

Bệnh não gan trong xơ gan ở người lớn tuổi

Huỳnh Mạnh Tiến^{1,*}, Nguyễn Hữu Quý¹, Nguyễn Minh Đức², Võ Duy Thông¹

¹Bộ môn Nội- Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Bộ môn Nội Thần kinh - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Tóm tắt

Bệnh não gan là một trong những biến chứng chính của xơ gan. Cùng với sự già hóa dân số, số người lớn tuổi mắc bệnh lý gan mạn ngày càng nhiều. Tuy nhiên, nhiều thầy thuốc lâm sàng còn chưa ý thức sự chuyển dịch mô hình bệnh tật này, nhiều bệnh nhân lớn tuổi với bệnh gan nền còn chưa được chẩn đoán. Suy giảm nhận thức là phổ biến ở người lớn tuổi và có thể có những đặc điểm chồng lấp với bệnh não gan, khiến cho việc chẩn đoán bệnh não gan ở nhóm đối tượng này trở nên khó khăn, đặc biệt là khi bệnh nhân không biết có bệnh gan trước đó. Mặt khác, người lớn tuổi còn có nhiều đặc điểm làm cho việc điều trị bệnh não gan trở nên khó khăn như nhiều bệnh đồng mắc, đa thuốc, suy dinh dưỡng, không có người chăm sóc, suy yếu. Bài tổng quan này nhìn lại sinh lý bệnh, lâm sàng, chẩn đoán và điều trị bệnh não gan nói chung, bên cạnh đó tập trung vào những thách thức đặc thù ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi.

Từ khóa: bệnh não gan; xơ gan; suy dinh dưỡng

Abstract

HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN ELDERLY CIRRHOSIS PATIENTS

Huỳnh Mạnh Tiến, Nguyễn Hữu Quý, Nguyễn Minh Đức, Võ Duy Thông

Hepatic encephalopathy remains a significant complication of cirrhosis, especially as the population ages, leading to an increasing number of older individuals with chronic liver disease. However, a lack of awareness among clinicians regarding this demographic shift often results in many older patients with chronic liver disease going undiagnosed. Cognitive impairment is prevalent among the elderly and can mimic symptoms of hepatic encephalopathy, further complicating diagnosis, particularly in cases of undiagnosed liver disease. Moreover, the elderly present unique challenges in treating hepatic encephalopathy due to factors such as comorbidities, polypharmacy, malnutrition, social isolation, and functional limitations. This review explores the pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of hepatic encephalopathy, with a particular focus on addressing the complexities posed by advanced age.

Keywords: hepatic encephalopathy; cirrhosis; malnutrition

Ngày nhận bài: 11-04-2024 / Ngày chấp nhận đăng bài: 01-10-2024 / Ngày đăng bài: 23-10-2024

*Tác giả liên hệ: Võ Duy Thông. Bộ môn Nội-Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.
E-mail: duythong@ump.edu.vn

© 2024 Bản quyền thuộc về Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bệnh gan mạn tính ảnh hưởng hơn 2 tỉ người trên thế giới; so với các bệnh như suy tim, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh nhân (BN) mắc bệnh gan mạn có tỉ lệ nhập viện, thời gian nằm viện gia tăng hơn so với các bệnh khác [1]. Bệnh não gan (BNG) là một trong những biến chứng chính của xơ gan, bệnh có thể từ nhẹ với suy giảm nhận thức hay nặng đến mức hôn mê. Mặc dù BN có thể hồi phục sau điều trị, nhưng BNG lâm sàng có thể tái phát đến 40% trong tháng đầu tiên dù điều trị tối ưu, bệnh cạnh đó còn gây ra những vấn đề nhận thức kéo dài sau mỗi đợt bệnh và BN xơ gan bị BNG có tiên lượng sống còn thấp [2].

Cùng với sự già hóa của dân số thế giới dẫn đến sự chồng lấp các bệnh được cho là nổi trội ở người lớn tuổi với các bệnh của dân số trẻ trước đây. Tàn suất béo phì và hội chứng chuyển hóa gia tăng khiến viêm gan nhiễm mỡ không do rượu trở thành nguyên nhân chính của bệnh gan mạn và xơ gan, nhưng nhiều bệnh nhân vẫn chưa được chẩn đoán. Nghiên cứu của Abu-Freha N cho thấy nhóm BN xơ gan trên 65 tuổi có tỉ lệ gan thoái hóa mỡ, xơ gan không rõ nguyên nhân, ung thư không HCC cao hơn và tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân cao hơn nhóm dưới 65 tuổi [3]. Trong một Nghiên cứu tại bệnh viện Chợ Rẫy ghi nhận tỉ lệ BN trên 60 tuổi bị BNG là khá cao đến 32,6%; mặt khác BN lớn tuổi chiếm 29,4% trong số BN có BNG nặng (độ III và IV) [4]. BN lớn tuổi có thể bị suy giảm nhận thức hay sa sút trí tuệ khiến cho việc chẩn đoán BNG trở thành một thách thức. Mặt khác, nhiều bệnh lý nền đồng mắc, thiếu hỗ trợ về mặt xã hội và hạn chế trong việc ghép gan càng làm khó khăn cho điều trị và theo dõi bệnh. Bài tổng quan này sẽ nhìn lại y văn về việc chẩn đoán và điều trị BNG ở người xơ gan lớn tuổi, đồng thời đưa ra những áp dụng trong thực hành lâm sàng.

2. ĐẶC ĐIỂM GAN NGƯỜI LỚN TUỔI

2.1. Thay đổi tâm thần kinh ở người lớn tuổi

Suy giảm nhận thức ở người lớn tuổi bao gồm nhiều loại và mức độ suy giảm khả năng nhận thức. Hiểu đầy đủ các phân loại này là thiết yếu để chẩn đoán chính xác, quản lý thích hợp và can thiệp lấy BN làm trung tâm. Sau đây là những phân loại chính của rối loạn nhận thức ở người lớn tuổi:

2.1.1. Suy giảm nhận thức nhẹ (Mild Cognitive Impairment -MCI)

Suy giảm nhận thức nhẹ là giai đoạn chuyển tiếp giữa nhận thức bình thường theo tuổi và sa sút trí tuệ. BN có MCI nhẹ có những thay đổi nhận thức có thể nhận thấy nhiều hơn so với mức dự đoán cho lứa tuổi của họ nhưng không ảnh hưởng nghiêm trọng đến hoạt động hằng ngày. MCI được mô tả bằng những khiếm khuyết nhỏ trong trí nhớ, ngôn ngữ, khả năng tổ chức và khả năng quan sát. Một số BN mắc MCI có thể diễn tiến đến sa sút trí tuệ, trong khi một số giữ ở mức ổn định hay thậm chí chuyển trở về chức năng nhận thức bình thường [5].

2.1.2. Bệnh Alzheimer

Bệnh Alzheimer là nguyên nhân thường gặp nhất của sa sút trí tuệ ở người lớn tuổi. Bệnh Alzheimer được mô tả bằng sự giảm dần trí nhớ, ngôn ngữ, chức năng điều hành và thị giác không gian. Về sinh bệnh học, bệnh Alzheimer liên quan với sự tích tụ các mảng amyloid và tau ở não, dẫn đến mất các neuron và suy giảm nhận thức. Chẩn đoán và can thiệp sớm là cực kì quan trọng để quản lý triệu chứng và có khả năng làm chậm tiến triển của bệnh [6].

2.1.3. Sa sút trí tuệ mạch máu

Sa sút trí tuệ mạch máu là kết quả do sự tưới máu không đầy đủ đến não, điển hình do đột quỵ, bệnh mạch máu nhỏ hay do bệnh lý mạch máu khác. Biểu hiện lâm sàng thay đổi phụ thuộc vị trí và mức độ tổn thương mạch máu, nhưng thường bao gồm rối loạn khả năng tổ chức, suy nghĩ chậm, khó tập trung và chú ý. Các yếu tố nguy cơ của sa sút trí tuệ mạch máu là tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá và bệnh lý tim mạch [7].

2.1.4. Sa sút trí tuệ thể Lewy

Sa sút trí tuệ Lewy được mô tả bằng sự hiện diện của thể Lewy - một protein bất thường lắng đọng trong não. Sa sút trí tuệ Lewy chia sẻ đặc điểm lâm sàng của bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson bao gồm thay đổi nhận thức, ảo giác thị giác, hội chứng parkinson và rối loạn giấc ngủ REM. Chẩn đoán và điều trị sa sút trí tuệ Lewy có thể là một thách thức do triệu chứng chồng lấp và biểu hiện lâm sàng thay đổi [8].

2.1.5. Sa sút trí tuệ hỗn hợp

Sa sút trí tuệ hỗn hợp là khi có sự phối hợp nhiều loại sa sút trong cơ chế bệnh sinh ở não, như bệnh Alzheimer và tổn thương mạch máu. BN lớn tuổi với sa sút trí tuệ hỗn hợp thường thể hiện sự phối hợp nhiều khiếm khuyết nhận thức

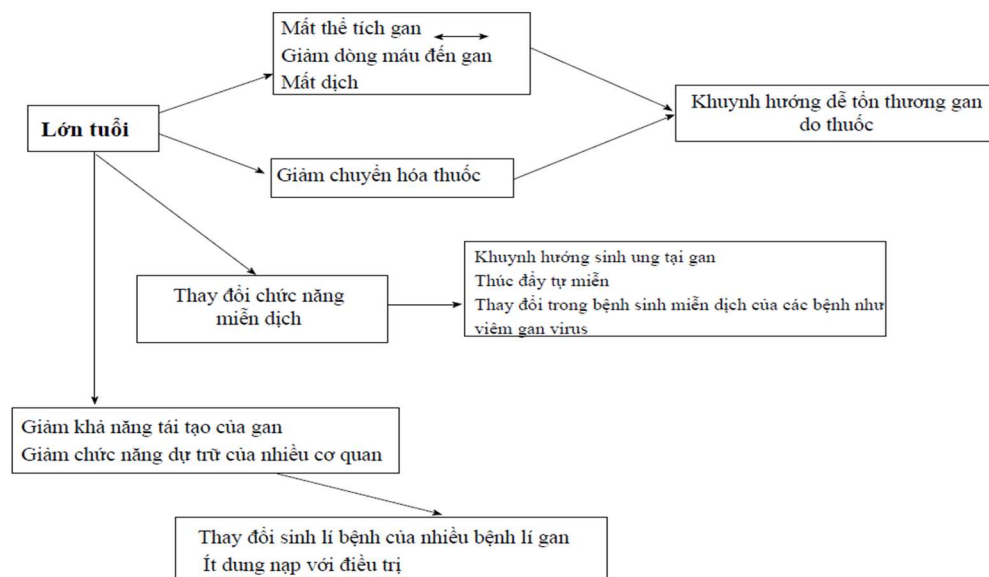
và đặc điểm lâm sàng khác biệt so với từng loại sa sút riêng lẻ [9].

2.2. Sự “lão hóa” của gan

Gan chịu sự thay đổi sinh lý với tuổi già, tiến trình này liên quan qua một số cơ chế. Trước hết, thể tích và lưu lượng máu đến gan giảm theo thời gian, gan giảm 1/3 thể tích và 1/3 dòng máu đến gan giảm khi BN lớn hơn 75 tuổi. Tương tự, số lượng tế bào gan, đại thực bào Kupffer và hệ thống mao mạch xoang giảm dần với số tuổi; số lượng tế bào gan đa bội thể tăng liên quan đến sự giảm số lượng cũng như chức năng ty thể. Bệnh cạnh đó, chức năng của các tế bào nội mô giảm theo tuổi, sự phá hủy của mạch máu xoang hang, sự giảm tiết của acid mật. Về mặt chuyển hóa, gan ở người lớn tuổi có sự giảm tân tạo đường, tích tụ chất béo làm gia tăng sự thoái hóa mỡ [10].

Nguy cơ xơ hóa và thoái hóa mỡ gia tăng theo tuổi. Xơ hóa là kết cục của sự tái cấu trúc gan đáp ứng với tổn thương; đáp ứng với các stress oxy hóa, tế bào bị lão hóa, cân bằng nội môi của ty thể bị phá vỡ, giải thích sự tăng cao nguy cơ xơ hóa và thoái hóa mỡ gan ở người lớn tuổi [11]. Hệ miễn dịch cũng thay đổi với tuổi: tế bào T điều hòa, tế bào B ngoại vi, monocyte, đại thực bào và tế bào NK đều giảm chức năng. Trên mô hình trên chuột, nồng độ các chất oxy hóa giống nhau giữa 2 nhóm chuột trẻ và già, nhưng ở nhóm chuột già có số tế bào CD4⁺ tiền viêm, Th2 và sự xơ hóa nhiều hơn. Thêm vào đó, sự ức chế tự thực bào hướng viêm và chế độ ăn giàu chất béo làm tăng nguy cơ xơ hóa gan ở chuột già [12].

Tuổi càng cao, nguy cơ gan bị tổn thương càng nhiều. Tỷ lệ mới mắc xơ gan sau nhiễm viêm gan virus C mạn cao do xơ gan thường xuất hiện > 20 năm nhiễm bệnh [12]. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc viêm gan siêu vi C mạn ở Việt Nam vẫn thuộc nhóm nguy cơ thấp, khoảng 2% [13]. Việc chưa hiểu rõ về bệnh và chưa có một chương trình tầm soát tối ưu nên nhiều BN phát hiện bệnh ở giai đoạn khá trễ. Đối với viêm gan virus B, một nghiên cứu cho thấy lớn tuổi và HBeAg dương tính gây tăng tỉ số số chênh (có ý nghĩa thống kê) về nguy cơ xơ gan ngay ở lần khám đầu tiên [14]. Nguy cơ nhiễm viêm gan virus B tăng theo tuổi, tỷ lệ hiện mắc thay đổi tùy vùng địa lý. Trong một nghiên cứu dịch tễ ở Hoa Kỳ, tỷ lệ hiện mắc viêm gan virus B ở người > 50 tuổi cao hơn nhóm 20-49 và 6-19 tuổi, bất kể chủng tộc [15]. Mặc dù chương trình tiêm chủng mở rộng đã giúp giảm tỷ lệ mới mắc viêm gan virus B, nhưng vẫn chưa có chiến lược cụ thể cho nhóm BN lớn tuổi, hơn nữa hiệu quả của vaccine có thể thấp ở nhóm đối tượng này [16]. Hội chứng chuyển hóa là một vấn đề toàn cầu, đặc biệt ở các nước phương Tây. Tuy nhiên, hiện trạng này cũng ngày một phổ biến ở các nước đang phát triển như ở Châu Á và Trung Đông [17, 18]. Ở người lớn tuổi, hội chứng chuyển hóa khá phổ biến và làm tăng nguy cơ diễn tiến thành xơ gan ở nhóm đối tượng này. Hơn nữa đối với BN > 60 tuổi, nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn khi BN có viêm gan thoái hóa mỡ [17]. Viêm gan tự miễn, viêm đường mật nguyên phát và viêm đường mật xơ hóa nguyên phát cũng thường gặp ở BN lớn tuổi, đặc biệt là ở nữ sau tuổi mãn kinh. (Hình 1).



Hình 1. Thay đổi sinh lý ở người lớn tuổi liên quan đến bệnh sinh của các bệnh lý gan (Nguồn: Tajiri K, et al (2013). World J Gastroenterol, 19(46):8459-67) [19]

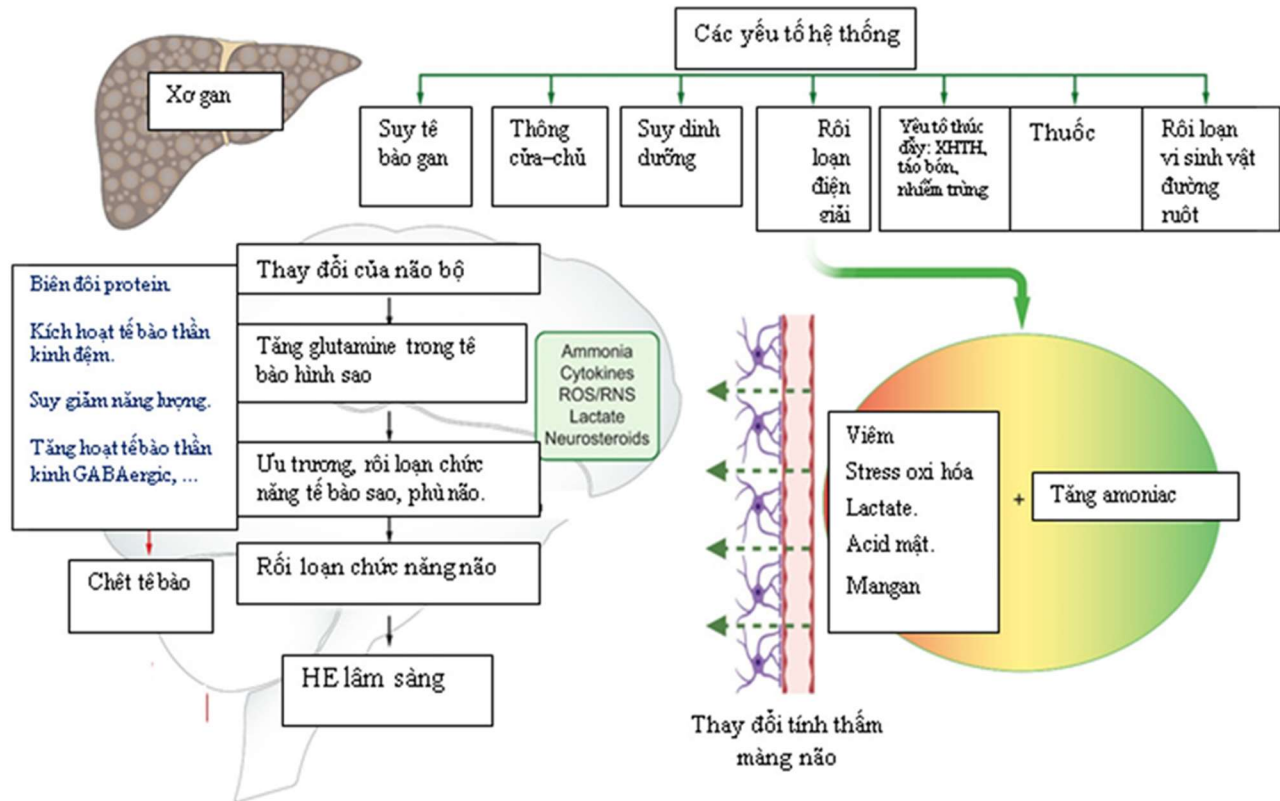
3. BỆNH NÃO GAN

3.1. Định nghĩa

Bệnh não gan (BNG) là biến chứng thường gặp ở BN bị bệnh gan cấp hoặc bệnh gan mạn có hay không có thông nối cửa chủ. Biểu hiện lâm sàng là những bất thường về tâm thần kinh với nhiều mức độ từ nhẹ (mất trí nhớ ngắn hạn, tăng kích thích, rối loạn giấc ngủ) đến nặng (hôn mê) [2,20]. Tuy có thể phục hồi gần như hoàn toàn sau điều trị nhưng BNG vẫn ảnh hưởng nhiều đến khả năng sống còn của BN. Kết quả từ một nghiên cứu cho thấy sau 12 tháng và 24 tháng bị BNG lâm sàng, tỷ lệ sống còn của BN lần lượt là 44% và 35% [21].

3.2. Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế bệnh sinh của BNG vẫn chưa được hiểu rõ. Amoniac (NH_3) là cơ chế phổ biến nhất được nghiên cứu trong BNG, nhưng nồng độ NH_3 trong máu chỉ có giá trị tiên đoán âm trong chẩn đoán BNG. NH_3 không chuyển hóa gây rối loạn ty thể, làm phù tế bào não [22]. Tình trạng viêm hệ thống cũng đóng vai trò lớn, nhất là do mất cân bằng vi khuẩn đường ruột, kích hoạt các thụ thể viêm và tăng sản xuất cytokine. Đồng thời, xơ gan thường đi kèm với suy dinh dưỡng, mất cơ khiến chuyển hóa NH_3 kém hơn [23,24]. Ngoài ra, sự mất cân bằng giữa glutamate (chất kích thích) và GABA (chất ức chế) cũng ảnh hưởng đến não [25]. Cuối cùng là rối loạn acid amin, đặc biệt là axit amin có nhân thơm (AAA) và axit amin chuỗi nhánh (BCAA), cũng góp phần làm bệnh nặng hơn (Hình 2) [25,26].



Hình 2. Sinh lý bệnh bệnh não gan (Nguồn: Christopher F. Rose et al.(2020). Journal of hepatology;73(6):1526-154712)

3.3. Chẩn đoán

Không có tiêu chuẩn vàng chẩn đoán BNG. Để chẩn đoán xác định, cần kết hợp lâm sàng, cận lâm sàng và loại trừ nguyên nhân khác gây rối loạn tri giác ở BN xơ gan.

3.3.1. Triệu chứng lâm sàng

BN thường có tiền sử viêm gan virus B, C, nghiện rượu, sinh sống ở vùng dịch tễ sán máng và gia đình có người mắc bệnh

gan. Khám lâm sàng chú ý ghi nhận các dấu hiệu như sao mạch, lòng bàn tay son, hơi thở có mùi gan, vàng da, nữ hoá tuyến vú, báng bụng và lách to.

3.3.2. Biểu hiện rối loạn ý thức đặc trưng cho BNG

Bao gồm rối loạn nhận thức và giấc ngủ với chu kỳ ngủ-thức thay đổi, giảm cử động tự phát, lãnh đạm và hôn mê. Khi bệnh tiến triển, BN có thể bất động, trả lời chậm và chỉ đáp ứng với

kích thích mạnh. Ngoài ra, BN có thay đổi nhân cách như hưng phấn, vô cảm, kích động, kèm suy giảm ý thức từ nhẹ đến lú lẫn nặng, mất định hướng và rối loạn vận ngôn. Dấu hiệu run vẩy là bất thường thần kinh điển hình, cùng với rối loạn vận động như tăng trương lực cơ, tăng phản xạ, Babinski (+). Ở giai đoạn cuối, BN có thể xuất hiện tăng thông khí, tăng thân nhiệt và rối loạn thị lực như mù vỏ não hồi phục [22, 25, 27].

3.3.3. Chẩn đoán yếu tố thúc đẩy

Bao gồm sử dụng thuốc thảo dược, rượu, benzodiazepines, thuốc an thần không phải benzodiazepines và thuốc ngủ. Việc tăng sản xuất hoặc hấp thu NH₃, như xuất huyết tiêu hóa, nhiễm trùng, rối loạn điện giải, táo bón, nôn ói, tiêu chảy và quá liều thuốc lợi tiểu. Các yếu tố khác như ăn nhiều đạm, kiềm chuyển hóa, mất dịch, chọc tháo dịch bàng quang lớn, shunt cửa chủ, đặt TIPs, tắc mạch, huyết khối tĩnh mạch gan hoặc tĩnh mạch cửa, và ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát. Một số trường hợp không tìm thấy yếu tố thúc đẩy.

3.3.4. Chẩn đoán phân biệt

Cần loại trừ các nguyên nhân khác gây rối loạn tri giác ở BN xơ gan, bao gồm: bệnh não do chuyển hóa (như đái tháo đường, rối loạn điện giải, thiếu oxy, tăng thân nhiệt, hội chứng urê huyết cao), bệnh não do độc tố (như rượu, thuốc tâm thần, kim loại nặng, opioids), tổn thương tại não (viêm màng não, xuất huyết não, nhồi máu não, u não, động kinh), rối loạn tâm thần kinh (sa sút trí tuệ, bệnh tâm thần), và các bệnh toàn thân nặng như suy đa cơ quan và nhiễm trùng.

3.3.5. Phân loại

Dựa theo bệnh nền, BNG được chia thành ba loại. Type A là BNG do suy gan cấp, Type B chủ yếu do thông nối cửa chủ, và Type C là BNG do xơ gan kèm tăng áp lực tĩnh mạch cửa hoặc thông nối cửa chủ. Biểu hiện lâm sàng của BNG type B và C tương tự nhau, trong khi triệu chứng của BNG type A khác biệt hoàn toàn, thường liên quan đến tăng áp lực nội sọ và nguy cơ thoát vị não.

Dựa vào mức độ, BNG được phân loại theo West Haven và Ishen (Bảng 1). BNG độ III và IV nên kết hợp với thang điểm Glasgow giúp đánh giá rối loạn tâm thần kinh chính xác hơn.

Dựa vào thời gian khởi phát, BNG được phân loại thành ba dạng. BNG cơn (episodic) xảy ra khi có hai đợt BNG cách nhau trên 6 tháng. BNG tái phát (recurrent) xuất hiện khi các đợt BNG xảy ra nhiều lần trong vòng 6 tháng hoặc ít hơn. BNG kéo dài hay trường diễn (persistent) là tình trạng thay đổi tâm

thần kinh liên tục hiện diện, kèm theo những đợt BNG lâm sàng thỉnh thoảng xuất hiện. Dạng này có thể liên quan đến các yếu tố khởi phát như shunt cửa chủ tự phát, phẫu thuật, hoặc đặt TIPs.

Bảng 1. Phân loại mức độ BNG theo phân loại West Haven và Ishen¹³

West haven	Ishen	Biểu hiện lâm sàng
Tối thiểu		- Triệu chứng lâm sàng "bình thường", nhưng có bất thường về nhận thức và/hoặc thay đổi sinh lý thần kinh khi làm xét nghiệm tâm thần kinh
Độ I	BNG tiềm ẩn (covert HE)	- Hơi lú lẫn - Hưng phấn hoặc ức chế - Giảm tập trung - Thay đổi chu kỳ ngủ - thức - Giảm khả năng nhận biết
Độ II		- Lú lẫn, lừ đừ - Thay đổi nhân cách rõ - Thái độ không thích ứng - Rối loạn định hướng thời gian - Rối loạn vận động - Run vẩy
Độ III	BNG lâm sàng (overt HE)	- Ngủ gà, nửa mê nửa tỉnh - Đáp ứng với kích thích - Lú lẫn rõ - Rối loạn định hướng thời gian và không gian kéo dài - Có hành vi kỳ lạ
Độ IV		- Hôn mê

Cận lâm sàng: Các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, giúp gợi ý bệnh gan tiến triển. Xét nghiệm nguyên nhân bệnh gan, như HBsAg, anti HCV, siêu âm, CT scan bụng. Xét nghiệm NH₃ máu có giá trị tiên đoán âm trong chẩn đoán BNG, nghĩa là NH₃ máu thấp ở bệnh nhân xơ gan rối loạn tri giác làm giảm khả năng nghĩ đến BNG, nhưng NH₃ cao không xác định chẩn đoán. Các xét nghiệm khác giúp loại trừ nguyên nhân rối loạn tri giác như đường huyết, ion đồ, urê, creatinin máu, CT, MRI não, dịch não tủy. Tìm yếu tố thúc đẩy bao gồm bilan nhiễm trùng và ion đồ. Điện não đồ (EEG) thay đổi ở 43-100% bệnh nhân BNG, xuất hiện sớm trước rối loạn tâm lý, giúp chẩn đoán gần như chắc chắn khi có bệnh gan [28]. Test nổi sủ, nổi hình được dùng trong BNG tối thiểu và tiềm ẩn.

3.4. Chẩn đoán BNG trong xơ gan ở người lớn tuổi

Ở người cao tuổi có xơ gan hoặc bệnh gan mạn, suy giảm nhận thức nhẹ và sa sút trí tuệ là những chẩn đoán phân biệt

của BNG. Chẩn đoán BNG ở người già gặp khó khăn do triệu chứng tương tự các bệnh thần kinh như Alzheimer, sa sút trí tuệ thể Lewy và Parkinson. Sự thay đổi nhanh chóng trong tâm lý và nhận thức ở BNG giúp phân biệt với Alzheimer, nơi suy giảm diễn ra từ từ. BNG có thể cải thiện rõ sau điều trị lactulose hoặc rifaximin. Sa sút trí tuệ thể Lewy thường kèm ảo giác và hoang tưởng, trong khi BNG thường không có triệu chứng này ở giai đoạn sớm. Dấu hiệu run vẩy là chỉ dấu mạnh của BNG, không xuất hiện trong các bệnh sa sút khác. Trong Parkinson, triệu chứng vận động xuất hiện sớm và kéo dài, suy giảm nhận thức muộn, ngược lại, ở BNG, triệu chứng vận

động và nhận thức xuất hiện cùng lúc hoặc xen kẽ. Run trong Parkinson xuất hiện khi nghỉ, còn trong BNG có thể xảy ra khi di chuyển. BNG cũng có thể nhầm với trầm cảm hoặc loạn thần, nhưng trầm cảm không kèm triệu chứng vận động hay run vẩy. Loạn thần trong BNG dao động và cải thiện sau điều trị gan, trong khi loạn thần tâm thần kéo dài và không liên quan đến chức năng gan [10]. Hơn nữa, sự đồng tồn tại của nhiều bệnh lý mạn tính liên quan đến tuổi tác và bệnh gan khiến việc phân định rõ ràng giữa BNG và các bệnh lý khác càng trở nên khó khăn hơn. Bảng 2 trình các đặc điểm của các chẩn đoán này.

Bảng 2. Bảng phân biệt BNG với các bệnh lý não thường gặp ở người lớn tuổi (Nguồn: Paul Carrier et al. World J Hepatol. 2019 Sep 27; 11(9): 663–677)

Đặc điểm	Bệnh não gan	Não úng thủy áp lực bình thường	Sa sút trí tuệ mạch máu	Liệt vận nhân trên nhân tiến triển	Bệnh Parkinson	Sa sút trí tuệ thể Lewy
Khởi phát	Đột ngột hoặc bán cấp	Từ từ tăng dần	Đột ngột (sau đột quỵ) hoặc từ từ tăng dần	Từ từ tăng dần	Từ từ tăng dần; bệnh Parkinson ≥ 1 năm trước khi có sa sút trí tuệ	Từ từ tăng dần; hội chứng Parkinson xuất hiện ở thời điểm có sa sút trí tuệ
Diễn tiến	Dao động	Tiến triển	Bậc thang hoặc từ từ tăng dần	Tiến triển	Tiến triển	Tiến triển nhanh hơn Bệnh parkinson
Thời khoảng	Vài giờ tới vài ngày (rõ) hoặc vài tháng (ẩn)	Vài tháng tới vài năm	Vài tháng tới vài năm	Vài tháng tới vài năm	Vài tháng tới vài năm	Vài tháng tới vài năm
Chu kỳ thức - ngủ	Rối loạn và đảo nghịch	Rối loạn giấc ngủ, thường kèm theo ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn	Lú lẫn về đêm	Mất ngủ, không thường gặp rối loạn hành vi giấc ngủ REM	Rối loạn hành vi giấc ngủ REM, ngái ngủ vào ban ngày	Rối loạn hành vi giấc ngủ REM có thể là dấu hiệu sớm, buồn ngủ vào ban ngày hoặc ngủ ngày > 2 giờ
Tập trung chú ý và sự tỉnh táo	Sớm có rối loạn tập trung chú ý; mức độ tỉnh táo dao động	Bảo tồn trong giai đoạn sớm	Bảo tồn trong giai đoạn sớm	Bảo tồn trong giai đoạn sớm	Bảo tồn trong giai đoạn sớm	Dao động
Triệu chứng về nhận thức	Mất khả năng làm tính cộng hoặc trừ; rối loạn trí nhớ ngắn hạn; rối loạn định hướng lực ở những trường hợp BNG rõ	Rối loạn chức năng dưới vỏ của thủy trán, chậm vận động tâm thần, rối loạn chức năng điều hành	Tuỳ thuộc vị trí tổn thương trên não bộ, mất trí nhớ không nặng nề như trong bệnh Alzheimer, có trí nhớ nhận diện tốt hơn (nhớ lại với gợi ý)	Khiếm khuyết sớm chức năng điều hành và chức năng thủy trán	Khiếm khuyết sớm chức năng điều hành và thị lực không gian; ảnh hưởng đến trí nhớ trong giai đoạn muộn; các test cho kết quả tương tự như sa sút trí tuệ thể Lewy	Khiếm khuyết sớm tập trung chú ý, chức năng điều hành và thị giác không gian; triệu chứng dao động; ảnh hưởng đến trí nhớ trong giai đoạn muộn
Triệu chứng hành vi và tâm thần - thần kinh	Mất kiểm soát xung động, hưng cảm hoặc lo âu, gây hấn, bứt rứt	Vô cảm	Trầm cảm, vô cảm, không kiểm chế được cảm xúc, cảm xúc giả hành	Vô cảm, mất kiểm soát xung động, bức bối, lo âu	Ảo giác thị giác, rối loạn nhân cách hoang tưởng, vô cảm, trầm cảm, lo âu	Ảo giác thị giác giai đoạn sớm, hoang tưởng, hành vi kỳ quái biểu hiện thành từng cơn, nhìn xa xăm vô định, vô

Đặc điểm	Bệnh não gan	Não úng thủy áp lực bình thường	Sa sút trí tuệ mạch máu	Liệt vận nhân trên nhân tiến triển	Bệnh Parkinson	Sa sút trí tuệ thể Lewy
						cảm, trầm cảm, lo âu
Lời nói	Rối loạn khớp âm, giọng nói bị nhỏ trong giai đoạn rõ ràng	Bình thường	Có thể có mất ngôn ngữ	Bình thường, giọng khàn, giọng rên rĩ	Nói thiếu thào, rối loạn khớp âm, rối loạn ngữ điệu khi nói	Có những cơn có ngôn ngữ vô tổ chức
Triệu chứng vận động	Rung giật cơ có hồi phục (dấu run vẩy), vè mặt đeo mặt nạ, chậm vận động, run, có thể có rối loạn dáng đi	Mất ổn định tư thế xảy ra sớm, mất thực dụng tư thế thường biểu hiện đầu tiên và nổi trội hơn triệu chứng sa sút trí tuệ và tiểu tiểu không tự chủ	Tuỳ thuộc vào vùng bị tổn thương, hội chứng parkinson ở phần thấp của cơ thể nếu nhồi máu vùng hạch nền	Mất ổn định tư thế xảy ra sớm, các dấu hiệu vận nhân với giới hạn chức năng nhìn xuống xảy ra trước, chậm vận động, cứng các cơ trục thân	Chậm vận động, run (thường gặp hơn Sa sút trí tuệ thể Lewy), mất ổn định tư thế; Bệnh Parkinson thường bất đối xứng và nặng nề hơn Sa sút trí tuệ thể Lewy	Chậm vận động, run, mất ổn định tư thế; thường đối xứng hơn bệnh Parkinson
Khả năng hồi phục	Thường gặp	Có thể nhờ vào shunt não thất - ổ bụng chỉ định khi có rối loạn dáng đi và sa sút trí tuệ mức độ nhẹ	Thường không hồi phục được	Không hồi phục	Không hồi phục	Không hồi phục
Bệnh học thần kinh	Hoạt hoá tế bào microglia với phản ứng tế bào hình sao thuộc nhóm Alzheimer type 2, mất các neuron cũng có thể xảy ra ở vùng hạch nền, đồi thị và tiểu não	Dãn não thất nhưng không kèm theo teo não đáng kể	Nhồi máu não mạch máu lớn hoặc xuất huyết não hoặc có > 2 vị trí nhồi máu não lỗ khuyết, hoặc thay đổi đáng kể vùng chất trắng	Đám rối sợi thần kinh vùng thân và sợi trục tại hạch nền và thân não	Thể Lewy	Thể Lewy vùng vỏ não

Tuy nhiên, BN với BNG tối thiểu hay BNG tiền ẩn có thể biểu hiện với triệu chứng nhẹ như mất ngủ, cáu gắt, khó tập trung hay lú lẫn nhẹ, những thay đổi này rất khó chẩn đoán trừ khi BN được làm các test trắc nghiệm tâm thần như RBANS bởi bác sĩ chuyên khoa thần kinh. Cụ thể, suy giảm nhận thức dưới vỏ nổi trội trong bệnh lý não gan tiềm ẩn, suy giảm nhận thức chức năng vỏ não trong MCI hay các bệnh lý sa sút trí tuệ, và có cả 2 dạng điểm khi BN đồng thời mắc cả BNG tối thiểu và MCI/sa sút trí tuệ. Bất thường ở chức năng thị giác không gian, tập trung chú ý, và tốc độ vận động tâm thần thường nổi bật ở các BN có BNG tối thiểu đơn thuần. Không chỉ vậy, việc sử dụng chỉ số tập trung chú ý (attention index) bao gồm test nhớ dãy số (digit span) và test mã hoá (coding) trong bộ test nhận thức RBANS còn giúp theo dõi những BN lớn tuổi có MCI trên nền xơ gan. Khi chỉ số này giảm sút gợi ý đến tình trạng có BNG chồng lấp. Các bộ test khác có các test về định hướng lực và tập trung chú ý bao

gồm: MoCA, MMSE, ANT1. Hiện tại Việt Nam cũng đã có bộ test chức năng nhận thức riêng cho người Việt mang tên VnCA. RASS sửa đổi (m-RASS) cũng có thể được dùng để đánh giá sự thay đổi về nhận thức do sáng trên BN xơ gan có sa sút trí tuệ để phát hiện sớm BNG, với m-RASS khác 0 không có độ nhạy và đặc hiệu lần lượt là 71% và 85% trong phát hiện sáng. Ngoài các công cụ trắc nghiệm tâm thần, điện não đồ định lượng cũng cho thấy nhiều hứa hẹn với khả năng chẩn đoán BNG tối thiểu với độ nhạy 96%, độ đặc hiệu 84%, và độ chính xác lên đến 90%. Điện não đồ định lượng có thể cung cấp bằng chứng khách quan hơn, giúp khắc phục nhược điểm của test chức năng thần kinh nhận thức khi bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố [29].

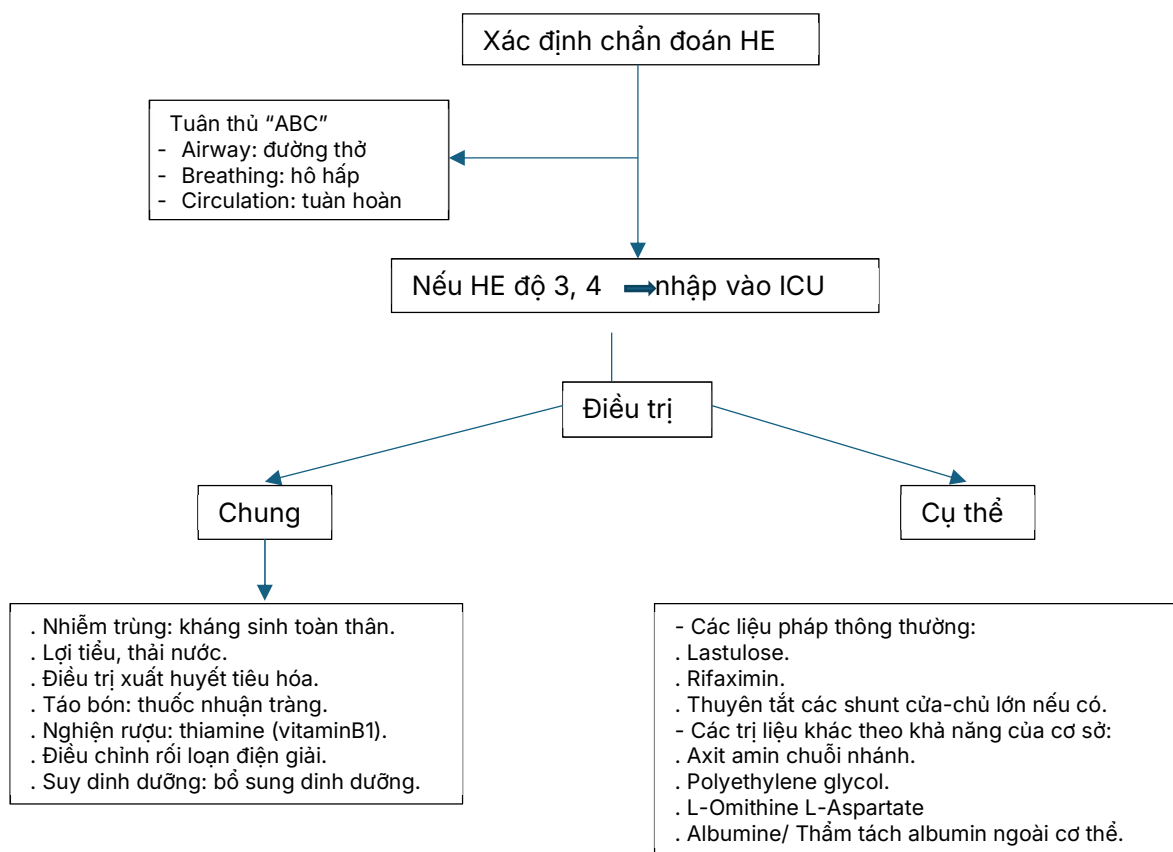
Như vậy, thầy thuốc lâm sàng cần phải nghĩ đến xơ gan và BNG, đặc biệt là ở các chuyên khoa không phải tiêu hóa như thần kinh, lão khoa, tâm thần; những thông số cận lâm sàng đơn giản có thể gợi ý như: số lượng tiểu cầu <150 G/L; chỉ số

xơ hóa FIB-4, tỉ số AST/PLT >1,0. Trên những BN nguy cơ cao như nghiện rượu, sỏi mật, hội chứng chuyển hóa, nếu triệu chứng thần kinh hoặc thay đổi tri giác không giải thích được, hoặc không đáp ứng với điều trị ban đầu; hoặc những BN có biểu hiện không điển hình của bệnh Parkinson (nổi trội vấn đề về dáng bộ, bệnh diễn tiến nhanh, không có dấu xe thuốc) thì cần phải đánh xe tiếp theo xem có BNG chồng lấp với các bệnh khác hay không. Những đánh giá này bao gồm xem lại toàn bộ yếu tố nguy cơ, diễn tiến, đặc điểm lâm sàng của BN, hình ảnh học thần kinh cũng, siêu âm đo độ đàn hồi gan, các xét nghiệm chức năng gan, cũng như hội chẩn chuyên gia tiêu hóa. Vì bệnh não gan gần như hết xảy ra trên nền xơ gan nên chẩn đoán xơ gan là cần thiết trước khi đưa ra chẩn đoán BNG chồng lấp với các bệnh khác. Nghiên cứu của Bajaj JS đánh giá các yếu tố nguy cơ của xơ gan không được chẩn đoán và khả năng có BNG ở các cựu chiến binh bị sa sút trí tuệ, nghiên cứu dùng chỉ số FIB-4 để đánh giá mức độ xơ hóa, cho thấy 5,3% BN có xơ hóa gan nặng và 10,3% BN có xơ gan [30].

3.5. Điều trị

Hiện chỉ có khuyến cáo điều trị thường quy cho BNG lâm sàng. Dù BNG tiềm ẩn và tối thiểu ít triệu chứng, chúng vẫn ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, giảm kỹ năng lái xe và khả năng làm việc, do đó cần chỉ định điều trị ở một số trường hợp [2,20].

BNG type A liên quan đến phù não và tăng áp lực nội sọ. Điều trị tập trung giảm áp lực nội sọ như nằm đầu cao, truyền mannitol và dùng thuốc chống động kinh khi cần. Thuốc giảm NH₃ máu như lactulose và rifaximin chưa rõ hiệu quả trong trường hợp này. Loại BNG này thường gặp ở bệnh nhân suy gan cấp và có nguy cơ tụt não, tử vong, nên cần theo dõi tại ICU và cân nhắc ghép gan. BNG type B điều trị chủ yếu là xác định và đóng các thông nối cửa-chủ bằng can thiệp nội mạch hoặc phẫu thuật. BNG type C, mục tiêu điều trị gồm: nhận diện và xử lý yếu tố thúc đẩy, giảm sản xuất và hấp thu NH₃ từ ruột qua thay đổi chế độ ăn và lactulose, cùng điều chỉnh dẫn truyền thần kinh. Lựa chọn điều trị tùy thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng. BNG độ III-IV nên được theo dõi sát trong phòng bệnh nặng hoặc ICU và cân nhắc đặt nội khí quản bảo vệ đường thở (Hình 3, Bảng 3) [23,31-33].



Hình 3. Quản lý bệnh não gan (HE, hepatic encephalopathy: bệnh não gan). Nguồn: Christopher F. Rose et al. Journal of hepatology. 2020;73(6):1526-1547

Bảng 3. Bảng tóm tắt thuốc và điều trị nền tảng bệnh não gan (BNG) ở người cao tuổi

Phương pháp điều trị	Cơ chế	Lưu ý ở người cao tuổi
Điều trị dựa trên nguyên nhân: Giảm nồng độ ammonia trong máu		
Lactulose	- Phương pháp điều trị hàng đầu cho BNG. - Giảm hấp thu ammonia từ ruột vào máu bằng cách lên men thành axit hữu cơ, giảm pH ruột và ức chế vi khuẩn sinh ammonia. - Hoạt động như thuốc nhuận tràng, giúp loại bỏ ammonia qua phân.	- Người cao tuổi dễ tổn thương khi mất dịch do suy giảm chức năng thận và cảm giác khát bị suy giảm nên cần điều chỉnh liều từ từ, cẩn thận để tránh tiêu chảy quá mức, mất nước và rối loạn điện giải. - Theo dõi tần suất đi tiêu (mục tiêu 2-3 lần/ngày) và cải thiện tri giác.
Rifaximin	- Kháng sinh đường ruột không hấp thu toàn thân. - Giảm vi khuẩn sinh ammonia trong đường ruột, giảm sản xuất ammonia. - Ít tác dụng phụ, tác động tại chỗ ở ruột.	- Ưu tiên ở người cao tuổi do an toàn và hiệu quả cao. - Ít gây mất nước và rối loạn điện giải so với lactulose. - Chi phí cao, có thể không được bảo hiểm chi trả đầy đủ.
Chế độ ăn uống	- Quản lý lượng protein, ưu tiên protein từ thực vật (đậu, ngũ cốc, rau). - Tránh hạn chế protein quá mức để ngăn suy dinh dưỡng và mất cơ (sarcopenia). - Bổ sung axit amin chuỗi nhánh (BCAA) giúp cải thiện chức năng và khối lượng cơ có thể có lợi	- Protein thực vật ít gây tích tụ ammonia hơn, cung cấp chất xơ giúp tránh táo bón - Người cao tuổi có nguy cơ cao suy dinh dưỡng, suy mòn.
Điều trị các yếu tố kích hoạt BNG		
Nhiễm trùng	- Nhiễm trùng là yếu tố chính thúc đẩy BNG: nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm phổi, viêm phúc mạc nhiễm khuẩn nguyên phát. - Theo dõi và điều trị kịp thời nhiễm trùng rất quan trọng.	- Triệu chứng nhiễm trùng có thể mơ hồ, không rõ ràng (ví dụ: không sốt do suy giảm miễn dịch). - Cần luôn cảnh giác để chẩn đoán sớm và khởi động kháng sinh kịp thời.
Mất nước và rối loạn điện giải	- Mất nước và rối loạn điện giải là yếu tố thúc đẩy của BNG, đặc biệt khi sử dụng lactulose, lợi tiểu trong điều trị bàng quang, bệnh đi kèm (suy tim, tăng huyết áp,...) - Hạ kali máu có thể làm trầm trọng thêm BNG.	- Điều chỉnh liều lactulose và đảm bảo uống đủ nước. - Theo dõi điện giải thường xuyên, đặc biệt là kali. - Bù dịch và điều chỉnh điện giải cẩn thận, lưu ý nguy cơ quá tải suy tim hoặc bệnh thận mạn tính đi kèm
Xuất huyết tiêu hóa	- Xuất huyết tiêu hóa làm tăng hấp thu protein và sắt qua ruột, dẫn đến tăng sản xuất ammonia.	- Điều trị cầm máu kịp thời bằng nội soi và các biện pháp thích hợp (can thiệp mạch, phẫu thuật) - Tiên lượng người cao tuổi thường nặng hơn do tuổi và các bệnh đi kèm

3.6. Phòng ngừa

Phòng ngừa BNG không cần thiết cho BNG lâm sàng nguyên phát, trừ khi BN xơ gan có nguy cơ cao. Tuy nhiên, dự phòng thứ phát nên áp dụng cho BN đã bị BNG lâm sàng. Điều trị dự phòng thường dùng lactulose 30-60ml/ngày, chia 2-3 lần, điều chỉnh để tiêu phân mềm 2-3 lần/ngày. Nếu không hiệu quả, có thể kết hợp thêm Rifaximin. Cần tránh lặp lại các yếu tố khởi phát và ghép gan được chỉ định nếu BNG tái phát kéo dài kèm suy gan. Việc phòng ngừa kéo dài cho đến khi các yếu tố thúc đẩy được kiểm soát tốt và chức năng gan, dinh dưỡng của BN cải thiện [25].

Ngoài ra, quản lý lâu dài ở người lớn tuổi có nhiều điểm cần lưu ý:

3.6.1. Bệnh đồng mắc và đa thuốc

Người lớn tuổi có nhiều bệnh lý khác nhau như bệnh thận, đái tháo đường, bệnh tim mạch, các bệnh đồng mắc này có thể làm xấu thêm BNG. Mắc nhiều bệnh lý đồng thời người

lớn tuổi dùng nhiều thuốc khác nhau, các thuốc này có thể ảnh hưởng đến gan hay làm tăng nồng độ amoniac trong máu, cũng như tương tác với các thuốc điều trị BNG [34]. Người lớn tuổi có thể khó dung nạp một số thuốc điều trị BNG như lactulose hay kháng sinh. Những điều trị này có thể gây tiêu chảy, mất nước, rối loạn điện giải hay dị ứng. Do đó điều quan trọng là cần dùng liều thấp nhất có hiệu quả và theo dõi sát đáp ứng để tránh các tác dụng bất lợi trên nhóm có cơ địa nhạy cảm như người lớn tuổi [34].

3.6.2. Suy giảm nhận thức – Giới hạn hoạt động chức năng

Những suy giảm nhận thức có sẵn của BN gây khó khăn cho việc chẩn đoán cũng như theo dõi đáp ứng hồi phục BNG. BN lớn tuổi thường có những vấn đề về vận động cũng như suy giảm hoạt động chức năng, điều này ảnh hưởng đến sự tuân thủ điều trị và nỗ lực phục hồi chức năng. Chương trình phục hồi chức năng được thiết kế bao gồm vật lý trị liệu và phục hồi chức năng nhận thức, đã chứng minh cải thiện kết

cục ở BN lớn tuổi bị BNG [35]. Hoạt động thể chất cũng cần được khuyến khích, dù chỉ là các hoạt động nhẹ nhàng như đi bộ, để duy trì khối lượng cơ và sức khỏe tổng thể.

3.6.3. Yếu tố tâm lý

Sống một mình, trầm cảm, cảm giác là gánh nặng cho người chăm sóc là những vấn đề phổ biến ở BN lớn tuổi và có thể ảnh hưởng đến sự tuân thủ điều trị. Việc điều trị các rối loạn tâm thần cần kết hợp giữa liệu pháp tâm lý và thuốc điều trị, nhưng cần cân trọng khi sử dụng các thuốc an thần hoặc thuốc chống trầm cảm, vì chúng có thể làm nặng thêm các triệu chứng của BNG. Do đó cần phải theo dõi sát sự tuân thủ điều trị, giáo dục cũng như hỗ trợ người chăm sóc cho BN.

3.6.4. Chăm sóc giảm nhẹ

BN lớn tuổi xơ gan bị BNG thường có kết cục xấu và tỉ lệ tử vong cao hơn người trẻ tuổi. Tiên lượng những BN này cần dựa vào các bệnh đồng mắc, mức độ suy yếu, đánh giá khả năng chức năng và độ nặng của BNG. BN >65 tuổi là chống chỉ định tương đối của ghép gan ở Việt Nam. BN càng lớn tuổi càng có tiên lượng xấu sau ghép gan, trong một nghiên cứu trên hơn 16000 BN, BN ≥ 70 tuổi có tỉ lệ ghép thất bại cao hơn và sống còn 1 năm, 3 năm, 5 năm thấp hơn cho ý nghĩ thống kê so với BN <70 tuổi [36]. Do đó, đối với BN lớn tuổi có bệnh gan giai đoạn cuối cần phải được chăm sóc giảm nhẹ, thảo luận với BN và gia đình hướng điều trị tiếp theo.

4. KẾT LUẬN

BNG là một biến chứng phổ biến và nghiêm trọng của xơ gan, ảnh hưởng đến chức năng thần kinh và cả chất lượng cuộc sống của BN. Người lớn tuổi mắc xơ gan dễ bị BNG hơn do nhiều yếu tố như nhiều bệnh đồng mắc, dùng nhiều loại thuốc, sự lão hóa của gan với sự giảm kích thước và lượng máu nuôi gan. Do người lớn tuổi dễ mắc các suy giảm nhận thức và sa sút trí tuệ, nên việc chẩn đoán BNG cũng như phân biệt BNG với các rối loạn thần kinh này cũng là một thách thức. BNG liên quan đến sự gia tăng tử vong và tái nhập viện ở dân số này, do đó chẩn đoán sớm và điều trị một cách cá thể hóa giữ vai trò quan trọng; bên cạnh đó, thầy thuốc lâm sàng phải hiểu rõ những đặc điểm riêng ở người lớn tuổi không chỉ về bệnh lý mà còn về mặt xã hội của BN. Tuy đã có nhiều hướng dẫn chẩn đoán và điều trị chung cho BNG, nhưng nhiều nghiên cứu cần phải được thực hiện để làm sáng tỏ những thách thức và nhu cầu chuyên biệt ở nhóm dân số

lớn tuổi, có như vậy mới có thể tối ưu được chiến lược chẩn đoán và điều trị.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Ban chủ nhiệm Bộ môn Nội tổng quát, Bộ môn Thần kinh đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành.

Nguồn tài trợ

Nghiên cứu này không nhận tài trợ.

Xung đột lợi ích

Không có xung đột lợi ích tiềm ẩn nào liên quan đến bài viết này được báo cáo.

ORCID

Huỳnh Mạnh Tiến

<https://orcid.org/0000-0002-8233-8202>

Nguyễn Hữu Quý

<https://orcid.org/0009-0004-6844-2064>

Nguyễn Minh Đức

<https://orcid.org/0000-0002-3876-0692>

Võ Duy Thông

<https://orcid.org/0000-0002-4151-7861>

Đóng góp của các tác giả

Ý tưởng nghiên cứu: Võ Duy Thông, Huỳnh Mạnh Tiến

Đề cương và phương pháp nghiên cứu: Võ Duy Thông, Huỳnh Mạnh Tiến

Viết bản thảo đầu tiên: Huỳnh Mạnh Tiến, Võ Duy Thông, Nguyễn Hữu Quý, Nguyễn Minh Đức

Góp ý bản thảo và đồng ý cho đăng bài: Huỳnh Mạnh Tiến, Võ Duy Thông, Nguyễn Hữu Quý, Nguyễn Minh Đức

Cung cấp dữ liệu và thông tin nghiên cứu

Tác giả liên hệ sẽ cung cấp dữ liệu nếu có yêu cầu từ Ban biên tập.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Asrani SK, Kouznetsova M, Ogola G, et al. Increasing

- Health Care Burden of Chronic Liver Disease Compared With Other Chronic Diseases, 2004-2013. *Gastroenterology*. 2018;155(3):719-729.e4.
2. Acharya C, Bajaj JS. Current Management of Hepatic Encephalopathy. *The American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(11):1600-1612.
3. Abu-Freha N, Estis-Deaton A, Aasla M, et al. Liver cirrhosis in elderly patients: clinical characteristics, complications, and survival—analyses from a large retrospective study. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2022;34(9):2217-2223.
4. Võ Duy Thông, Hồ Thị Vân Anh. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan có biến chứng bệnh não gan. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021;498(2):93-97.
5. Bradfield NI. Mild Cognitive Impairment: Diagnosis and Subtypes. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2023;54(1):4-11.
6. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590.
7. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015;386(10004):1698-706.
8. Sanford AM. Lewy Body Dementia. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2018;34(4):603-615.
9. Fierini F. Mixed dementia: Neglected clinical entity or nosographic artifice? *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;410:116662.
10. Bajaj JS, Gentili A, Wade JB, et al. Specific Challenges in Geriatric Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(8s):S20-s29.
11. Poulose N, Raju R. Aging and injury: alterations in cellular energetics and organ function. *Aging and Disease*. 2014;5(2):101-8.
12. Carrier P, Debette-Gratien M, Jacques J, et al. Cirrhotic patients and older people. *World Journal of Hepatology*. 2019;11(9):663-677.
13. Flower B, Du Hong D, Vu Thi Kim H, et al. Seroprevalence of Hepatitis B, C and D in Vietnam: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Regional Health Western Pacific*. 2022;24:100468.
14. Tang E, Torres S, Liu B, et al. High Prevalence of Cirrhosis at Initial Presentation Among Safety-Net Adults with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2018;8(3):235-240.
15. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W, et al. The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(2):192-201.
16. Loustaud-Ratti V, Jacques J, Debette-Gratien M, et al. Hepatitis B and elders: An underestimated issue. *Hepatology Research*. 2016;46(1):22-8.
17. Frith J, Day CP, Henderson E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*. 2009;55(6):607-13.
18. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2019;69(6):2672-2682.
19. Tajiri K, Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(46):8459-67.
20. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*. 2022;77(3):807-824.
21. Bohra A, Worland T, Hui S, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis treated with current standards of care. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(18):2221-2231.
22. Vaquero J, Blei A, Butterworth R. Central Nervous System and Pulmonary Complications of End-Stage Liver Disease. 2009:2327-2351.
23. Plauth M. Nutritional Intervention in Chronic Liver Failure. *Visceral Medicine*. 2019;35(5):292-298.
24. Lattanzi B, D'Ambrosio D, Merli M. Hepatic Encephalopathy and Sarcopenia: Two Faces of the Same Metabolic Alteration. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2019;9(1):125-130.
25. Morgan MY. Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. 2018:151-179.

26. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;5(5):Cd001939.
27. Nevah M, Fallon M. Hepatic Encephalopathy, Hepatorenal Syndrome, Hepatopulmonary Syndrome, and Systemic Complications of Liver Disease. 2010;1543-1555.e6.
28. Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and Management of Hepatic Encephalopathy: Current Status and Future Directions. Gut and Liver. 2016;10(4):509-19.
29. Bajaj JS, Duarte-Rojo A, Xie JJ, et al. Minimal Hepatic Encephalopathy and Mild Cognitive Impairment Worsen Quality of Life in Elderly Patients With Cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020;18(13):3008-3016.e2.
30. Bajaj JS, Silvey SG, Rogal S, et al. Undiagnosed Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy in a National Cohort of Veterans With Dementia. JAMA Network Open. 2024;7(1):e2353965.
31. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. Journal of Hepatology. 2020;73(6):1526-1547.
32. Dung VTM. Điều trị xơ gan. Điều trị học Nội khoa. Nhà xuất bản Y học TP. Hồ Chí Minh; 2012:252-264.
33. Fallahzadeh MA, Rahimi RS. Hepatic Encephalopathy: Current and Emerging Treatment Modalities. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022;20(S8):S9-S19.
34. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. The American Journal of Gastroenterology. 2011;106(9):1646-53.
35. Bajaj JS. Hepatic encephalopathy: classification and treatment. Journal of Hepatology. 2018;68(4):838-839.
36. Mohan BP, Iriana S, Khan SR, et al. Outcomes of liver transplantation in patients 70 years or older: a systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology. 2022;27(6):100741.