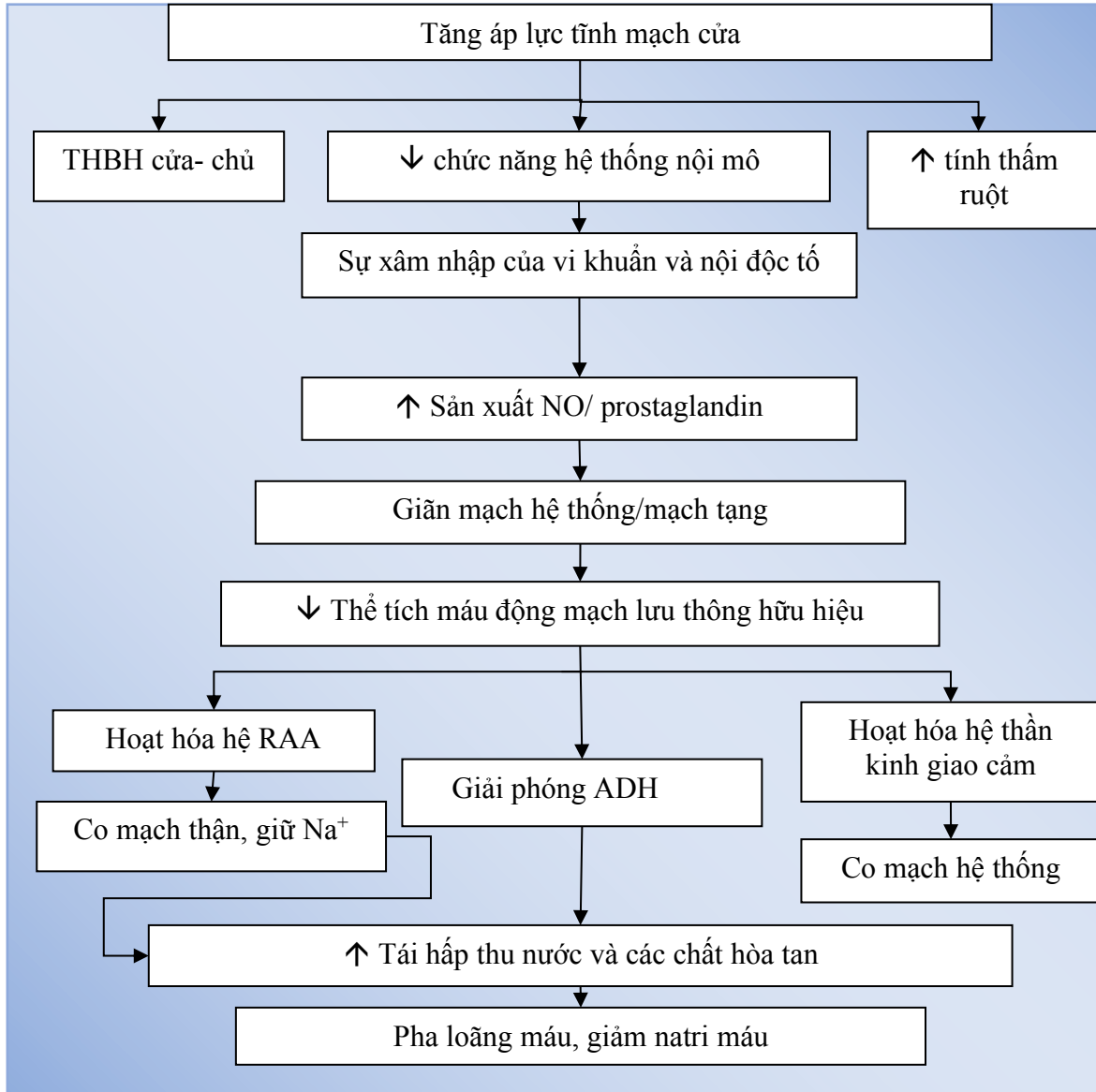
* Cơ chế

Giãn mạch hệ thống

Đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế hạ natri máu ở bệnh nhân xơ gan mà chủ yếu là giãn mạch tạng, trong đó, NO giữ vai trò chủ yếu. Sự hoạt hóa

của nitric oxide synthetase trong các tế bào nội mô chịu sự tác động của nhiều yếu tố, nhất là nội độc tố hoặc DNA vi khuẩn do làm tăng tổng hợp prostacyclin.

Khi một trong các chất trung gian hóa học, chẳng hạn như NO hay prostacyclin bị ức chế \Rightarrow các con đường vận mạch khác như hệ thần kinh giao cảm, hệ RAA, vasopressin được tăng cường, từ đó điều chỉnh sự giãn mạch.



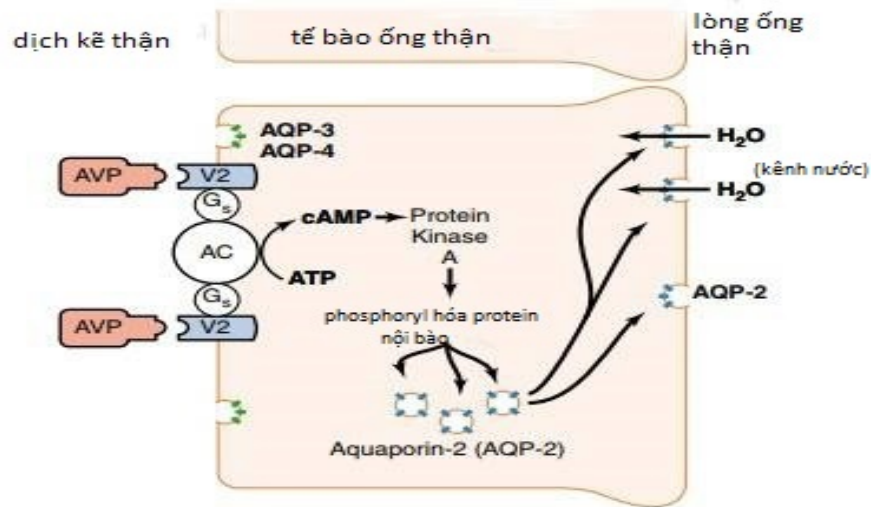
Hình 1.1. Sơ đồ cơ chế bệnh sinh hạ natri máu ở bệnh nhân xơ gan

Vai trò của ADH

Hormone ADH hay AVP (Arginine Vasopressin) ngoài được giải phóng theo cơ chế trên còn tăng cao do không được giáng hóa ở gan.

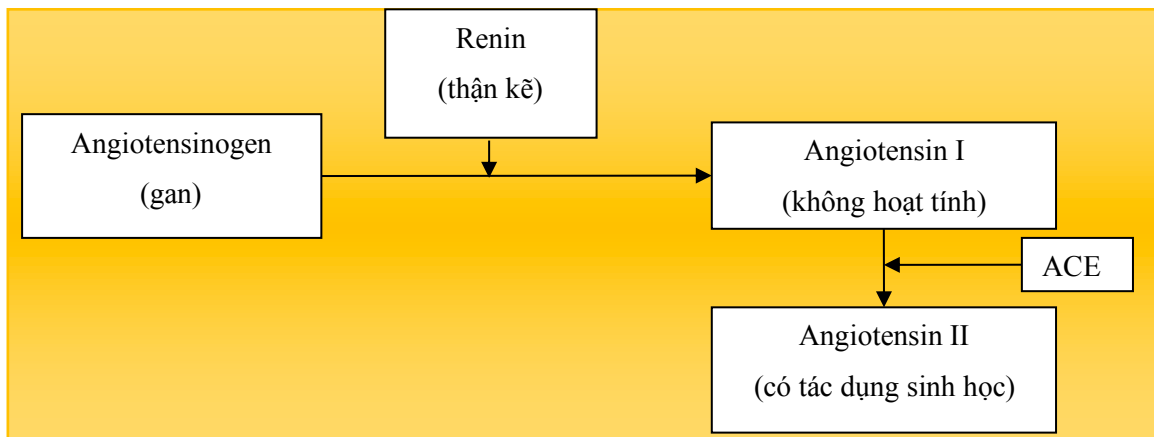
ADH gây giữ nước tại ống lượn gần và ống lượn xa của thận thông qua các phân tử AQP-2 (Aquaporin-2) ở màng tế bào phía lòng ống thận, ngoài ra còn có

vai trò của AQP-3, AQP-4 ở màng tế bào phía màng đáy mặc dù các phân tử này chưa được chứng minh là do vai trò của ADH.



Hình 1.2. Vai trò của ADH

Vai trò của hệ RAA



Hình 1.3. Sơ đồ hệ RAA

– Angiotensin II: làm tăng bài tiết aldosteron, co tiểu động mạch đến, làm tăng giữ nước và Na^+ qua 2 cơ chế:

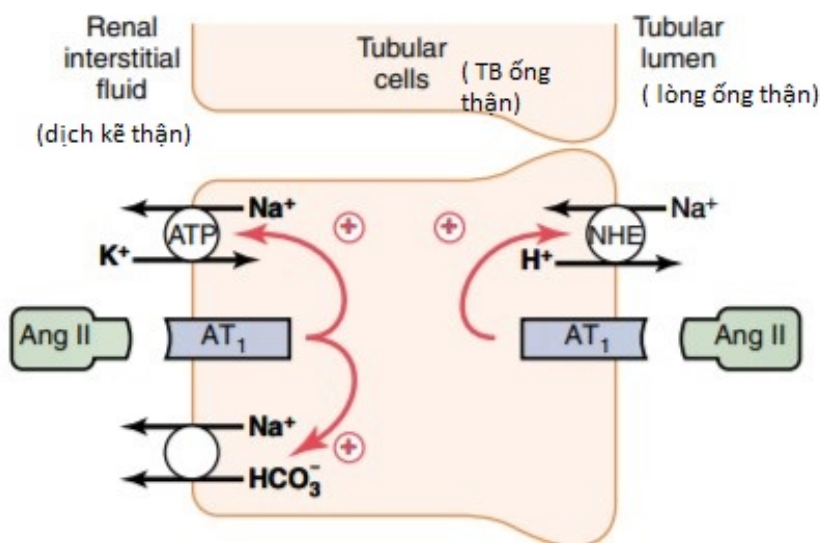
- Giảm áp lực thủy tĩnh ở lòng mao mạch \Rightarrow tăng áp lực tái hấp thu (ống lượn gần).
- Giảm lưu lượng máu đến thận \Rightarrow tăng phân số lọc \Rightarrow tăng nồng độ protein cũng như áp suất keo ở mao mạch quanh ống thận.
- Angiotensin II trực tiếp làm tăng tái hấp thu Na^+ ở ống lượn gần, kéo theo giữ nước trong cơ thể thông qua tác dụng kích thích trao đổi Na-H (NHE) ở màng tế

bào phía lòng ống và kênh Na-K-ATPase cũng như đồng vận chuyển NaHCO_3 ở màng tế bào phía màng đáy.

– Aldosteron :

+ Trong xơ gan có tình trạng cường aldosteron thứ phát, hậu quả của 2 cơ chế: tăng tiết hormon tại vỏ thượng thận dưới tác dụng của hệ RAA và giảm giáng hóa aldosteron tại gan.

+ Aldosteron làm tăng tái hấp thu natri cũng như làm tăng tính thấm của natri với màng tế bào phía lòng ống thận.



Hình 1.4. Ảnh hưởng của angiotensin II trong tái hấp thu natri ở ống thận

– Hệ thần kinh giao cảm làm tăng tái hấp thu nước và natri:

+ Hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm mạnh có thể gây giảm sự bài tiết natri và nước do co mạch thận, làm giảm mức lọc cầu thận.

+ Hoạt hóa giao cảm ở mức độ nhẹ làm giảm bài tiết natri và nước do tăng tái hấp thu natri và nước ở ống lượn gần, đoạn lên của quai Henle, có thể bao gồm cả ống lượn xa. Hiện tượng này xảy ra do sự hoạt hóa các α -adrenergic receptor ở các tế bào biểu mô ống thận[13][14].

+ Hệ thần kinh giao cảm còn kích thích tăng tiết renin và angiotensin II, làm tăng hiệu quả quá trình tái hấp thu nước và natri cũng như giảm bài tiết chúng.

Hậu quả của các cơ chế trên là một lượng lớn natri và nước không được bài tiết qua thận mà bị giữ lại gây hiện tượng thừa dịch, gây giảm natri máu do pha

loãng. Cần lưu ý rằng ở những bệnh nhân này có tình trạng hạ natri máu do pha loãng nhưng tổng lượng natri trong cơ thể lại không giảm, thậm chí còn tăng.[2];[3];[4].

* Yếu tố thuận lợi

Sử dụng thuốc lợi tiểu

Thuốc lợi tiểu là thuốc làm tăng thải trừ Na^+ kèm theo là thải trừ nước lấy từ dịch ngoại bào. Ngoài tác dụng ức chế chọn lọc tái hấp thu Na^+ , các thuốc lợi tiểu còn có ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự bài xuất của một số điện giải hoặc các chất khác như: K^+ , Cl^- , HCO_3^- ... và gây rối loạn những chất đó khi dùng kéo dài.

Có 3 nhóm thuốc lợi tiểu chính:

+ Lợi tiểu quai: Thuốc tác động vào đoạn phình to của nhánh lên quai Henle (ức chế đồng vận chuyển $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ ở mặt trong tế bào) gây tăng thải trừ Na^+ , K^+ , Cl^- , ngoài ra còn tăng thải trừ Ca^{2+} , Mg^{2+} . Vì vậy mà khi dùng lâu dài sẽ gây hạ natri, kali máu và có thể hạ magie, calci. Các thuốc thường được sử dụng là: furosemide, tosemide, bumetamide...

+ Lợi tiểu nhóm thiazid: Thuốc gây ức chế tái hấp thu Na^+ và Cl^- ở đoạn pha loãng (phần cuối nhánh lên quai Henle và phần đầu ống lượn xa), làm tăng thải trừ Na^+ và Cl^- . Thiazid thường ít được sử dụng đơn độc trong điều trị cổ trướng vì tác dụng thải muối ít < 5%.

+ Lợi tiểu giữ kali: Thuốc tác động ở phần cuối ống lượn xa do ức chế tái hấp thu Na^+ bằng cơ chế trao đổi với bài xuất kali gây giảm bài xuất K^+ , tăng thải trừ HCO_3^- , giảm thải trừ H^+ . Khi dùng thuốc lâu dài có nguy cơ gây hạ natri máu, tăng kali máu. Các thuốc thường dùng: Spironolacton (Aldacton, Verospiron), Triamteren, Amiloride...

+ Lợi tiểu đông y (thuốc nam): phần lớn các thuốc lợi tiểu đông y (râu ngô, hạt mã đề, kim tiền thảo...) ngoài tác dụng lợi tiểu còn làm tăng đào thải natri, kali và clo \Rightarrow hạ natri, kali và clo trong máu.

Thuốc lợi tiểu làm tổn thương thận nặng lên ở bệnh nhân xơ gan. Nguyên nhân là bệnh nhân xơ gan cổ trướng có giảm thể tích tuần hoàn hữu hiệu, khi dùng lợi tiểu càng làm khối lượng tuần hoàn giảm hơn và bệnh nhân dễ bị hôn mê. Các nghiên cứu đã cho thấy có 25 – 30% bệnh nhân xơ gan cổ trướng dùng thuốc lợi tiểu đã phát triển hội chứng gan thận do giảm thể tích tuần hoàn. Nếu dùng lâu dài thuốc lợi tiểu sẽ gây hoại tử ống thận và suy thận. Đây cũng là một trong những nguyên nhân gây nên tình trạng rối loạn natri.

Chế độ ăn nhạt

Một chế độ ăn ít muối cũng có thể dẫn đến tình trạng hạ natri máu.

Nhu cầu bình thường của mỗi người là ăn từ 4 – 6 g muối/ngày (1 gam muối chứa khoảng 400mg natri). Nếu chỉ sử dụng 1 – 2 g muối/ngày và kéo dài thì được coi là ăn quá ít muối và gây hạ natri máu. Ở bệnh nhân xơ gan thường có tình trạng giảm natri máu do pha loãng nhưng tổng lượng natri trong cơ thể lại không giảm, thậm chí còn tăng. Do đó, chế độ ăn nhạt được đề xuất trong điều trị nhưng không nên duy trì lâu dài.

Chọc tháo dịch màng bụng

Rối loạn tuần hoàn sau chọc tháo dịch màng bụng (PICD – Paracentesis Induced Circulatory Dysfunction) lần đầu được phát hiện bởi Ginsèl al năm 1988, thường xảy ra sau chọc tháo một lượng dịch lớn (> 5 – 6 lít) và dẫn đến sự tái phát nhanh của cổ trướng, hạ natri máu, suy thận và tử vong.

Yếu tố nguy cơ đề xuất hiện rối loạn tuần hoàn sau chọc dò chưa biết rõ, tuy nhiên nhiều nghiên cứu cho thấy có liên quan với lượng dịch > 8lít/lần chọc tháo, cho dù truyền albumin 6 – 8g cho mỗi lít dịch loại ra.

Một số yếu tố khác

- Chứng cuồng uống: Uống quá nhiều nước có thể gây hạ natri máu do vượt quá khả năng bài tiết nước bình thường.
- Hội chứng tăng tiết ADH không thỏa đáng SIADH (Syndrome of Inappropriate Anti Diuretic Hormone) \Rightarrow hạ natri máu, hạ kali máu.
- Hội chứng kém hấp thu.

* Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng:

+ Nhẹ (Na^+ 130 – 135 mmol/l): thường không có triệu chứng.

+ Trung bình (Na^+ 125 – 129 mmol/l): buồn nôn nhưng không nôn, lú lẫn, đau đầu.

+ Nặng ($\text{Na}^+ < 125$ mmol/l): nôn, suy tuần hoàn – hô hấp, giấc ngủ sâu và bất thường, co giật, có thể hôn mê với GCS (Glasgow Coma Scale) < 8 .

Triệu chứng lâm sàng của hạ natri máu phụ thuộc mức độ nặng nhẹ và tốc độ giảm nồng độ natri huyết thanh đột ngột hay từ từ. Hạ natri máu do pha loãng ở bệnh nhân xơ gan thường không biểu hiện triệu chứng rõ ràng, vì tiến triển từ từ theo thời gian và mức độ giảm nồng độ natri máu thường ít trừ khi có những biến chứng nặng của bệnh hay các yếu tố thuận lợi khác như việc sử dụng thuốc lợi tiểu, điều đó đã tạo điều kiện về thời gian để hệ thống thần kinh thích ứng với sự thay đổi nồng độ natri huyết thanh. Theo một số nghiên cứu thì khi nồng độ natri máu ở bệnh nhân xơ gan giảm < 120 mmol/l thì biểu hiện lâm sàng rõ với các triệu chứng của hạ natri máu nói chung: mệt mỏi, chậm chạp, buồn nôn, nôn, nặng hơn có thể hôn mê do phù não.

1.2.1.2. Hạ kali máu

* Cơ chế

Cường aldosteron thứ phát

Trong xơ gan có tình trạng cường aldosteron thứ phát. Aldosteron làm tăng tái hấp thu natri, tăng bài tiết kali. Tế bào ống thận chịu tác động chính của aldosteron là tế bào chính của đoạn về ống góp. Cơ chế tác động của aldosteron thông qua kích thích bơm Na-K-ATPase ở phía màng đáy của tế bào đoạn vỏ ống góp.

Cường aldosteron không chỉ làm mất ion kali trong dịch ngoại bào mà còn kích thích kali đi từ dịch ngoại bào vào trong tế bào.

Hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm

Đây là một trong những yếu tố quan trọng nhất trong bệnh sinh của hạ kali máu ở bệnh nhân xơ gan, do các catecholamine hoạt hóa receptor β_2 -adrenergic làm tăng kali vào trong tế bào do kích thích bơm Na-K-ATPase kết quả là gây

giảm K^+ máu. Tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm không chỉ là hậu quả của xơ gan mà còn do xuất huyết cấp tính hoặc hội chứng cai ở những bệnh nhân xơ gan do rượu[15].

Hội chứng sau nuôi dưỡng lại (Refeeding syndrome)

Hội chứng này lần đầu được đề cập đến vào những năm 1940, được cho là có liên quan đến rối loạn chuyển hóa khi một người suy dinh dưỡng bắt đầu cho ăn, sau một thời gian đói hoặc hạn chế ăn. Khi đó sẽ có sự phân hủy chất béo và cơ bắp để tạo năng lượng dẫn đến mất một số chất điện giải như kali, magie và phosphate. Tuy nhiên nồng độ các chất điện giải này không phải lúc nào cũng thấp vì có cơ chế bù trừ bằng cách giảm đào thải qua thận. Khi bắt đầu cho ăn trở lại, các chất điện giải này sẽ di chuyển vào trong tế bào khiến nồng độ của chúng trong máu giảm xuống.

Ở bệnh nhân xơ gan có thể gặp hội chứng này và là nguyên nhân gây hạ kali máu đáng kể.

Insulin

Insulin bị giáng hóa chủ yếu ở gan (50%) do bị cắt đứt cầu nối disulfit giữa chuỗi A và B bởi insulinase. Mức insulin ở bệnh nhân xơ gan đã được báo cáo là cao hơn ở những người bình thường.

Insulin kích thích sự hấp thu kali của tế bào gan thông qua hoạt động của nó trên bơm Na-K-ATPase và trao đổi Na-H trên màng tế bào \Rightarrow \downarrow nồng độ kali trong máu.

Ngoài ra ở những bệnh nhân xơ gan được dùng terlipressin trong điều trị biến chứng xuất huyết tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản và để cải thiện chức năng thận trong hội chứng gan thận cũng có thể có hạ kali máu do [40]:

- Terlipressin gây co mạch tạng \Rightarrow cải thiện dòng máu đến thận \Rightarrow cải thiện GFR, dẫn đến sự bài tiết kali qua nước tiểu tăng lên làm hạ kali máu.
- Terlipressin được chuyển từ từ thành lysine vasopressin, kích thích bài tiết kali ở ống thận.

- Ngoài ra, terlipressin còn có thể làm tăng tác dụng kích thích của aldosteron đối với bài tiết kali tại ống thận.

* Yếu tố thuận lợi:

- Dùng thuốc lợi tiểu, nhất là thuốc lợi tiểu thải kali, lợi tiểu đông y kéo dài.

- Sử dụng thuốc chẹn β giao cảm để giảm áp lực tĩnh mạch cửa về lâu dài, trong đó, thuốc được lựa chọn hàng đầu là chẹn β giao cảm không chọn lọc (propranolol).

Khi sử dụng có thể gây tăng kali máu đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm do nó làm tăng vận chuyển kali từ nội bào ra ngoại bào.

- Chế độ ăn thiếu chất kéo dài: bệnh nhân xơ gan thường có cảm giác chán ăn, ăn không ngon hoặc đầy bụng nên không muốn ăn, nếu không cung cấp đủ nhu cầu kali hàng ngày có thể dẫn đến tình trạng hạ kali máu.

* Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng:

Hạ kali máu được định nghĩa là nồng độ kali máu $< 3,5$ mmol/l.

Triệu chứng lâm sàng của hạ kali máu phụ thuộc vào tốc độ hạ kali máu và tiền sử bệnh tim.

- Kali máu 3,0 – 3,4 mmol/l: thường không có triệu chứng, có thể mệt mỏi, khó chịu, chuột rút, táo bón.

- Kali máu $< 2,5$ – 2,9 mmol/l: các triệu chứng như trên nhưng rõ ràng hơn, hoại tử cơ bắp, rối loạn nhịp tim ở những bệnh nhân có bệnh tim tiềm ẩn.

- Hạ kali máu nặng $< 2,5$ mmol/l có thể gây tiêu cơ vân, tê liệt chi dưới theo kiểu Landry, liệt cơ hô hấp, rối loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ, suy thận cấp.[14]

1.2.1.3. Tăng kali máu

Thường gặp ở những bệnh nhân có hội chứng gan thận. Tình trạng suy thận cấp chức năng do nhiều nguyên nhân đã đề cập ở trên dẫn đến giảm bài tiết kali qua nước tiểu làm tăng kali máu. Ngoài ra còn do sử dụng thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc chẹn beta giao cảm trong điều trị tăng áp lực tĩnh mạch cửa, chế độ ăn thừa kali...[14]

Ở bệnh nhân xơ gan, tỷ lệ hạ kali máu cao hơn (20%) so với tăng kali máu (12%). Tuy nhiên, tăng kali máu được coi là một cấp cứu cần xử trí ngay khi có các dấu hiệu thay đổi trên điện tim[14].

1.2.2. Rối loạn điện giải niệu

Sự bài tiết các chất điện giải tại ống thận phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: hormone (aldosteron và hệ RAA), tình trạng thăng bằng acid – base của ống thận, thuốc lợi tiểu... và sự bài tiết này thay đổi theo thời gian trong ngày.

Trên thế giới cũng như ở Việt Nam, rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra những thay đổi về điện giải niệu ở bệnh nhân xơ gan do tình trạng tăng hoạt động quá mức của RAAS, cường aldosteron thứ phát, sử dụng thuốc lợi tiểu hay do hội chứng gan thận

1.2.2.1. Rối loạn natri niệu

Ở bệnh nhân xơ gan, do có tình trạng cường aldosteron thứ phát gây giảm đào thải natri niệu, có thể xuống < 10 mEq/24h (bình thường natri niệu trung bình đạt 120 mEq/24h). Trên bệnh nhân xơ gan có cổ trướng, sự thay đổi điện giải niệu liên quan đến việc điều trị thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu sẽ làm tăng thải trừ natri niệu ở bệnh nhân với cơ chế cụ thể của từng nhóm thuốc[8][9].

1.2.2.2 Rối loạn kali niệu

Có thể gặp tăng hoặc giảm nồng độ kali niệu:

- Tăng kali niệu do cường aldosteron thứ phát, sử dụng thuốc lợi tiểu thải kali...
- Giảm kali niệu (hay gặp) có thể do hội chứng gan thận, sử dụng thuốc lợi tiểu giữ kali [1][2][3][4][5][6].

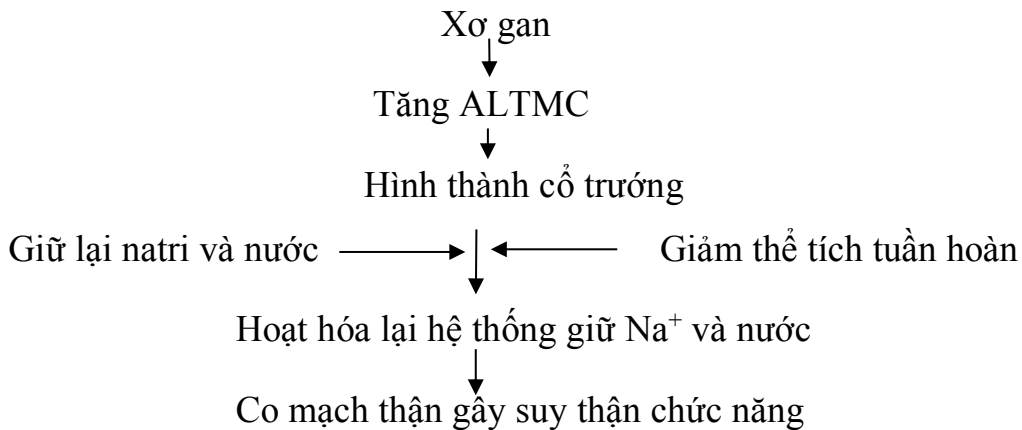
1.2.3. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng rối loạn điện giải ở bệnh nhân xơ gan

*** Hội chứng gan thận**

Hội chứng gan thận là tình trạng suy thận cấp chức năng do giảm tưới máu tới thận. Nguyên nhân dẫn đến HCGT ở bệnh nhân xơ gan:

- Yếu tố co mạch nội sinh làm giảm lượng máu tới thận, gây giảm tưới máu vùng vỏ và hậu quả cuối cùng là làm giảm mức lọc cầu thận.

- Những bất thường về tuần hoàn động mạch.
- Cổ trướng căng to gây chèn ép niệu quản và là nguyên nhân gây giảm khối lượng tuần hoàn, giảm dòng máu qua thận, dẫn đến suy thận cấp chức năng.



Tình trạng suy thận cấp chức năng đã dẫn đến những rối loạn chức năng thận và gây ra rối loạn điện giải trong huyết thanh cũng như trong nước tiểu: giảm bài tiết natri, kali và nước tại thận, hạ natri máu do pha loãng và tăng kali máu.

Những yếu tố thúc đẩy hội chứng gan thận như: giảm lưu lượng máu đến thận (nôn, ỉa chảy, XHTH, dùng lợi tiểu...); nhiễm trùng (nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng dịch cổ trướng...); sử dụng chống viêm nonsteroid...

** Nhiễm trùng dịch cổ trướng*

Nhiễm trùng dịch cổ trướng là tình trạng dịch màng bụng bị nhiễm khuẩn không do bất kỳ nguồn vi khuẩn nào từ ngoài thành bụng vào. Cơ chế của nhiễm trùng dịch cổ trướng ở bệnh nhân xơ gan được giải thích do: sự quá phát và lan truyền của vi khuẩn đường ruột; tăng tính thấm của ruột do phù nề xung huyết niêm mạc ruột; sự thay đổi hệ thống miễn dịch ở bệnh nhân xơ gan (giảm bổ thể C3, giảm hóa ứng động, rối loạn chức năng đại thực bào và tế bào Kupffer).

Các yếu tố nguy cơ của nhiễm trùng dịch cổ trướng: xơ gan nặng, thường là Child-Pugh C; protein DCT < 1,5 g/dl hoặc C3 < 13 mg/dl; bilirubin TP > 2,5 mg% (43 μmol/l); xuất huyết tiêu hóa; nhiễm khuẩn tiết niệu; những thủ thuật can thiệp (sonde tiểu hoặc catheter TMTT); tiền sử NTDCT.

Theo Morre và Aithal, khoảng 30% số bệnh nhân có NTDCT phát triển thành hội chứng gan thận, do độc tố của vi khuẩn, do cytokine viêm và tình trạng rối loạn nước – điện giải. NTDCT vừa có tác động trực tiếp lên cân bằng nước – điện giải, vừa tác động gián tiếp thông qua tác động lên chức năng thận ở bệnh nhân xơ gan.

Nhiễm trùng dịch cổ trướng là yếu tố thúc đẩy hội chứng gan thận xuất hiện hoặc nặng hơn. Trong y văn cũng đã chỉ ra khoảng 30% bệnh nhân có NTDCT sẽ phát triển thành hội chứng gan thận nếu không được điều trị tích cực. Do đó nhiễm trùng dịch cổ trướng làm tăng nguy cơ gây xuất hiện và nặng thêm tình trạng rối loạn điện giải ở bệnh nhân xơ gan.

** Bệnh não gan*

Có giả thuyết rằng sự sưng phù tế bào hình sao và sự suy giảm các osmolytes (chất thẩm thấu hữu cơ, ví dụ: myoinositol) do hạ natri máu góp phần gây phù não, đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của bệnh não gan.

+ Astrocytes (tế bào hình sao) chiếm 1/3 thể tích não bộ và có vai trò bảo vệ tế bào não bằng cách hấp thụ NH_3 và glutamate dư thừa và chuyển chúng thành glutamine thông qua enzyme glutamine synthetase. Hạ natri máu là tác nhân thẩm thấu thứ 2 đối với tế bào hình sao làm cho tế bào sưng nặng hơn.

+ Ngoài ra, hạ natri máu có liên quan đến nồng độ chất thẩm thấu hữu cơ thấp đặc biệt là myoinositol (MI). Hơn nữa, những bệnh nhân có nồng độ MI não thấp có nguy cơ bị bệnh não gan cao hơn so với bệnh nhân có nồng độ MI não cao.

Giảm nồng độ natri máu ở bệnh nhân xơ gan sẽ dẫn đến giảm áp lực thẩm thấu huyết thanh và mô não và hậu quả cuối cùng là phù tế bào não, điều này phối hợp với sự gia tăng NH_3 trong máu do chức năng gan suy giảm nhiều ở giai đoạn cuối và dẫn đến hôn mê gan.

** Mức độ xơ gan*

Ở bệnh nhân xơ gan có tăng hoạt động của hệ thống Renin-Angiotensin-Aldosteron. Nhịp bài tiết renin cũng như hoạt động của RAAS tỷ lệ thuận với mức độ xơ gan. Tình trạng cường aldosteron ở những bệnh nhân xơ gan là thứ

phát nên có tăng lượng renin hoạt hóa trong huyết thanh (PRA), khác với cường aldosteron nguyên phát không kèm tăng PRA. Cường aldosteron thứ phát là hậu quả của hai cơ chế: tăng tiết hormone tại vỏ thượng thận dưới tác dụng của RAAS và giảm giáng hóa hormone tại gan do suy chức năng gan.

Ở giai đoạn còn bù (chưa có cổ trướng): chức năng gan chưa suy giảm nhiều, renin huyết thanh bình thường hoặc tăng nhẹ, có tăng lượng renin hoạt hóa trong huyết thanh (PRA). Nồng độ aldosteron trong giới hạn bình thường hoặc tăng ít, do vậy tình trạng giảm đào thải natri niệu cũng như hạ natri máu do pha loãng và hạ kali máu do tăng bài tiết kali ở thận chưa rõ.

Đến giai đoạn mất bù (đã hình thành cổ trướng): chức năng gan suy giảm nhiều, hoạt động của hệ RAA lúc này tăng lên nhiều, đặc biệt khi có sử dụng lợi tiểu hay bệnh nhân xuất hiện hội chứng gan thận. Ở giai đoạn này tình trạng cường aldosteron thứ phát ngày càng nặng, giảm thải natri niệu, hạ natri máu do pha loãng và tăng bài tiết kali máu được biểu hiện rõ ràng. Tình trạng giảm natri máu càng làm tăng hoạt động của RAAS gây nên một vòng xoắn bệnh lý. Chức năng gan suy giảm nhiều có thể dẫn đến cả rối loạn calci máu.[1][2][3][4][5][6].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian nghiên cứu

Tiến hành nghiên cứu từ tháng 3 năm 2021 đến tháng 10 năm 2022.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện đa khoa Vị Xuyên

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm tất cả các bệnh nhân xơ gan đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu nằm điều trị tại Bệnh viện đa khoa Vị Xuyên

2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

2.3.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân xơ gan

Bệnh nhân xơ gan được chẩn đoán dựa vào hai hội chứng:

* Hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa: có 3/5 tiêu chuẩn sau trên lâm sàng và xét nghiệm:

- Cổ trướng tự do.
- THBH kiểu cửa chủ: tĩnh mạch dưới da thành bụng từ rốn trở lên, nổi rõ khi bệnh nhân ngồi hoặc ho/rặn.
- Lách to: trong xơ gan lách to theo chiều dọc.
- Xuất huyết tiêu hóa.

* Hội chứng suy tế bào gan:

Lâm sàng:

- Mệt mỏi, đầy hơi khó tiêu.
- Vàng da và niêm mạc, da xạm.
- Sao mạch hoặc lòng bàn tay son hoặc cả hai.
- XHDD và niêm mạc: xuất huyết sau va chạm hoặc tại vị trí tiêm chọc, xuất huyết dạng đám mảng.
- Phù ngoại vi: phù mềm, ấn lõm.

Cận lâm sàng:

- Albumin máu giảm < 45 g/l; protein máu giảm; tỷ lệ A/G đảo ngược < 1

- Bilirubin tăng > 17 $\mu\text{mol/l}$; PT giảm < 70%, APTT > 13s.
- Men transaminase tăng > 40 UI/l.
- Siêu âm: nhu mô gan không đều, bờ mấp mô, không có khối trong gan.

2.3.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân rối loạn điện giải

Bao gồm tất cả các bệnh nhân có một trong những rối loạn điện giải Natri, Kali, Calci huyết thanh, Natri, Kali niệu.

* Rối loạn điện giải được chẩn đoán dựa vào điện giải đồ huyết thanh và niệu:

Điện giải	Điện giải huyết thanh (mmol/l)		
	Bình thường	Giảm	Tăng
Natri	135 – 145	< 135	> 145
Kali	3,5 – 5,0	< 3,5	> 5,0

2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân xơ gan có tổn thương thận thực thể, biểu hiện bằng: protein niệu > 0,5 g/24h, hoặc hồng cầu niệu > 50 tế bào/vi trường hoặc bất thường trên siêu âm.
- Bệnh nhân có shock, tiền sử dùng thuốc độc với thận trước thời gian nghiên cứu khoảng 2 tháng.
- Bệnh nhân xơ gan có bệnh lý khác gây rối loạn nước và điện giải như suy tim suy thận mạn, bệnh lý vỏ thượng thận (hội chứng Conn).
- Bệnh nhân thiếu xét nghiệm điện giải đồ.
- Bệnh nhân xơ gan không được làm đủ xét nghiệm để chẩn đoán và phân loại theo Child-Pugh.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu kết hợp tiến cứu.

2.4.2. Phương pháp chọn mẫu

Áp dụng phương pháp chọn mẫu không xác suất, mẫu thuận tiện, chọn tất cả bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trong thời gian nghiên cứu đưa vào mẫu nghiên cứu.

2.4.3. Cỡ mẫu

Bao gồm tất cả những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Vị Xuyên năm 2021-2022.

2.4.4. Phương pháp thu thập số liệu

- * Thu thập số liệu được tiến hành theo một mẫu bệnh án thống nhất.
- * Tất cả các bệnh nhân vào nghiên cứu đều được hỏi bệnh và khám bệnh một cách tỉ mỉ trên lâm sàng, làm các xét nghiệm đầy đủ để chẩn đoán và tiên lượng.
 - Phỏng vấn: theo mẫu bệnh án.
 - Thăm khám lâm sàng: theo mẫu bệnh án nghiên cứu.
 - Cận lâm sàng: lấy xét nghiệm đầu tiên sau khi bệnh nhân nhập viện.
 - a. Xét nghiệm huyết học: được làm tại khoa huyết học bệnh viện.
 - Công thức máu được thực hiện bằng máy đếm tế bào máu tự động 332439/A-06006.
 - Tỷ lệ Prothrombin (PT): xét nghiệm PT bằng máy đông máu tự động 569807/A-06006.
 - b. Xét nghiệm sinh hóa: Các xét nghiệm sinh hóa được thực hiện bằng máy tự động 330751/B-06006 tại khoa sinh hóa Bệnh viện Vị Xuyên.
 - c. Xét nghiệm miễn dịch HBsAg, HCV- Ab được thực hiện bằng phương pháp ELISA tại khoa vi sinh bệnh viện Vị Xuyên, khi kết quả dương tính cho thấy bệnh nhân bị nhiễm virus viêm gan B hoặc virus viêm gan C.

2.4.5. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- * Nhiễm virus viêm gan (B, C): bệnh nhân đã từng được bác sĩ chẩn đoán, điều trị viêm gan virus trước thời điểm nghiên cứu và/hoặc xét nghiệm có HBsAg (+) hoặc HCV(+).

* Lạm dụng rượu: theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ICD – 10 và DMS – IV, lạm dụng rượu là sử dụng rượu đủ để gây hại cho cơ thể (> 40g ethanol/ngày, kéo dài từ 1 năm trở lên).

- Lượng rượu bệnh nhân uống mỗi ngày được quy đổi ra gram ethanol theo công thức:

Số gram ethanol bệnh nhân sử dụng mỗi ngày = số lượng rượu uống/ ngày (ml) x độ rượu x 0,79 (trong đó 0,79 là số gram ethanol tinh khiết trong 1 ml rượu).

* Sử dụng thuốc lợi tiểu: bệnh nhân có sử dụng thuốc lợi tiểu (bao gồm cả thuốc nam) trong vòng ít nhất 2 tuần tính đến thời điểm nghiên cứu.

* Chế độ ăn nhạt: gọi là ăn nhạt khi tổng lượng natri tiêu thụ trong ngày dưới 2,3g (tương đương với lượng natri có trong một thìa cà phê muối).

* Các triệu chứng lâm sàng của rối loạn điện giải:

- Có thể không có triệu chứng

- Cơ năng: đau đầu, buồn nôn, nôn, bụng chướng hơi, táo bón, tê bì, chuột rút, mỏi yếu cơ, yếu liệt chi, dị cảm, run, co giật.

- Thực thể: khám phát hiện các triệu chứng lú lẫn, co giật, cơn hạ calci huyết (cơn tetani)

- Khởi đầu là cảm giác tê bì đầu chi, lưỡi và quanh miệng kèm theo chuột rút, co giật các thớ cơ, các cơ co bóp không tự chủ có thể gây ra một cử động bất thường làm bệnh nhân đau đớn, đó là dấu hiệu bàn tay đỡ đỡ (cổ tay gập vào cẳng tay, ngón tay gập vào bàn tay nhưng vẫn duỗi cứng, ngón tay cái khép vào trong), nặng có thể co rút các cơ thanh môn gây suy hô hấp dẫn đến tử vong.

* Cổ trướng được đánh giá theo 3 mức độ:

- Mức độ ít: gõ đục vùng thấp, vùng đục bé hơn vùng trong. Những trường hợp này thường phát hiện trên siêu âm.

- Mức độ trung bình: bụng bệnh nhân to, căng nhiều hoặc ít, rốn phẳng, dấu hiệu sóng vỗ (+), gõ đục vùng thấp rõ.

- Mức độ nhiều: bụng bệnh nhân căng to, bè sang hai bên khi nằm, da bụng nhẵn bóng, rốn lồi, dấu hiệu sóng vỗ (+), gõ đục rất rõ, vùng đục rộng.

- Không có tình trạng sốc.
- Không sử dụng các thuốc gây độc với thận ở hiện tại hoặc tiền sử gần đây.
- Không có bằng chứng về bệnh của nhu mô hay bệnh của ống thận biểu hiện bằng các dấu hiệu như: protein niệu > 500mg/24h, hồng cầu niệu > 50 tế bào/1 vi trường, bất thường trên siêu âm thận (tắc nghẽn, bệnh nhu mô thận).

* Nhiễm trùng dịch ổ trướng được chẩn đoán dựa vào:

- Lâm sàng:
 - + Tình trạng xơ gan, ổ trướng với các mức độ khác nhau.
 - + Đau bụng, đi ngoài phân lỏng, có thể có bán tắc ruột, cảm ứng phúc mạc.
 - + Sốt hoặc tình trạng shock nhiễm khuẩn.
- Cận lâm sàng:
 - + Công thức máu: Bạch cầu tăng cao, chủ yếu BCĐNTT.
 - + Dịch ổ trướng: proptein tăng cao, BCĐNTT > 250/1 mm³, cấy có vi khuẩn.
 - + Sinh hóa máu: thay đổi chức năng thận, rối loạn chức năng gan, giảm yếu tố đông máu, có thể thấy rối loạn điện giải kèm theo.

* Phân loại xơ gan theo bảng điểm Child-Pugh:

Tiêu chí đánh giá	1điểm	2điểm	3điểm
Cổ trướng	Không	Nhẹ	Nhiều
Hội chứng não gan	0	Độ 1 – 2	Độ 3 – 4
Albumin máu (g/l)	> 35	28 – 35	< 28
Bilirubin TP (μmol/l)	< 35	35 – 51	> 51
INR/PT(%)	<1,7/ >60	1,7 – 2,3/40 – 60	>2,3/ <40

Child A: 5 – 6 điểm Child B: 7 – 9 điểm Child C: ≥ 10 điểm

2.4.6. Phương pháp xử lý số liệu

- Số liệu được xử lý theo chương trình SPSS 16.0.
- Theo các thuật toán thống kê: T-test, Chi-Square.

2.4.7. Đạo đức trong nghiên cứu

- Phải giải thích rõ cho bệnh nhân hiểu mục tiêu nghiên cứu cũng như được sự

đồng ý hợp tác của họ trong việc tiến hành nghiên cứu.

- Nghiên cứu được sự cho phép của ban lãnh đạo Bệnh viện và Hội đồng khoa học Bệnh viện Đa khoa Vị Xuyên phê duyệt.
- Thông tin do đối tượng nghiên cứu cung cấp phải được giữ bí mật.
- Nghiên cứu này không gây bất cứ bất lợi nào cho người tham gia nghiên cứu.

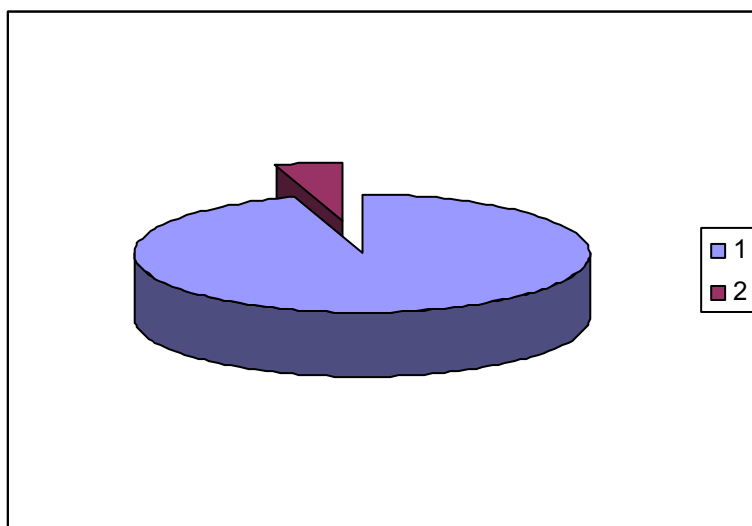
CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan có biến đổi điện giải

3.1.1: Đặc điểm chung nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Tuổi và giới:



* Nhận xét: Trong bảng 3.1 cho ta thấy đối tượng trong nhóm nghiên cứu chủ yếu là nam giới chiếm tỷ lệ 95,2% so với nữ giới là 4,8%. (40 nam, 02 nữ)

Bảng 3.2: Tuổi Trung bình trong nhóm nghiên cứu

Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)(n = 42)	51.52± 9,78
-----------------------------------	-------------

* Nhận xét: Kết quả bảng 3.2. Ta thấy độ tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là 51.52± 9,78, và chủ yếu trong độ tuổi trung niên.

Bảng 3.3: Phân bố đối tượng theo địa dư

Địa chỉ \ Giới	Nam		Nữ	
	n	%	n	%
Thị trấn	10	23,8	1	2,4

Nông thôn	30	71,4	1	2,4
Chung	40	95,2	2	4,8

* Nhận xét: kết quả bảng 3.3. cho ta thấy đối tượng nghiên cứu chủ yếu sống ở vùng nông thôn chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 73,8% so với 26,2. Chủ yếu là nam giới chiếm 95,2 so với nữ là 4,8%.

Bảng 3.4. Phân bố đối tượng theo nghề nghiệp

Giới	Nam		Nữ	
	n	%	n	%
Nghề nghiệp				
Tự do	24	57,1	1	2,4
Nông dân	16	38,1	1	2,4
Chung	40	95,2	2	4,8

* Nhận xét: Trong bảng 3.3 Ta thấy đối tượng nghiên cứu chủ yếu làm nghề tự do chiếm tỷ lệ lần lượt là 57,5 % và 40,5; trong đó nam chiếm cao nhất là 95,2 so với nữ 4,8%.

Bảng 3.5: Nguyên nhân xơ gan trong nhóm nghiên cứu

Nguyên nhân xơ gan	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Rượu	39	92,9
Vi rút	03	7,1
Tổng	42	100%

* Nhận xét: Bảng 3.5 Ta thấy nguyên nhân chủ yếu gây nên xơ gan chủ yếu do rượu chiếm tỷ lệ lần lượt là 92,9% so với 7,1% do vi rút các loại.

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.2.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.6. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Có (n)	Tỷ lệ (%)	Không (n)	Tỷ lệ (%)
Phù	15	35,7	27	64,3
Tuần hoàn bàng hệ	29	69,04	13	30,96
Lách to	8	19,05	34	80,95

* Nhận xét: Kết quả bảng 3.6. cho ta thấy triệu chứng dịch cổ chướng chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 73,8% tiếp đó tuần hoàn bàng hệ chiếm 69,04, phù chiếm 35,7%, thấp nhất là lách to chiếm tỷ lệ 19,05%.

Bảng 3.7. Hội chứng suy tế bào gan

HC suy tế bào gan	Có (n)	Tỷ lệ (%)	Không (n)	Tỷ lệ (%)
Vàng da, vàng mắt	36	85,8	06	14,2
Sao mạch	13	31,0	29	69,0
Xuất huyết dưới da	8	19,0	34	81,0
Cổ chướng	22	52,5	20	47,6

**Nhận xét: kết quả bảng 3.7 cho ta thấy triệu chứng Vàng da, vàng mắt chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 85,8% tiếp đó dịch cổ chướng chiếm 52,4%, sao mạch chiếm 31,0 % thấp nhất là xuất huyết dưới da chiếm tỷ lệ 19,0%.*

3.2.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.8. Đặc điểm huyết học

Đặc điểm huyết học	($\bar{X} \pm SD$)	P
Hồng cầu	3.779 ± 1.081	<0,001
Hemoglobin	109,37 ± 37,129	<0,001
Hematocrit	34,997 ± 11,342	<0,001
Bạch cầu	7,646 ± 5,460	> 0,005
Tiểu cầu	11,045 ± 8,107	<0,001

** Nhận xét: Bảng 3.8 Ta thấy xơ gan có liên quan tới hồng cầu, hemogkobin, hematocrit, tiểu cầu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.*

Bảng 3.9. Đặc điểm sinh hóa

Đặc điểm huyết học	($\bar{X} \pm SD$)	P
SGOT	114,27 ± 29,856	<0,001
SGPT	81,126 ± 65,290	<0,001
Albumin	34,326 ± 7,488	< 0,001
Protein	65,462 ± 13,860	> 0,005
Bilirubin TP	57,556 ± 62,924	<0,001

Bilirubin TT	25,029 ± 31,704	>0,005
Creatinin	75,652 ± 15,768	<0,001
Ure	5,677 ± 2,988	<0,001
Glucose	6,988 ± 2,068	>0,005

* Nhận xét: Trong bảng 3.9 ta thấy xơ gan có liên quan tới SGPT, Albumin, Bilirubin TP, Bilirubin TT, Creatinin, Ure, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.10. Phân loại theo Child- Pugh

<i>Phân loại theo Child- Pugh</i>	Nam (n)	Tỷ lệ (n)	Nữ (n)	Tỷ lệ (%)
A	20	47,6	0	0
B	12	28,6	1	2,4
C	8	19,0	1	2,4
Tổng cộng	42	95,6	02	4,8

3.3. Mối liên hệ giữa một số yếu tố

Bảng 3.11. Xuất huyết dưới da và prothrombin

<i>Prothrombin</i>	Xuất huyết dưới da			
	Có	Tỷ lệ	Không	Tỷ lệ
PT >70 %	2	4,7	7	16,7
50% < PT % < 70%	1	2,4	13	30,95

30%<PT%<50%	4	9,5	13	30,95
PT%<30%	1	2,4	1	2,4
Tổng cộng	8	19,0	34	81,0

* Nhận xét: Bảng 3.11. Cho ta thấy Prothombin càng giảm thì tỷ lệ xuất huyết càng cao.

Bảng 3.12. Giá trị trung bình của Nồng độ Natri và Kali trong nhóm nghiên cứu:

Giá trị trung bình nồng độ Natri và kali		P
Natr	134,58 ± 4,018	<0,001
Kali	3,385± 0,388	< 0,001

* Nhận xét: Kết quả trong bảng 3.12 cho thấy trong xơ gan có tình trạng rối loạn nước điện giải, Natri và Kali giảm hơn mức bình thường và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.13. Biến đổi Natri máu ở nhóm đối tượng nghiên cứu:

Nhóm Natri	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<135	25	59,6
135-145	17	40,4
Tổng	42	100%

* Nhận xét: Trong bảng 3.13 cho thấy trong nhóm nghiên cứu sự rối loạn điện giải cụ thể là giảm lượng Natri trong cơ thể chiếm tỷ lệ cao nhất với 59,6 %, Natri bình thường chiếm tỷ lệ lần lượt là 40,4%..

Bảng 3.14. Liên quan giữa biến đổi Na máu và phân loại Child-Pugh

Nồng độ Natri	<i>Child-Pugh A</i> (n)	<i>Tỷ lệ(%)</i>	<i>Child-Pugh B</i> (n)	<i>Tỷ lệ (%)</i>	<i>Child-Pugh C</i> (n)	<i>Tỷ lệ (%)</i>
<135	9	21,4	9	21,4	7	16,7
135-145	11	26,2	4	9,5	2	4,8
>145	0	0	0	0	0	0
Tổng	20	47,6	13	30,9	9	21,5

* Nhận xét: Kết quả bảng 3.14 có sự liên quan đến hạ Natri máu với phân loại child-Pudh có nghĩa là bệnh càng nặng thì tỷ lệ hạ Natri càng nặng.

Bảng 3.15. Biến đổi Kali máu ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm Kali	Số lượng	Tỷ lệ
< 3,5	32	76,2
3,5 – 5	10	23,8
> 5	0	0
Tổng	42	100%

* Nhận xét: Trong bảng 3.15 cho ta thấy tỷ lệ hạ kali chiếm cao nhất 76,2% tiếp đến kali trong giới hạn bình thường chiếm tỷ lệ 23,8.

Bảng 3.16. Liên quan giữa biến đổi Kali máu và phân loại Child-Pugh:

Natri	<i>Child-Pugh A</i>	<i>Tỷ lệ (%)</i>	<i>Child-Pugh B</i>	<i>Tỷ lệ (%)</i>	<i>Child-Pugh C</i>	<i>Tỷ lệ (%)</i>
--------------	---------------------	------------------	---------------------	------------------	---------------------	------------------

< 3,5	12	28,6	11	26,2	9	21,4
3,5 – 5	8	19,0	2	4,8	0	0
> 5	0	0	0	0	0	0
Tổng	20	47,6	13	31,0	9	21,4

** Nhận xét: trong bảng 3.16 cho ta thấy có sự liên quan đến hạ kali máu với phân loại child-Pudh có nghĩa là bệnh càng nặng thì tỷ lệ hạ Kali càng cao.*

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung và lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan có biến đổi điện giải

Về giới:

Trong số 42 bệnh nhân xơ gan có số bệnh nhân nam (chiếm 95,2%) và chỉ có 2 bệnh nhân nữ (chiếm 4,8%). Tỷ lệ nam/nữ= 40/2 cao hơn với tác giả Nguyễn Thị Hà là năm 2019 có tỷ lệ nam 99,1% và Nữ chiếm tỷ lệ 0,9%. Sự khác biệt này có thể vì đối tượng lựa chọn vào nghiên cứu có khác nhau, hơn nữa trong nghiên cứu của chúng tôi gặp chủ yếu là xơ gan rượu mà thói quen lạm dụng rượu ở Việt Nam chủ yếu gặp ở nam giới, cũng có thể vì ý thức tuân thủ điều trị ở nam giới thấp hơn nữ giới nên tỷ lệ nhập viện của nam cao hơn.

Về tuổi:

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $51.52 \pm 9,78$. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu Nguyễn Thị Hà năm 2019 tại bệnh viện Việt tiếp là 55 ± 10 tuổi. Sở dĩ có sự khác biệt trên vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có khác nhau. Bên cạnh đó, sự khác biệt trên cũng có thể giải thích bởi nhận thức của người bệnh, phong tục tập quán ở vùng cao cũng có sự khác biệt ở vùng thấp.

Tuổi của bệnh nhân được nghiên cứu chủ yếu rơi vào đối tượng trung niên, bao gồm gần như toàn bộ lực lượng lao động của xã hội, đặc biệt là lứa tuổi dưới 55 là lứa tuổi có nhiều tiềm năng tích lũy kiến thức, giàu kinh nghiệm trong công việc và cuộc sống, tuy nhiên lại bị xơ gan là một bệnh không thể chữa khỏi và tiến triển theo thời gian giảm sút rất nhiều về khả năng lao động và sức khỏe của bệnh nhân. Hơn nữa, phải chăng tuổi mắc bệnh của bệnh nhân ngày càng sớm hơn vì thói quen lạm dụng rượu và lối sống thiếu lành mạnh làm gia tăng tỷ lệ mắc viêm gan virus. Nhóm người già mắc xơ gan tăng lên cũng là một gánh nặng cho nền kinh tế cũng như Y tế Việt Nam. Hơn thế nữa đối tượng nghiên cứu của chúng chủ yếu làm nghề tự do và làm ruộng nên có thời gian

rảnh rỗi đồng thời với phong tục tập quán của người vùng cao chủ yếu là uống rượu để kết bạn và làm quen nên góp phần làm tăng tỷ lệ xơ gan.

- Về nguyên nhân xơ gan:

Qua nghiên cứu của chúng tôi nổi lên 2 nguyên nhân gây bệnh chính (92,9%) là rượu và virus viêm gan là 7,1% .

- *Do rượu:* xơ gan rượu có 42 bệnh nhân và chiếm tỷ lệ cao nhất 92,9%. Từ kết quả này cho thấy tình trạng lạm dụng rượu và nghiện rượu đang ngày càng gia tăng trong cộng đồng. Hệ lụy của nó là tỷ lệ xơ gan rượu đang gia tăng, giảm sút sức khỏe và năng lực lao động của một bộ phận lao động xã hội. Tuy nhiên lạm dụng rượu và nghiện rượu là nguyên nhân gây bệnh có thể can thiệp, loại bỏ bằng các chương trình hành động về y tế, sự can thiệp của cộng đồng và các tổ chức xã hội tuyên truyền và giáo dục sức khỏe cho người bệnh. Vì vậy, tình trạng tử vong do xơ gan rượu đã cải thiện đáng kể và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân.

- *Do virus viêm gan:* Trong nghiên cứu của chúng tôi có 03 bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan. Tất cả những bệnh nhân này chỉ cho kết quả dương tính với 1 loại virus đơn thuần là (7,1%). Đa số bệnh nhân đã biết mình nhiễm virus viêm gan tuy nhiên lại tự điều trị thuốc nam tại nhà, chỉ có một số ít được điều trị theo đúng phác đồ. Một số thì không biết mình bị viêm gan virus và sự hiểu biết về bệnh còn kém. Đây hậu quả của viêm gan dẫn đến xơ gan như hiện nay

Phân loại Child-Pugh:

Trong số 42 bệnh nhân nghiên cứu, có 20 bệnh nhân xơ gan xếp loại Child-Pugh A (chiếm 47,6%), 13 bệnh nhân xếp loại Child-Pugh B (31%) và có 09 bệnh nhân Child-Pugh C chiếm tỷ lệ 21,4%. Kết quả này có khavs với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hà năm 2019, có 11 bệnh nhân xơ gan xếp loại Child-Pugh A (chiếm 10,3%), 36 bệnh nhân xếp loại Child-Pugh B (33,6%) và có tới 60 bệnh nhân Child-Pugh C, chiếm tỷ lệ cao nhất 56,1%. Với kết quả trên và phù hợp với tính chất bệnh viện tuyến huyện mặt khác Bệnh viện tuyến

trên được các viện trong cả nước chuyển bệnh nhân nặng xuống tuyến cuối điều trị bệnh nhân giai đoạn cuối.

- Về triệu chứng lâm sàng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy triệu chứng Vàng da, vàng mắt chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 85,8%, tiếp đó dịch ổ chướng chiếm 52,5%, sao mạch chiếm 31,0 % thấp nhất là xuất huyết dưới da chiếm tỷ lệ 19,0%. Điều này có nghĩa là bệnh nhân xơ gan có sự hủy hoại tế bào gan và bệnh càng nặng thì tỷ lệ xuất huyết càng cao.

4.2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm với sự biến đổi điện giải ở bệnh nhân xơ gan

- Biến đổi về công thức máu và đông máu: Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng bệnh nhân xơ gan có liên quan tới hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, tiểu cầu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Bệnh càng nặng tỷ lệ thuận với Prothrombin càng giảm và nguy cơ xuất huyết càng cao.

- Bệnh xơ gan có liên quan tới SGPT, Albumin, Bilirubin TP, Bilirubin TT, Creatinin, Ure, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, và có tình trạng rối loạn nước và điện giải cụ thể là Natri và Kali giảm hơn mức bình thường và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hà tại bệnh viện Việt Tiệp Năm 2019. Điều này có nghĩa là Bệnh nhân xơ gan có rối loạn điện giải sẽ làm cho mức độ trầm trọng của bệnh và có nguy cơ tử vong rất cao.

Trên đây là các kết quả qua quan sát của chúng tôi, vì cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ, số lượng bệnh nhân với các biến chứng không nhiều nên chúng tôi chưa thể khẳng định mối liên quan một cách chắc chắn qua kiểm định bằng các thuật toán thống kê, cũng như tính được nguy cơ cho từng nhóm. Điều này cũng lý giải vì sao kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Tuy nhiên, những quan sát và mô tả ấy cũng cho thấy sự ảnh hưởng qua lại giữa các biến chứng đến tình trạng rối loạn

điện giải, như một yếu tố tiên lượng nặng, yếu tố nguy cơ lớn cho sự xuất hiện biến chứng hội chứng gan thận và hội chứng não gan.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 42 bệnh nhân xơ gan có rối loạn điện giải, chúng tôi nhận thấy:

1. Đặc điểm lâm sàng, một số biến đổi điện giải máu, niệu ở bệnh nhân xơ gan
 - Tuổi trung bình là $51,52 \pm 9,78$ tuổi. Tỷ lệ nam: nữ là 40/2. Nam chiếm 95,2%; Nữ chiếm 4,8%
 - Nguyên nhân chủ yếu là xơ gan rượu là 95,2%, Vi rút 4,8%
 - Triệu chứng lâm sàng hay gặp là vàng da, vàng mắt, dịch cổ chướng
2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm với sự biến đổi nồng độ điện giải.
 - Bệnh nhân xơ gan có liên quan tới hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, tiểu cầu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.
 - Bệnh xơ gan có liên quan tới SGPT, Albumin, Bilirubin TP, Bilirubin TT, Creatinin, Ure, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, và liên quan có tình trạng rối loạn nước và điện giải cụ thể là Natri và Kali giảm hơn mức bình thường và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

KHUYẾN NGHỊ

- Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán Xơ gan cần khám kỹ mi tránh bỏ sót các triệu chứng. Khi chẩn đoán Xơ gan cần làm đầy đủ các Xét nghiệm: Đông máu, Công thức máu, Sinh hóa, siêu âm, Xquang, nước tiểu... để đánh giá toàn diện các biến chứng có thể xảy ra giúp cho tiên lượng bệnh. Khi có rối loạn Đông máu và điện giải đồ có nghĩa tiên lượng bệnh nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Nội Đại học y dược Huế (2009), Giáo trình sau đại học bệnh tiêu hóa gan mật, tr. 277-278, 303-307.
2. Bộ môn sinh lý bệnh-miễn dịch Đại học y Hà Nội (2002), “Rối loạn chuyển hóa lipid”, *Sinh lý bệnh học*, Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr.81-94.
3. Bộ môn sinh lý học trường Đại học y dược Huế (2010), “Sinh lý học gan”, Giáo trình sau đại học chuyên đề sinh lý học, tr.57-70.
4. Bộ môn sinh lý học trường Đại học y Hà Nội (2001), Sinh lý học, tập 1, Nhà xuất bản y học Hà nội, tr.69-70, 143-144, 359-361.
5. Bộ môn sinh lý học trường Đại học y Hà Nội (2008), Sinh lý học, Nhà xuất bản y học Hà nội.
6. Bộ môn Nội trường Đại học y Hà Nội (2012), Bệnh học nội khoa, Nhà xuất bản y học Hà Nội.
7. Nguyễn Thị Hà (2019), Khảo sát tình trạng rối loạn điện giải bệnh nhân xơ gan tại bệnh viện Hữu nghị Việt tiếp.
8. Đồng Đức Hoàng, Dương Hồng Thái (2007), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan tại Bệnh viện đa khoa Thái Nguyên, tóm tắt báo cáo hội nghị khoa học công nghệ tuổi trẻ trường Đại học y khoa Thái Nguyên tháng 12/2007, Tr15-16; 58-59.
9. Hoàng Gia Lợi và cộng sự (2003), Bệnh xơ gan, Bệnh học Nội tiêu hóa tập II, sau đại học, HVQY Tr 29-38.
10. Hà Văn Mạo, Vũ Bằng Đình (2009), “Viêm gan virus B”, Bệnh học gan mật tụy, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, Tr 280-307.
11. Trần văn Hòa (2008), Nghiên cứu một số yếu tố rối loạn đông cầm máu ở bệnh nhân xơ gan tại Bệnh viện đa khoa Thái Nguyên, Lv tr 86-90.
12. Nguyễn Minh Châu, Nguyễn Duy Thắng (2010), Đặc điểm lâm sàng, nội soi thực quản ở bệnh nhân xơ gan, tạp chí y dược lâm sàng.

13. Dương Tiến Thịnh, Luận văn tốt nghiệp Thạc sỹ Y học (2014), Nghiên cứu tình trạng suy thận ở bệnh nhân xơ gan tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng.

14. Vũ Văn Viễn (2010), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, một số xét nghiệm cận lâm sàng của bệnh nhân xơ gan có hội chứng gan thận, Luận văn CK II, Học viện Quân y.

15. Vũ Thị Bích (2005), Khảo sát tình hình lạm dụng rượu và nghiện rượu trong nhân dân xã Thủy Vân, huyện Hương Thủy- Tỉnh Thừa Thiên Huế , Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ y khoa, Trường Đại học y dược Huế .

16. Nguyễn Đình Chúc, Nguyễn Mạnh Trường (2006), Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh siêu âm gan trong bệnh lý xơ gan, Tóm tắt các quá trình nghiên cứu thực hiện tại khoa thăm dò chức năng Bệnh viện Đa khoa TW Thái Nguyên tháng 9/2006,Tr19.

Nước ngoài

17. Carlos G. Musso (2010), “Alcoholic hepatitis 2010: A clinician’s guide to diagnosis and therapy”, *World journal of Gastroenterology*, 16(39), pp.4905-4912.