ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

PHAN THÁI HẢO

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC NGAL HUYẾT TƯƠNG TRONG CHẨN ĐOÁN, TIÊN LƯỢNG HỘI CHỨNG TIM THẬN TYPE 1

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ –2022

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

PHAN THÁI HẢO

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC NGAL HUYẾT TƯƠNG TRONG CHẨN ĐOÁN, TIÊN LƯỢNG HỘI CHỨNG TIM THẬN TYPE 1

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Ngành: NỘI KHOA
Mã số: 9 72 01 07

Người hướng dẫn khoa học:
GS.TS.BS. HUỲNH VĂN MINH
PGS.TS.BS. HOÀNG BÙI BẢO

HUẾ –2022

Lời Cảm Ơn

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này:

Tôi xin gửi lời cám ơn chân thành đến Ban Giám Hiệu, Khoa Y, Bộ Môn Nội tổng quát trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch đã tạo điều kiện cho tôi được đi học Nghiên cứu sinh tại Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.

Tôi xin chân thành gởi lời cảm ơn đến Ban giám hiệu Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế; Phòng Đào tạo Sau Đại học, Ban chủ nhiệm và Quý Thầy Cô Bộ môn Nội thuộc Trường Đại học Y- Dược Huế đã nhiệt tình truyền đạt, cung cấp những kiến thức quý báu và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi học tập, nghiên cứu.

Tôi chân thành cám ơn Lãnh đạo và cán bộ, nhân viên của khoa Hồi sức tim mạch và Tim mạch can thiệp Bệnh viện nhân dân 115, Giám đốc Trung tâm y khoa Medic Hòa Hảo đã hỗ trợ tôi trong quá trình thu thập số liệu và thực hiện mẫu xét nghiệm.

Tôi xin chân thành gởi lời cảm ơn và tri ân sâu sắc đến Thầy GS.TS Huỳnh Văn Minh và Thầy PGS.TS Hoàng Bùi Bảo đã dành nhiều thời gian, công sức và đã nhiệt tình trực tiếp hướng dẫn cũng như động viên, tạo điều kiện hỗ trợ, giúp đỡ mọi mặt cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi luôn trân trọng biết ơn, cảm ơn gia đình, bạn bè và đồng nghiệp trong suốt thời gian qua đã luôn chia sẽ, hỗ trợ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi để tôi học tập và nghiên cứu.

Với tất cả tấm lòng tôi xin chân thành cảm ơn

Huế, tháng 4 năm 2022

NCS. Phan Thái Hảo

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác, có gì sai sót tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Tác giả Luận án

Phan Thái Hảo

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ACC	American College of Cardiology	Trường Môn Tim Mạch Mỹ
AHA	American Heart Association	Hội Tim Mạch Mỹ
AKI	Acute Kidney Injury	Tổn thương thận cấp
AKIN	Acute Kidney Injury Network	Mạng lưới tổn thương thận cấp
AUC	Area Under Curve	Diện tích dưới đường cong
BNP	Brain Natriuretic Peptide	Peptide lợi niệu natri typeB
BTTMCB		Bệnh tim thiếu máu cục bộ
BUN	Blood Urea Nitrogen	Nitơ trong Ure máu
CCU	Coronary Care Unit	Đơn vị chăm sóc mạch vành
CRS 1	CardioRenalSyndrome type 1	Hội chứng tim thận type 1
CVP	Central Venous Pressure	Áp lực tĩnh mạch trung tâm
DOR	Diagnostic odds ratio	Tỷ số chênh chẩn đoán
ĐLC		Độ lệch chuẩn
ĐTĐ	Electrocardiography	Đái tháo đường
ECG		Điện tâm đồ
EF	Ejection Fraction	Phân suất tống máu
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	Độ lọc cầu thận ước tính
HATT		Huyết áp tâm thu
HATTr		Huyết áp tâm trương
HAtb		Huyết áp trung bình
HF	Heart Failure	Suy tim
HR	Hazard Ratio	Tỷ số rủi ro
ICU	Intensive Care Unit	Đơn vị hồi sức tích cực
KIDGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	Bệnh thận: cải thiện kết cục toàn cầu
KTC	Confidence Interval	Khoảng tin cậy

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
LN		Lớn nhất
LVEF	Left ventricular Ejection Fraction	Phân suất tống máu thất trái
NGAL	Neutrophil gelatinase associated lipocalin	Lipocalin liên kết gelatinase bạch cầu trung tính
NMCT		Nhồi máu cơ tim
NN		Nhỏ nhất
NT-proBNP	N-Terminal-Pro Brain Natriuretic Peptide	Peptide lợi niệu natri típ B đầu N
NYHA	New York Heart Association	Hội Tim New York
PSTM		Phân suất tống máu
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss	Nguy cơ, tổn thương, suy thận, mất chức năng thận
TB		Trung bình
THA		Tăng huyết áp
UCMC		Ức chế men chuyển
UCTT		Ức chế thụ thể
U-NGAL	Urine - Neutrophil gelatinase associated lipocalin	Lipocalin liên kết gelatinase bạch cầu trung tính trong nước tiểu
WRF	Worsening renal function	Chức năng thận suy giảm

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC HÌNH ẢNH

DANH MỤC SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Suy tim là một trong những bệnh lý tim mạch thường gặp và đang có xu hướng tăng nhanh cùng với sự lão hóa của dân số. Suy tim ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, là gánh nặng cho gia đình, ngành y tế và xã hội [80]. Tỷ suất hiện mắc suy tim khoảng 1-2% và tăng >10% ở người >70 tuổi [101]. Tại Việt Nam, trong khoảng thời gian 5 năm (từ 1/1/2003 đến 31/12/2007) tỷ lệ suy tim điều trị tại Viện Tim Mạch Việt Nam là 19,8% [10]. Tại Mỹ, chi phí dùng để chăm sóc suy tim là 30 tỷ đô la Mỹ một năm, trong đó hơn một nửa là chi phí dành cho nằm viện [127].

Suy tim thường dẫn đến các đợt tái nhập viện, giảm chất lượng cuộc sống và tử vong [43]. Có nhiều yếu tố dự đoán tử vong nội viện của suy tim như lớn tuổi, huyết áp tăng, nhịp tim nhanh, nồng độ Natri máu thấp, creatinin huyết thanh tăng [11]. Trong đó, yếu tố dự báo quan trọng kết cục bất lợi là rối loạn chức năng thận. Các nghiên cứu lớn về suy tim mất bù cấp tại Mỹ như nghiên cứu ADHERE trên 263 bệnh viện và hơn 65.000 bệnh nhân, nghiên cứu OPTIMIZE-HF trên 259 bệnh viện và hơn 48.000 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ tử vong nội viện tăng (21,9% và 16,3%) nếu bệnh nhân có tổn thương thận cấp khi nhập viện [11], [46].

Tổn thương thận cấp là tình trạng thường gặp ở bệnh nhân suy tim cấp được gọi là hội chứng tim thận type 1 (CRS1) [68]. Tỷ lệ hội chứng tim thận type 1 khoảng 32%-40% ở bệnh nhân nhập viện vì suy tim mất bù cấp và 25-44% ở bệnh nhân suy tim cấp [57], [72], [104]. Hậu quả của hội chứng tim thận type 1 là kéo dài thời gian nằm viện, tăng nguy cơ tái nhập viện, giảm chất lượng cuộc sống và tăng tỷ lệ tử vong [43].

Hiện nay, chẩn đoán xác định hội chứng tim thận type 1 chủ yếu dựa vào sự thay đổi creatinin huyết thanh và lượng nước tiểu theo tiêu chuẩn của KDIGO [58]. Phương pháp chẩn đoán này thường chậm, dẫn đến phát hiện hội chứng tim thận type 1 thường muộn và làm trì hoãn các can thiệp có lợi cho bệnh nhân [74], [118]. Việc phát hiện sớm hội chứng tim thận type 1 sẽ tránh được việc phải điều trị thay

thế thận và tử vong ở bệnh nhân suy tim cấp. Vì vậy, việc tìm kiếm một chất chỉ điểm sinh học mới giúp chẩn đoán sớm hội chứng tim thận type 1 đang là vấn đề cấp thiết được các bác sĩ lâm sàng chuyên ngành tim và thận quan tâm.

Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) là một chuỗi polypeptide được sản xuất từ bạch cầu hạt trung tính. NGAL tăng trong tổn thương thận cấp, bệnh thận mạn và có vai trò tiên lượng biến cố tim mạch trong suy tim [83]. Nồng độ NGAL trong nhóm có biến cố tim mạch cao hơn nhóm không có biến cố tim mạch ở bệnh nhân suy tim mất bù cấp [81]. Độ nhạy và độ đặc hiệu của NGAL trong nước tiểu để chẩn đoán tổn thương thận cấp là 90% và 99% [90], [100]. Tại Việt Nam, tác giả Phạm Ngọc Huy Tuấn ghi nhận NGAL huyết tương và nước tiểu có giá trị tiên lượng độc lập tử vong ở bệnh nhân suy thận cấp khi nhập khoa cấp cứu [8]. Như vậy, NGAL có thể xem là chất chỉ điểm sinh học cho tiên lượng biến cố tim mạch và tổn thương thận cấp. Tuy nhiên, hiện chưa có nghiên cứu nào về NGAL trong chẩn đoán và tiên lượng hội chứng tim thận type 1. Vì vậy, chúng tôi tiến hành "**Nghiên cứu giá trị của chất chỉ điểm sinh học NGAL huyết tương trong chẩn đoán, tiên lượng hội chứng tim thận type 1**".

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

2.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xác định nồng độ, giá trị chẩn đoán của NGAL huyết tương ở bệnh nhân hội chứng tim thận type 1.

2.2. Xác định giá trị tiên lượng sống còn của NGAL huyết tương ở bệnh nhân hội chứng tim thận type 1.

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

3.1. Ý nghĩa khoa học

- Nghiên cứu cung cấp độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm và diện tích dưới đường cong ROC của NGAL huyết tương trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1.

- Nghiên cứu cung cấp điểm cắt của NGAL huyết tương trong tiên lượng sống còn ở bệnh nhân suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

- Kết quả nghiên cứu giúp tầm soát phát hiện sớm hội chứng tim thận type 1 ở bệnh nhân suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp.

- Kết quả nghiên cứu giúp tiên lượng sống còn nội viện, sau 1 tháng và sau 12 tháng ở bệnh nhân suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp.

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ HỘI CHỨNG TIM THẬN TYPE 1

1.1.1. Định nghĩa hội chứng tim thận

Hội nghị đồng thuận của Tổ chức sáng kiến chất lượng lọc thận cấp "Acute Dialysis Quality Initiative" (ADQI) vào tháng 9 năm 2008 ở Venice, Ý đã đưa ra định nghĩa Hội chứng tim thận như sau: "Hội chứng tim thận là những rối loạn của tim và thận mà rối loạn chức năng cấp hoặc mạn của cơ quan này có thể gây rối loạn chức năng cơ quan kia" [104].

1.1.2. Phân loại hội chứng tim thận

Theo tác giả Ronco và cộng sự, hội chứng tim thận được chia làm 5 type:

- **Type 1:** Hội chứng Tim-Thận cấp (Acute cardio-renal syndrome):Rối loạn chức năng tim cấp dẫn đến tổn thương và/hoặc rối loạn chức năng thận cấp.

- **Type 2:** Hội chứng Tim-Thận mạn (Chronic cardio-renal syndrome):Bất thường chức năng tim mạn dẫn đến tổn thương hoặc rối loạn chức năng thận mạn.

- **Type 3:** Hội chứng Thận-Tim cấp (Acute renal-cardiac syndrome): Rối loạn chức năng thận cấp dẫn đến tổn thương và/ hoặc rối loạn chức năng tim cấp.

- **Type 4:** Hội chứng Thận-Tim mạn (Chronic renal-cardiac syndrome): Bệnh thận mạn dẫn đến tổn thương và/hoặc rối loạn chức năng tim mạn.

- **Type 5:** Hội chứng Tim-Thận thứ phát (Secondary cardio-renal syndrome): Tình trạng toàn thân dẫn đến tổn thương và/hoặc rối loạn chức năng tim và thận đồng thời [104].

1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng tim thận

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng tim thận tùy thuộc vào từng type

- **Type 1:** chiếm tỷ lệ 25-33%, bệnh nhân nhập viện vì suy tim cấp: bệnh nhân nhập viện trong tình trạng phù phổi cấp do tăng huyết áp với chức năng tâm thu thất trái bảo tồn; suy tim mất bù cấp; sốc tim và suy thất phải cấp có creatinin tăng so với lúc nhập viện ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 µmol/l) hoặc tăng ≥ 50%. Siêu âm tim: có rối loạn vận động vùng, dày thất trái, hẹp hở van tim, tràn dịch màng ngoài tim, xẹp

tĩnh mạch chủ thì hít vào (loại trừ tăng thể tích nặng), phình hoặc bóc tách động mạch chủ. Siêu âm thận kích thước thận bình thường hay lớn, tỷ lệ tủy-vỏ bảo tồn, Doppler tưới máu thận bình thường, có tăng chỉ số kháng trở (> 0,8 cm/s) [102], [127].

- **Type 2:** bệnh nhân suy tim mạn (được chẩn đoán theo tiêu chuẩn Framingham) có bệnh thận mạn theo tiêu chuẩn của KDIGO 2012: eGFR < 60 ml/ph/1,73m^2 trong > 3 tháng và/hoặc tổn thương cấu trúc thận > 3 tháng. Siêu âm thận có hình ảnh giảm độ dày vỏ thận, giảm tỷ lệ tủy-vỏ, tăng hồi âm nhu mô thận. Siêu âm tim nhĩ trái lớn, EF bình thường hay giảm, giãn buồng tim phải, áp lực động mạch phổi tăng, tràn dịch màng ngoài tim, bệnh van tim [102], [127].

- **Type 3:** bệnh nhân tổn thương thận cấp (chẩn đoán theo tiêu chuẩn KDIGO 2012) có triệu chứng cơ năng và thực thể suy tim mất bù cấp. Siêu âm thận đánh giá kích thước và độ hồi âm của nhu mô thận để phân biệt bệnh thận cấp và mạn. Giảm tỷ lệ tủy-vỏ, tăng hồi âm vỏ thận là dấu hiệu bệnh thận mạn. Siêu âm tim giãn nhĩ trái, tràn dịch màng tim, màng phổi, dấu hiệu đuôi sao chổi ở phổi trên siêu âm ngực [102], [127].

- **Type 4:** bệnh nhân có bệnh thận mạn (chẩn đoán theo KDIGO 2012) có suy tim mạn (theo tiêu chuẩn Framingham). Siêu âm thận thấy giảm kích thước vỏ thận, giảm tỷ lệ tủy-vỏ, tăng hồi âm vỏ thận, thận ứ nước, nang cạnh bể thận hay dưới vỏ. Siêu âm tim có rối loạn chức năng thất trái và thất phải [102], [127].

- **Type 5:** bệnh toàn thân như sốc nhiễm trùng gây rối loạn chức năng tim (chẩn đoán bằng NT-proBNP, troponin) và rối loạn chức năng thận (chẩn đoán bằng Creatinin, Cystatin C, NGAL theo tiêu chuẩn KDIGO, AKIN, RIFLE [102], [127].

1.1.4. Phân loại hội chứng tim thận type 1

Trong hội chứng tim thận, thì hội chứng tim thận type 1 thường gặp nhất, nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ type 1 thay đổi từ 25% đến 33% tuỳ theo nghiên cứu [102], [103]. Theo tác giả F. Fabbian và cộng sự đây là typechiếm tỷ lệ cao nhất với tỷ lệ lên tới 48,2% [42]. Trong hội chứng tim thận type 1, tác giả Ronco và cộng sự [103] lại chia làm 4 phân type là:

- Phân type 1: Tổn thương tim mới dẫn đến tổn thương thận mới,
- Phân type 2: Tổn thương tim mới dẫn đến tổn thương thận cấp trên nền mạn,

- Phân type 3: Suy tim mất bù cấp dẫn đến tổn thương thận cấp,

- Phân type 4: Suy tim mất bù cấp dẫn đến tổn thương thận cấp trên nền mạn.

1.1.5. Cơ chế bệnh sinh hội chứng tim thận type 1

Theo tác giả Prins và cộng sự có 3 cơ chế chính trong bệnh sinh hội chứng tim thận type 1 [68]:

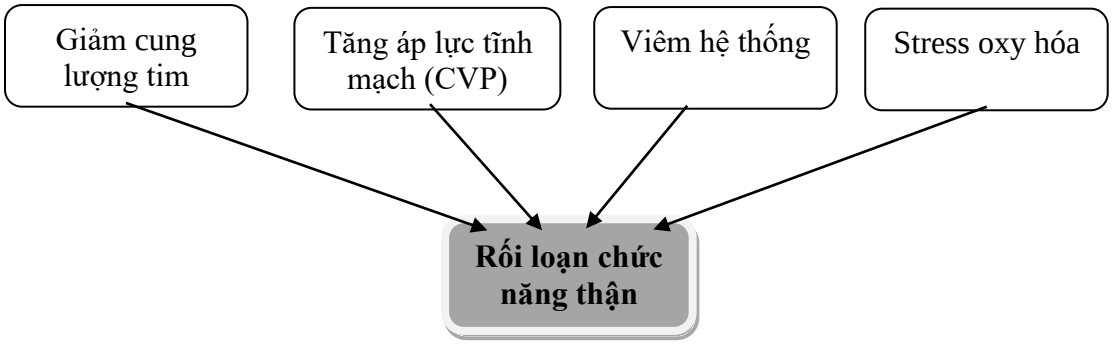
- **Thuyết huyết động học**

Giả thuyết đầu tiên về rối loạn chức năng thận trong suy tim mất bù cấp tập trung vào huyết động học: giảm cung lượng tim làm giảm tưới máu thận. Tuy nhiên, thăm dò huyết động xâm lấn từ bệnh nhân suy tim mất bù cấp cho thấy áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP) thực sự là yếu tố dự báo hội chứng tim thận type 1 tốt hơn so với cung lượng tim. Trong một công trình nghiên cứu tiến hành tại Cleveland Clinic, thăm dò huyết động học của 145 bệnh nhân nhập viện vì suy tim mất bù cấp, ghi nhận chỉ số tim CI (cardiac index) ở bệnh nhân hội chứng tim thận type 1 lớn hơn so với bệnh nhân không rối loạn chức năng thận (2,0 ± 0,8 L/phút/m^2 so với 1,8 ± 0,4 L/phút/m^2; p = 0,008). Tuy nhiên, CVP cao hơn ở nhóm hội chứng tim thận type 1 (18 ± 7 mmHg so với 12 ± 6 mmHg; p = 0,001), nguy cơ hội chứng tim thận type 1 tăng khi CVP tăng. Trong đó 75% bệnh nhân có CVP > 24 mmHg diễn tiến suy thận. Trong công trình nghiên cứu hồi cứu Đánh giá Suy tim và hiệu quả của ống thông động mạch phổi "Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Arterial Catheter Effectiveness" (ESCAPE), kết quả ghi nhận chỉ có CVP tương quan với creatinin. Tuy nhiên, không có biện pháp xâm lấn nào dự đoán tình trạng suy giảm chức năng thận trong thời gian nằm viện. Một thử nghiệm sử dụng thận chó bị cô lập ghi nhận: tăng CVP làm giảm lượng nước tiểu, mối quan hệ này phụ thuộc vào huyết áp động mạch: khi huyết áp động mạch giảm, sự gia tăng CVP ít làm giảm lượng nước tiểu. Tóm lại, từ những dữ liệu trên cho thấy CVP tăng đóng một vai trò quan trọng trong hội chứng tim thận type 1, nhưng thuyết huyết động học không thể giải thích đầy đủ sinh lý bệnh hội chứng tim thận type 1 [68].

- Hiện tượng viêm

Giả thuyết về huyết động học không thể giải thích đầy đủ sinh lý bệnh hội chứng tim thận type 1 dẫn đến việc đi tìm một giả thuyết để đạt được sự hiểu biết rõ hơn về sinh lý bệnh của hội chứng tim thận type 1. Vai trò bệnh lý của viêm trong hội chứng tim thận type 1 đã thu hút sự chú ý trong các bài báo gần đây. Đầu tiên người ta ghi nhận nồng độ TNF-α và IL-6 trong huyết thanh tăng ở những bệnh nhân hội chứng tim thận type 1 khi so sánh với nhóm chứng khỏe mạnh. Virzi và cộng sự đã chỉ ra rằng giá trị trung bình của IL-6 cao gấp 5 lần ở bệnh nhân hội chứng tim thận type 1 so với những bệnh nhân suy tim mất bù cấp không có rối loạn chức năng thận. Những hậu quả của cytokine huyết thanh tăng đã được chứng minh khi ủ một dòng tế bào đơn nhân với huyết thanh của bệnh nhân hội chứng tim thận type 1 gây ra 81% chết tế bào theo chương trình so với chỉ 11% khi ủ với huyết thanh chứng. Có thể là cytokine gây ra chết tế bào theo chương trình xảy ra ở các tế bào khác trong các cơ quan khác nhau ở bệnh nhân hội chứng tim thận type 1, dẫn đến rối loạn chức năng tim và thận. Cuối cùng, phân tích hội chứng tim thận type 1 trên mô hình chuột cho thấy thâm nhiễm đại thực bào vào thận và tăng số lượng bạch cầu đơn nhân trong máu ngoại biên. Việc sử dụng clodronat tiêu thể làm giảm tế bào bạch cầu đơn nhân/đại thực bào ngăn ngừa rối loạn chức năng thận mạn tính. Tóm lại, từ những dữ liệu này cho thấy viêm góp phần trong sinh lý bệnh hội chứng tim thận type 1, nhưng cần có nhiều dữ liệu thực nghiệm hơn để xác định mối quan hệ nhân quả [68].

- Stress oxy hóa

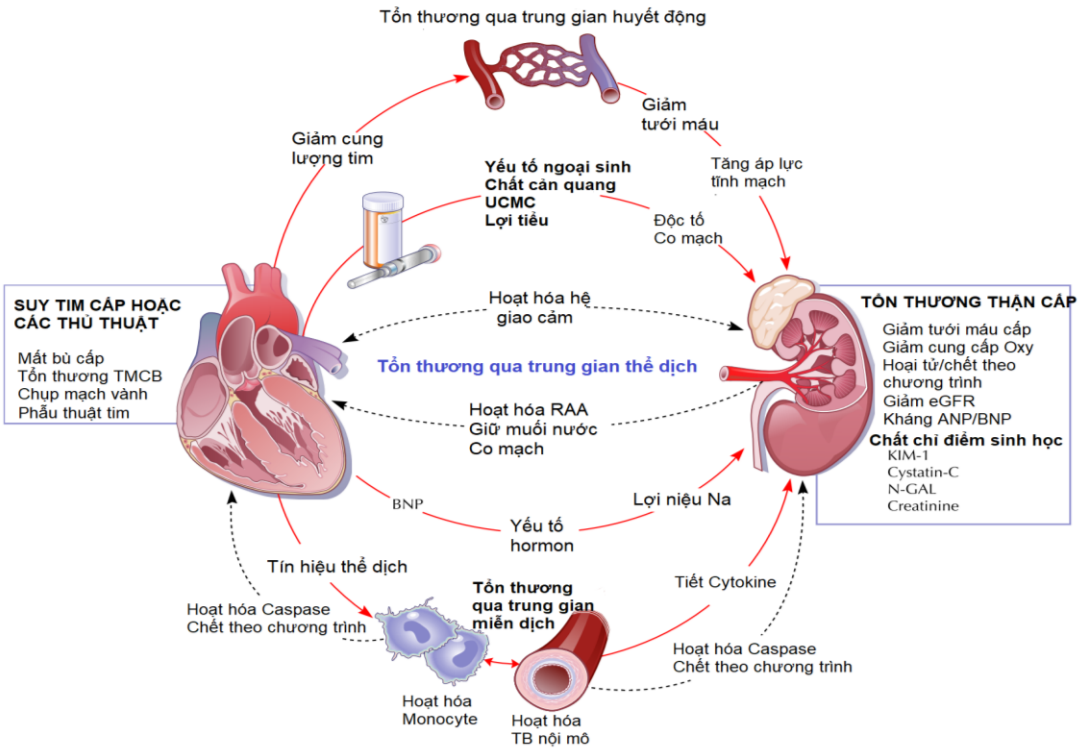


Hình 1.1. Cơ chế rối loạn chức năng thận

Nguồn: Prins et al, J Clin Outcomes Manag, 2015 [68]

Gần đây, stress oxy hóa được đề nghị trong bệnh sinh hội chứng tim thận type 1. Virzi và cộng sự đã định lượng nồng độ các chỉ điểm stress oxy hóa trong huyết thanh bệnh nhân suy tim mất bù cấp có và không có hội chứng tim thận type 1. Các chỉ điểm stress oxy hóa bao gồm: myeloperoxidase, oxit nitric, đồng/kẽm superoxide dismutase và peroxidase nội sinh đều cao hơn đáng kể ở bệnh nhân có hội chứng tim thận type 1. Tuy nhiên, các mô chịu trách nhiệm tạo ra các chỉ điểm này và hậu quả vẫn chưa được làm sáng tỏ đầy đủ [68]. Cơ chế bệnh sinh được đề nghị theo Hình 1.1.

Trong khi đó theo tác giả Ronco và cộng sự những yếu tố ngoài cơ chế huyết động học là giảm cung lượng tim gây giảm tưới máu thận còn có các yếu tố sau cũng đóng vai trò trong tổn thương thận cấp ở bệnh nhân suy tim mất bù cấp là: sung huyết tĩnh mạch, rối loạn chức năng hệ thần kinh giao cảm, thiếu máu, hoạt hóa hệ Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAA), sự gián đoạn trục hạ đồi-tuyến yên, sự thay đổi trong tín hiệu tế bào và miễn dịch [103]. Cơ chế bệnh sinh hội chứng tim thận type 1 được sơ đồ hóa theo Hình 1.2.



Hình 1.2. Cơ chế bệnh sinh hội chứng tim thận type 1

Nguồn: Ronco, J Am Coll Cardiol, 2008 [104]

1.1.6. Các chất chỉ điểm sinh học trong hội chứng tim thận type 1

Các chất chỉ điểm sinh học có giá trị chẩn đoán thậm chí trong trường hợp chức năng thận giảm nhẹ và được dùng để chẩn đoán sớm CRS1. CRS1 được định nghĩa tùy theo các nghiên cứu là sự gia tăng nồng độ creatinin huyết thanh so với giá trị ở thời điểm nhập viện với giá trị tuyệt đối tăng ≥ 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) hoặc ≥ 44 µmol/l hoặc với giá trị tương đối tăng ≥ 25% hoặc 50% [63],[92]. Trong vài thập kỷ gần đây, các thang điểm đánh giá nguy cơ của tổn thương thận cấp ở những bệnh nhân suy tim cấp, nhồi máu cơ tim cấp, phẫu thuật tim mạch hoặc chụp mạch vành đã được công bố. Áp dụng các thang điểm này trong thực hành lâm sàng mang lại nhiều lợi ích trong phòng ngừa CRS1. Thang điểm Forman và Mehran được sử dụng rộng rãi trên thế giới. Các thang điểm này có giá trị trong việc tiên đoán tổn thương thận cấp ở những bệnh nhân suy tim mất bù cấp và ở những bệnh nhân có chụp mạch vành [30]. Các yếu tố nguy cơ bao gồm: tuổi, nồng độ creatinin, huyết áp tâm thu, độ lọc cầu thận, đái tháo đường, sử dụng thuốc lợi tiểu Furosemide và nhiều yếu tố khác [47].

Creatinin huyết thanh, độ lọc cầu thận ước tính, nồng độ Na trong nước tiểu, phân suất thải ure, và độ thẩm thấu của nước tiểu được dùng như là một chỉ số xét nghiệm tiêu chuẩn trong thực hành lâm sàng đánh giá chức năng thận. Kết hợp với các chỉ số đã được đề cập, đối với việc chẩn đoán sớm tổn thương thận cấp trong những năm gần đây, một vài chất chỉ điểm sinh học mới đã được áp dụng như KIM-1, L-FABP, IL-18, NGAL và Cystatin C. Một số lớn các nghiên cứu khảo sát vai trò của các chất chỉ điểm sinh học trong tiên đoán CRS1 ở những bệnh nhân suy tim mất bù cấp (Bảng 1.1). Trong nghiên cứu của Flister và cộng sự đã tìm thấy mức tăng NT-proBNP nền như là một yếu tố tiên đoán tổn thương thận cấp [92].

Creatinin huyết thanh

Là chất chỉ điểm tiêu chuẩn của chức năng thận, mức creatinin huyết thanh và độ lọc cầu thận đóng vai trò sống còn cho việc xác định một cách hiệu quả bệnh thận và tiên lượng cho bệnh nhân bệnh thận. Cả suy tim và bệnh thận đóng vai trò quan trọng trong sự tiến triển của nhau và đưa đến tỷ suất hiện mắc cũng như tử suất ở bệnh nhân suy tim và bệnh thận. Do đó, creatinin được sử dụng để xác định

tử suất hiện mắc đang tăng của bệnh thận ở bệnh nhân suy tim cũng như sự gia tăng tử suất ở bệnh nhân suy tim hoặc bệnh thận [113].

Bảng 1.1. Các chất chỉ điểm sinh học trong tổn thương thận cấp [29]

Chất chỉ điểm chức năng thận	Enzyme ống thận	Protein điều chỉnh tăng
Creatinin Cystatin C Microalbumin	N-acetyl-β-glucosaminidase (NAG) Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2)	KIM-1 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) IL-18 FABP

Microalbumin (Albumin niệu vi thể)

Albumin niệu vi thể có liên quan không chỉ với suy tim và sự tiến triển của bệnh thận mạn mà còn tỷ lệ tái nhập viện và tử suất ở dân số chung. Albumin niệu vi thể giúp tiên lượng cũng như phân loại nguy cơ ở bệnh nhân suy tim, độc lập với độ lọc cầu thận và các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống. Tuy nhiên, cơ chế liên hệ giữa albumin niệu với suy tim hiện nay vẫn chưa rõ. Albumin niệu vi thể phản ánh huyết động và tương tác thần kinh thể dịch của ống thận và cầu thận với cơ tim, mạch máu và chỉ ra các tổn thương lan rộng của mạch máu gây ra bởi các yếu tố nguy cơ tim mạch như đề kháng insulin, huyết áp, glucose, lipid máu, viêm, và bất thường đông máu. Albumin niệu vi thể là chất chỉ điểm sinh học của chức năng nội mạc, tính thấm mạch máu, độ cứng của động mạch, và sự ổn định huyết động của dân số chung. Ức chế men chuyển cũng như chẹn thụ thể angiotensin làm giảm các biến cố tim mạch và tử vong và trì hoãn sự phá hủy chức năng thận bằng giảm albumin niệu ở dân số chung [113].

N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG)

Là enzyme lysosomal của tế bào biểu mô ống thận gần. NAG không bị lọc bởi thận do có trọng lượng phân tử lớn. Những bệnh nhân tổn thương thận cấp, bệnh thận mạn, hoặc suy tim có nồng độ NAG tăng và NAG là chất chỉ điểm sinh học giúp xác định rối loạn chức năng tim và thận trong dân số chung và những bệnh

nhân nhiễm trùng đường niệu. NAG giúp tiên lượng ở những bệnh nhân tổn thương thận cấp, bệnh thận mạn hoặc suy tim [113].

NAG có trọng lượng phân tử là 130 kDa, phóng thích vào ống thận khi có tình trạng tổn thương ống thận gần [53]. Các nghiên cứu về NAG cho các kết quả trái chiều nhau. Nghiên cứu của Han và cộng sự ghi nhận NAG với diện tích dưới đường cong AUC= 0,97 có thể phân biệt tổn thương thận cấp ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân nhiễm trùng niệu. Tuy nhiên, NAG ở bệnh nhân phẫu thuật tim với giá trị là AUC= 0,69 ở thời điểm 12 giờ và AUC= 0,7 ở thời điểm 24 giờ sau phẫu thuật bắc cầu mạch vành [53]. Trong một nghiên cứu khác về phẫu thuật tim, nồng độ NAG trong đánh giá tổn thương thận cấp chỉ có ý nghĩa vào thời điểm 48 giờ và chỉ đạt AUC= 0,62 vào giờ thứ 2 [75]. Ngược lại, ở những bệnh nhân bệnh thận mạn, NAG là một chất chỉ điểm mạnh cho tình trạng tổn thương ống thận. Trong nghiên cứu GISSI-HF gồm 2130 bệnh nhân suy tim mạn ghi nhận khi NAG, KIM-1 và NGAL tăng trên ngưỡng bình thường thì mỗi chất liên quan độc lập với tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim. NAG có HR có hiệu chỉnh với giá trị lớn nhất (HR: 1,22; KTC 95%: 1,10–1,36; p < 0,001) so với KIM-1 (HR: 1,13; KTC 95%: 1,02–1,24; p= 0,018) và NGAL (HR: 1,10; KTC 95%: 1,00–1,20; p= 0,042). HR lớn nhất khi phối hợp NAG, tỷ số creatinin/albumin niệu và độ lọc cầu thận với HR 3,0 (KTC 95%: 2,29–3,95; p < 0,001) [34]. Bước đầu cho thấy NAG là một chất chỉ điểm đầy tiềm năng nhưng cần thêm các nghiên cứu nhằm đánh giá và xác định khả năng của chất này trong tổn thương thận.

IL-18 (Interleukin -18)

Được sản xuất bởi tế bào lympho T và tế bào diệt tự nhiên nhằm sản xuất ra các interferon trong phản ứng độc tế bào. IL-18 là chất chỉ điểm sinh học giúp chẩn đoán và tiên lượng những bệnh nhân tổn thương thận cấp. IL-18 đặc hiệu cho tổn thương thiếu máu thận hơn là các dạng tổn thương thận cấp khác. IL-18 không chỉ tăng và có giá trị tiên lượng mà còn tương quan với độ cứng của động mạch và các tổn thương ở bệnh nhân bệnh thận mạn. IL-18 là chất chỉ điểm sinh học cho tổn thương mạch máu và làm nặng hơn thiếu máu cơ tim thông qua quá trình viêm và hoại tử tế bào. IL-18 tăng ở bệnh nhân suy tim và tăng cao hơn khi suy tim tiến triển

nặng. IL-18 có tương quan với tăng tỷ lệ tử vong và giảm phân suất tống máu thất trái ở bệnh nhân suy tim. IL-18 giúp tiên lượng các nguy cơ tim mạch trong dân số chung [113].

IL-18 có trọng lượng phân tử 18 kDa, trong nước tiểu có nguồn gốc từ tế bào biểu mô ống lượn gần có tác dụng điều hòa hoại tử ống thận. Đối với tổn thương thận cấp, IL-18 tăng trong 2 giờ và tiếp tục duy trì mức tăng trong 24 giờ. Khi được dùng để phát hiện tổn thương thận cấp, IL-18 có độ nhạy 81% vào giờ thứ 2 sau khi nhập đơn vị hồi sức tích cực [117]. Hơn nữa IL-18 tăng cùng lúc với NGAL và tiếp tục tăng sau khi NGAL bắt đầu giảm. AUC của IL-18 thay đổi từ 0,54-0,9. IL-18 có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu kém với tổn thương thận cấp, có tương quan yếu với thời gian và độ nặng của tổn thương thận cấp. Ngoài ra, IL-18 niệu tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân tổn thương thận cấp trước 24-48 giờ creatinin tăng nhưng AUC chỉ là 0,73 vào 24 giờ và 0,65 vào 48 giờ [97].

Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2)

Là thành viên của họ gen TIMP, các protein được mã hóa từ họ gen này chủ yếu là các chất ức chế tự nhiên của chất nền metalloproteinase. Ngoài tác dụng ức chế lên metalloproteinase, TIMP-2 còn ức chế trực tiếp sự tăng sinh của tế bào nội mô và nhờ vậy nên có vai trò ưu thế hơn các TIMP khác. Kết quả là, TIMP-2 ức chế sự tăng sinh của các tế bào yên lặng đáp ứng với các yếu tố tăng sinh mạch và ức chế hoạt tính của protease, đưa đến tái cấu trúc chất nền ngoại bào trong những mô này, do đó đóng vai trò quan trọng trong hằng định nội mô. TIMP-2 có thể hoạt động như chất ức chế và hoạt hóa metalloproteinase [16].

Troponin

Là một thành phần của hệ thống co bóp của tim, troponin T và troponin I là những troponin đặc hiệu của cơ tim khi bị tổn thương hoặc nhồi máu. Troponin T và I có mối tương quan với sự tái cấu trúc thất sau suy tim và gia tăng khi suy tim tiến triển và tăng nguy cơ tử vong. Sự bất thường của huyết động (quá tải hoặc phì đại thất) và hoạt hóa hệ thống thần kinh thể dịch (như hệ Renin-Angiotensin-Aldosteron và hệ thống thần kinh giao cảm) đưa đến hoại tử cơ tim và chết theo chương trình của tế bào cơ tim cũng như sự gia tăng nồng độ của troponin I và T ở

bệnh nhân suy tim. Troponin I và T tiên lượng giúp phân tầng nguy cơ ở bệnh nhân suy tim. Những bệnh nhân bệnh thận mạn làm tăng Troponin I và T do giảm thải của thận. Troponin I và T tiên đoán tử suất chung và liên quan đến tim mạch ở những bệnh nhân bệnh thận mạn nhẹ đến trung bình hoặc bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Sự tăng troponin I và T có liên quan đến tổn thương cơ tim, phì đại thất và suy tim cũng như bệnh thận mạn, càng có nhiều bệnh nhân có nồng độ troponin I và T cao do việc sử dụng xét nghiệm có độ nhạy cao trong dân số chung. Bất kể việc sử dụng các xét nghiệm có độ nhạy cao hay không, nồng độ troponin I và T giúp tiên đoán tỷ lệ nhập viện cũng như tử suất ở dân số chung [113].

BNP (Brain Natriuretic Peptide), NT-proBNP (N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide)

Đây là chất được giải phóng từ tế bào cơ tim và có tác dụng lợi tiểu, thải natri, giãn mạch, và các vai trò bảo vệ cơ tim khác. Những bệnh nhân suy tim có sự hoạt hóa quá mức hệ Renin-Angiotensin-Aldosterone và hệ thống thần kinh giao cảm và giải phóng bù trừ BNP do quá tải thể tích và áp lực thất. Hai chất chỉ điểm sinh học được ưu tiên ở bệnh nhân suy tim là BNP và NT-proBNP có tương quan với triệu chứng suy tim phân loại theo NYHA, chức năng tim (LVEF phân suất tống máu thất trái), áp lực thất trái, và sự dày thành thất. BNP và NT-proBNP tăng ở những bệnh nhân suy tim giúp đánh giá tiên lượng và phân tầng nguy cơ cho những bệnh nhân này. BNP và NT-proBNP có khả năng ưu thế hơn trong tiên lượng khi được so sánh với các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống bao gồm tuổi, NYHA, giãn thất, và rối loạn chức năng thận cũng như các chất chỉ điểm thần kinh thể dịch bao gồm norepinephrine, renin, angiotensin, aldosterone và endothelin. BNP và NT-proBNP giúp đánh giá độ nặng và tiên lượng ở những bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương. Hơn nữa, các xét nghiệm BNP và NT-proBNP có thể cung cấp nhiều thông tin hơn về phân tầng nguy cơ bệnh nhân. BNP và NT-proBNP giúp tiên đoán các biến cố tim mạch trong dân số. BNP được xem xét trong hướng dẫn điều trị và đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên nồng độ BNP có thể do làm giảm tử suất chung ở bệnh nhân suy tim. Tuy nhiên lợi ích của điều trị dựa trên nồng độ BNP có bằng chứng tương đối thấp và không được xem như là một công cụ chuẩn. Các mô hình

trong tương lai dựa trên nồng độ BNP và NT-proBNP có thể mang lại lợi ích về chẩn đoán và điều trị ở những bệnh nhân suy tim. Những bệnh nhân rối loạn chức năng thận sẽ giảm tiết BNP và NT-proBNP từ thận. BNP và NT-proBNP có mối tương quan với chức năng thận và tiên đoán nguy cơ tử vong do tim mạch hoặc do các nguyên nhân khác, độc lập với bệnh tim mạch và độ nặng. NT-proBNP nhạy với chức năng thận hơn BNP. Ảnh hưởng tương đối của tim và thận lên BNP và NT-proBNP vẫn còn chưa rõ ở những bệnh nhân hội chứng tim thận [113]. Ở những bệnh nhân có biểu hiện khó thở, việc đo BNP hoặc NT-proBNP rất hữu ích để hỗ trợ chẩn đoán hoặc loại trừ suy tim [126]. Trong 1 nghiên cứu trên 563 bệnh nhân nhập viện vì suy tim, nồng độ BNP và NT-proBNP lúc xuất viện là yếu tố tiên đoán mạnh tử vong do mọi nguyên nhân và tỉ lệ tái nhập viện vì suy tim [76].

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)

NGAL được sản xuất bởi bạch cầu hạt trung tính do phản ứng viêm. NGAL tăng bởi tổn thương thận cấp gây ra do thiếu máu và độc chất. NGAL giúp xác định bệnh nhân tổn thương thận cấp và đóng vai trò như chất chỉ điểm cho tổn thương thận cấp. NGAL cũng là chất chỉ điểm cho bệnh thận mạn và ghép thận, có tương quan với chức năng thận tồn lưu ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo. NGAL tiên đoán sự suy giảm chức năng thận, tương quan với phản ứng viêm, và điều hòa tái cấu trúc thất ở bệnh nhân suy tim cấp. NGAL được sản xuất bởi tổn thương thận và phản ứng viêm, đóng vai trò như chất chỉ điểm sinh học cùng với phân độ suy tim NYHA để tiên đoán tử suất ở bệnh nhân suy tim mạn [113]. Xác định nồng độ NGAL niệu tại thời điểm chẩn đoán tổn thương thận cấp, ngoài việc cải thiện chẩn đoán, có thể giúp lựa chọn sớm những bệnh nhân cần theo dõi chặt chẽ trong quá trình nhập viện và sau khi nằm viện, để ngăn ngừa tiến triển bệnh thận mạn, điều trị thay thế thận và tử vong ở những bệnh nhân sống sót sau tổn thương thận cấp [78].

Cystatin C

Là chất ức chế cysteine protease, cystatin C ban đầu được sản xuất bởi các tế bào có nhân, hoàn toàn được lọc và được hấp thu bởi thận. Cystatin C không bị ảnh hưởng bởi tuổi, giới tính, khối lượng cơ và đóng vai trò là chất chỉ điểm sinh học tốt hơn creatinin cho tổn thương thận cấp, bệnh thận mạn, điều trị thay thế thận.

Cystatin C tăng gợi ý sự hiện diện của rối loạn chức năng thận ở những bệnh nhân không bị bệnh thận mạn dựa trên độ lọc cầu thận và albumin niệu vi thể. Cystatin C không chỉ liên quan đến diễn tiến của suy tim mà còn các biến cố tim mạch và tử vong, độc lập với chức năng thận ở bệnh nhân suy tim. Cystatin C có tương quan với cấu trúc và chức năng tim cùng với NT-proBNP ở bệnh nhân suy tim, và là chất chỉ điểm sinh học cho phì đại thất ở bệnh nhân tăng huyết áp.

Cystatin C có trọng lượng phân tử là 13 kDa, ngược với NGAL, đây là một chất chỉ điểm phản ánh sự phá hủy tế bào. Trong một nghiên cứu gồm 85 bệnh nhân nằm ở khoa hồi sức tích cực có nồng độ creatinin nền bình thường, cystatin C có thể đánh giá tổn thương thận cấp trước 1-2 ngày so với creatinin với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 82% và 95% [54]. Ngoài ra, cùng nghiên cứu cho thấy AUC= 0,76 trong tiên đoán độ nặng của tổn thương thận cấp, gợi ý rằng cystatin C có giá trị trong đánh giá mức độ tổn thương thận cũng như phát hiện sớm tổn thương thận so với creatinin. Trong một nghiên cứu khác gồm 480 bệnh nhân suy tim cấp, cystatin C trên mức trung vị 1,3 mg/dl có tỷ số rủi ro HR 3,2 (KTC 95%: 2,0–5,3; $p < 0,0001$) đối với tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng [70]. Nồng độ Cystatin C ở tam phân vị đi kèm với nồng độ NT-proBNP cho thấy khả năng tiên lượng tử vong cao. Trong một nghiên cứu khác, gồm 292 bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp suy tim mạn, cystatin C được đo lúc nhập viện và sau 48 giờ, cho thấy sự gia tăng cystatin C > 0,3 mg/dl có tương quan với thời gian nằm viện kéo dài và tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân, đây cũng là yếu tố tiên đoán tử vong trong 90 ngày [71]. Tuy nhiên, trong một phân tích gồm 1621 bệnh nhân trung niên, không có bệnh mạch vành và bệnh thận, kết quả phân tích cho thấy cystatin C không phải là yếu tố ước đoán độ lọc cầu thận tốt hơn so với creatinin [41]. Ngược lại, trong nghiên cứu của Simon Correa và cộng sự, từ nghiên cứu SOLID-TIMI 52 (Stabilization of Plaques Using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52) khảo sát những bệnh nhân trong 30 ngày nhồi máu cơ tim cấp được điều trị với darapladib hoặc giả dược. Mối tương quan giữa Cystatin C và nguy cơ dài hạn (thời gian theo dõi trung vị 2,5 năm) được đánh giá ở 4965 bệnh nhân đã được hiệu chỉnh các yếu tố lâm sàng và các chất chỉ điểm sinh học khác (như độ lọc cầu thận ước

tính, troponin I độ nhạy cao, BNP, và yếu tố 23 phát triển nguyên bào sợi). Các kết cục lâm sàng là tử vong do tim mạch hoặc nhập viện vì suy tim. Cystatin C có mối tương quan mạnh với creatinin (r = 0,6), và độ lọc cầu thận ước tính (r = -0,68), có mối tương quan trung bình với yếu tố 23 phát triển nguyên bào sợi (r= 0,39), và có mối tương quan yếu với BNP (r= 0,28) và troponin I độ nhạy cao (r= 0,06) (tất cả có p < 0,0001). Qua kết quả phân tích đa biến, sự gia tăng nồng độ cystatin C làm tăng 28% HR liên quan đến tử vong do tim mạch hoặc nhập viện vì suy tim ([HR] 1,28, KTC 95% 1,12-1,46, p < 0,001). Cystatin C cũng làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ (HR 1,15, KTC 95% 1,04-1,28, p < 0,01), gồm nhồi máu cơ tim (HR 1,17, KTC 95% 1,02-1,33, p= 0,02). Qua nghiên cứu cho thấy sự gia tăng cystatin C làm gia tăng các kết cục xấu ở những bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp [31]. Từ những kết quả nghiên cứu trên, cho thấy cần nhiều nghiên cứu được tiến hành hơn nhằm xác định rõ vai trò của cystatin C trong chẩn đoán và tiên lượng tổn thương thận cấp.

KIM-1 (Kidney Injury Molecule -1)

Là một protein xuyên màng của các tế bào biểu mô ống lượn gần, KIM-1 tăng khi các tế bào này bị tổn thương do thiếu máu hoặc độc chất. KIM-1 đóng vai trò là yếu tố bảo vệ (ngăn ngừa tắc ống thận, ức chế phản ứng viêm) ở giai đoạn sớm của tổn thương thận và vai trò là yếu tố có hại (thúc đẩy tăng sản biểu mô, tăng xơ hóa mô kẽ) ở giai đoạn trễ. KIM-1 là chất chỉ điểm cho tổn thương thận, nhằm đánh giá mức độ cũng như hiệu quả điều trị. KIM-1 xác định bệnh nhân tổn thương thận cấp hoặc bệnh thận mạn sớm hơn có ý nghĩa so với creatinin, và giúp tiên lượng ở bệnh nhân tổn thương thận cấp hoặc bệnh thận mạn. Hơn nữa, KIM-1 giúp xác định sự tiến triển của bệnh nhân tổn thương thận cấp hoặc bệnh thận mạn kèm suy tim. KIM-1 tăng ở bệnh nhân suy tim và có tương quan với sự tiến triển của suy tim. KIM-1 đi kèm với tăng suy tim, các biến cố tim mạch, và tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn [113].

Trong một nghiên cứu cắt ngang trên 44 bệnh nhân bệnh thận cấp và mạn, nồng độ KIM-1 cao hơn có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân tổn thương thận cấp so với nhóm chứng hoặc những bệnh nhân nhiễm trùng niệu với AUC= 0,9 [53]. Ở những

bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu mạch vành, KIM-1 tương tự trong dự báo tổn thương thận cấp với AUC= 0,78. Damman và cộng sự trong nghiên cứu gần đây về việc ngưng và sử dụng lại lợi tiểu ở những bệnh nhân suy tim mạn, KIM-1 tốt hơn các chất chỉ điểm khác như NGAL, NAG. KIM-1 tăng sớm có ý nghĩa khoảng 8 giờ sau khi ngưng lợi tiểu, duy trì mức tăng 72 giờ sau đó và trở về bình thường sớm 4 giờ sau khi lợi tiểu được sử dụng lại [35]. Qua nghiên cứu này, cho thấy KIM-1 giúp phản ánh tổn thương ống thận dưới lâm sàng mà các chất chỉ điểm truyền thống không đánh giá được. Tuy nhiên, KIM-1 vẫn cần những nghiên cứu lâm sàng lớn hơn để chứng minh khả năng của KIM-1 trong tương lai.

LFABP (Liver Fatty Acid-Binding Protein)

LFABP là một protein có trọng lượng phân tử 15 kDa, thuộc họ protein liên kết axit béo (FABP). Đến nay, 9 gen mã hóa protein FABP đã được xác định ở bộ gen người. LFABP không chỉ được biểu hiện ở gan, mà còn ở ruột, tuyến tụy, thận, phổi và dạ dày. LFAB cũng thuộc họ lipocalin, và bao gồm một chuỗi β xếp song song chứa một túi liên kết phối tử và một đầu tận N xoắn có liên quan đến việc điều chỉnh chuyển axit béo từ màng qua tương tác tĩnh điện. Gen trình tự khởi động của LFABP cũng chứa một số yếu tố đáp ứng bao gồm sự hiện diện của yếu tố phản ứng của cơ thể tăng sinh peroxisome, yếu tố quan trọng đối với việc điều hòa FABP1. Điều trị bằng thuốc tăng cholesterol máu và thuốc tăng lipid máu (statin và fibrat) điều chỉnh tăng sự biểu hiện FABP1 trong mô gan và thận. Mặc dù thận ở loài gặm nhấm không tổng hợp một lượng đáng kể LFABP, nhưng nghiên cứu gần đây cho thấy rằng LFABP ở điều kiện bình thường nằm trong ngăn chứa lysosome của ống lượn gần, và cũng có thể được tái hấp thu từ dịch lọc cầu thận thông qua megalin, một đa liên kết và thụ thể nội bào ống lượn gần. Mặt khác, lượng LFABP có trong thận người cao hơn đáng kể so với lượng LFABP có trong thận chuột, và sự biểu hiện của nó chỉ giới hạn ở các ống lượn gần và ống góp. Trong các nghiên cứu gần đây, việc tạo ra chuột chuyển gen nhiễm sắc thể LFABP ở người, cũng như phát triển phương pháp ELISA để đo LFABP ở người, đã được phát triển để xác định vị trí và vai trò của protein người trong các mô hình khác nhau của tổn thương thận cấp. LFABP của thận người được biểu hiện ở ống lượn gần. Trong các nghiên

cứu lâm sàng, LFABP trong nước tiểu được đánh giá ở 40 bệnh nhi trước và sau phẫu thuật bắc cầu tim phổi. Nồng độ LFABP trong nước tiểu tăng cao 4 giờ sau phẫu thuật là nguy cơ độc lập tổn thương thận cấp sau phẫu thuật tim, và là một dấu ấn sinh học sớm nhạy và dự đoán tổn thương thận cấp sau phẫu thuật tim. Các nghiên cứu tiếp theo đã xác nhận quan sát ban đầu này ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật tim cũng như bệnh nhân nhập viện ICU với nhiễm trùng huyết. LFABP đã được phê duyệt như một xét nghiệm chẩn đoán tổn thương thận cấp ở Nhật [29].

1.1.7. Điều trị hội chứng tim thận type 1

- Thuốc lợi tiểu

Thuốc lợi tiểu quai là phương pháp điều trị chính làm giảm sung huyết trên bệnh nhân hội chứng tim thận type 1. Cho đến nay, không có thử nghiệm lâm sàng nào so sánh các thuốc lợi tiểu (furosemide, bumetanide, torsemide hoặc acid ethacrynic) với nhau, do đó không có sự lựa chọn rõ ràng về lợi tiểu quai nào là tốt nhất. Tuy nhiên, về liều lượng sử dụng được nghiên cứu trong thử nghiệm DOSE: DOSE Optimization Strategies Evaluation "Đánh giá chiến lược tối ưu hóa liều lượng". Trong thử nghiệm này, 308 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo thiết kế 1: 1: 1: 1, trong đó bệnh nhân được chọn vào nhóm sử dụng lợi tiểu liều thấp (tương đương với liều uống) hoặc liều cao (2,5 lần liều uống) hoặc điều trị tĩnh mạch ngắt quãng hoặc truyền liên tục liều thấp hoặc liều cao lợi tiểu. Kết quả nghiên cứu ghi nhận: không có sự khác biệt về khó thở, thay đổi dịch, thay đổi creatinin, thời gian nằm viện, tỷ lệ tái nhập viện và tử vong khi so sánh nhánh tiêm tĩnh mạch ngắt quãng và nhánh truyền tĩnh mạch liên tục. Tuy nhiên, nhánh sử dụng liều cao làm giảm khó thở, tăng lượng dịch mất đi, nhưng tổn thương thận cấp xuất hiện nhiều hơn so với nhánh sử dụng liều thấp [68].

- Tăng co bóp cơ tim (Inotropes)

Việc sử dụng các thuốc tăng co bóp cơ tim như Dobutamine hoặc Milrinone làm tăng cung lượng tim khi cung lượng tim thấp với mục đích làm tăng tưới máu thận trong hội chứng tim thận type 1. Hiện có ít chứng cứ khách quan về lợi ích của việc sử dụng này. Kết quả của thử nghiệm The Outcomes of a Prospective Trial of

Intravenous Milrinone for Exacerbations of a Chronic Heart Failure (OPTIME-HF) cho thấy chức năng thận không được cải thiện với điều trị bằng Milrinone [68].

- Dopamine

Sử dụng Dopamine liều thấp để kích thích thụ thể D1 và D2 làm tăng lưu lượng máu thận và tăng lọc cầu thận làm tăng lượng nước tiểu đã được nghiên cứu nhiều trong suy tim mất bù cấp. Một thử nghiệm lâm sàng nhỏ cho thấy sử dụng Dopamine liều thấp có tác dụng bảo vệ thận trong 20 bệnh nhân. Tuy nhiên, trong các thử nghiệm lớn hơn, những kết quả có lợi không thống nhất. Dopamine trong thử nghiệm suy tim cấp "The Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure" (DAD-HF I) so sánh Furosemide liều thấp và Dopamine liều thấp (5 µg/kg/phút) với Furosemide liều cao ở 60 bệnh nhân. Kết quả cho thấy: không có sự khác biệt về lượng nước tiểu, thời gian nằm viện, tỷ lệ tử vong 60 ngày hoặc tỷ lệ tái nhập viện, nhưng có sự giảm rối loạn chức năng thận thời điểm 24 giờ ở nhóm điều trị Dopamine (6,7% so với 30%). Trong khi đó, kết quả trái ngược trong thử nghiệm "Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II" trên 161 bệnh nhân suy tim mất bù cấp chia làm 3 nhóm: nhóm sử dụng Furosemide liều cao, nhóm Furosemide liều thấp và Dopamine liều thấp (5µg/kg/phút), nhóm Furosemide liều thấp đánh giá các tiêu chí: khó thở, giảm chức năng thận, thời gian nằm viện, tử vong do mọi nguyên nhân trong 60 ngày và trong một năm, nhập viện vì suy tim. Kết quả cho thấy nhóm điều trị với Dopamine không cải thiện bất kỳ kết cục nào. Cuối cùng, thử nghiệm gần đây "Renal Optimization Strategies Evaluation (ROSE)" có 360 bệnh nhân suy tim mất bù cấp được phân ngẫu nhiên sử dụng Nesiritide hoặc Dopamine so với giả dược theo thiết kế 2:1. Khi so sánh điều trị Dopamine (111 bệnh nhân) với giả dược (115 bệnh nhân), kết quả không có sự khác biệt về lượng nước tiểu, chức năng thận được xác định bằng nồng độ Cystatin C, hoặc cải thiện triệu chứng. Tuy nhiên, nhịp tim nhanh hơn ở nhóm sử dụng Dopamine. Kết luận cho đến hiện tại, không có bằng chứng mạnh mẽ ủng hộ việc sử dụng Dopamine thường quy trong hội chứng tim thận type 1 [68].

- Nesiritide

Việc sử dụng Nesiritide, một peptide Natriuretic não tái tổ hợp, cũng được nghiên cứu để làm tăng nước tiểu thông qua tác dụng lợi niệu natri của peptide. Đầu tiên là thử nghiệm lâm sàng B-TypeNatriuretic Peptide in Cardiorenal Decompensation Syndrome (BNP-CARDS) truyền Nesiritide trong 48 giờ (39 bệnh nhân) hoặc giả dược (36 bệnh nhân) ở bệnh nhân suy tim mất bù cấp và rối loạn chức năng thận (eGFR 15-60ml/phút) không làm giảm tỷ lệ suy chức năng thận (theo định nghĩa là tăng creatinin huyết thanh lên 20%). Một tiếp cận tương tự được thực hiện trong thử nghiệm lâm sàng "Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF)" thực hiện trên 7000 bệnh nhân suy tim mất bù cấp. Trong đó 3496 bệnh nhân được điều trị với Nesiritide và 3511 bệnh nhân được điều trị với giả dược trong 24 giờ và đến 7 ngày. Kết quả, điều trị với Nesiritide không làm thay đổi khó thở vào lúc 6 và 24 giờ, cải thiện chức năng thận xác định bằng sự thay đổi creatinin, hoặc làm thay đổi kết cục tổng hợp tái nhập viện hoặc tử vong trong 30 ngày. Tóm lại, Nesiritide hầu như không có tác dụng bảo vệ thận trong suy tim mất bù cấp [68].

- Đối kháng thụ thể Adenosine A1

Việc sử dụng các chất đối kháng thụ thể Adenosine để ngăn co thắt mạch thận qua trung gian Adenosin trong suy tim mất bù cấp cũng đã được nghiên cứu. Điều trị bằng Rolofylline (một chất đối kháng thụ thể Adenosine A1) dù không làm thay đổi chức năng thận nhưng có xu hướng giảm nhưng không có ý nghĩa trong việc giảm kết cục tổng hợp nhập viện trong 60 ngày do thận hoặc tim mạch hoặc tử vong. Tóm lại, việc sử dụng Rolofylline không cải thiện kết cục lâm sàng trong hội chứng tim thận type 1 [68].

- Đối kháng Vasopressin

Vai trò của chất đối kháng thụ thể Vasopressin Tolvaptan trong thử nghiệm lâm sàng TACTICS-HF (Targeting Acute Congestion With Tolvaptan in Congestive Heart Failure) [44] và SECRET-HF (Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload) [82] mặc dù không có cải thiện tình trạng khó thở nhưng có giảm thể tích và giảm cân ở bệnh nhân suy tim cấp.

- Uralitide

Uralitide một chất đồng dạng tổng hợp của Urodilatin, là một chất giãn tĩnh mạch hệ thống và tĩnh mạch thận, lợi tiểu và ức chế hệ Renin-Angiotensin-Aldosterone, được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng "Efficacy and Safety of Uralitide for the Treatment of Acute Decompensated Heart Failure - TRUE-AHF" cho kết quả việc dùng sớm Uralitide mặc dù không cải thiện kết cục tim mạch so với giả dược nhưng làm giảm sung huyết trong suy tim cấp [95].

- Serelaxin

Serelaxin một chất tái tổ hợp của chất giãn mạch Relaxin, ngoài tác dụng giãn mạch còn có thêm tác dụng chống oxy hóa, kháng viêm và điều hòa mô liên kết được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng RELAX-HF (RELAXin in Acute Heart Failure) cho kết quả giảm tình trạng khó thở, sung huyết và tử vong trong 180 ngày so với giả dược ở bệnh nhân suy tim cấp [59].

- Corticosteroids

Việc sử dụng Corticosteroids trong suy tim mất bù cấp đã gây tranh cãi vì có những mối quan ngại cho rằng Corticosteroids sẽ làm tăng ứ dịch. Tuy nhiên, Corticosteroid làm tăng đáp ứng thuốc lợi tiểu và cải thiện chức năng thận ở 13 bệnh nhân suy tim mất bù cấp không đáp ứng với chiến lược sử dụng lợi tiểu ức chế nephron tiếp nối (sequential nephron blockade). Cơ chế của Corticosteroids không được xác định, nhưng được giả thuyết là dùng Corticoides tạo thuận lợi cho các peptide lợi niệu natri hoặc giãn mạch máu thận thông qua việc kích hoạt Nitric oxide hoặc hệ thống Dopaminergic [68].

- Siêu lọc (Ultrafiltration)

Một lựa chọn điều trị khác trong hội chứng tim thận type 1 là loại bỏ muối và nước qua siêu lọc. Khi xem xét lại nghiên cứu UNLOAD và CARESS-HF, nhóm điều trị nội trong CARESS-HF chuẩn hóa và tích cực hơn và trong UNLOAD siêu lọc được thực hiện sớm hơn, điều này có thể giải thích sự khác biệt. Quá trình siêu lọc được giả định là có lợi hơn so với điều trị bằng thuốc lợi tiểu thông qua việc giảm hoạt tính của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, nhưng phân tích bệnh nhân từ nghiên cứu CARESS-HF cho thấy nồng độ renin huyết tương cao hơn và

không có sự khác biệt về nồng độ aldosterone ở bệnh nhân siêu lọc. Hai phân tích tổng hợp so sánh sử dụng siêu lọc so với điều trị nội khoa trong suy tim mất bù cấp cho thấy siêu lọc có hiệu quả hơn trong việc thải dịch so với điều trị nội khoa nhưng không cải thiện tỷ lệ tái nhập viện và tử vong. Kết quả này kết hợp với các nguy cơ về mạch máu và chảy máu do dùng thuốc chống đông đã hạn chế sử dụng siêu lọc thường quy trong hội chứng tim thận type 1 [68].

- Điều trị thay thế thận liên tục CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy)

Khi chức năng của thận giảm đến mức cần điều trị thay thế thận để loại bỏ chất thải trong hội chứng tim thận type 1, khi đó có chỉ định điều trị thay thế thận liên tục (CRRT). Có rất ít nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân hội chứng tim thận type 1 để hướng dẫn trong thực hành lâm sàng. Một nghiên cứu thực hiện tại Ai Cập, phân ngẫu nhiên 40 bệnh nhân suy tim mất bù cấp thành 2 nhóm: nhóm dùng Furosemide tĩnh mạch hoặc CRRT. Kết quả: các bệnh nhân điều trị bằng CRRT có giảm cân nhiều hơn và giảm thời gian nằm trong hồi sức tích cực, nhưng không có sự khác biệt về tỷ lệ phụ thuộc lọc máu hoặc tử vong trong 30 ngày. Kết hợp các nghiên cứu tại Cleveland Clinic và University of Alabama-Birmingham cho thấy các bệnh nhân điều trị với CRRT có tỷ lệ tử vong trong bệnh viện hoặc tỷ lệ chăm sóc giảm nhẹ là 60,8% (45/74). Rõ ràng, cần thêm nghiên cứu để cải thiện kết quả này [68].

- Lọc màng bụng trong hội chứng tim thận type 1

Lọc màng bụng ổn định huyết động hơn trong suy tim mất bù cấp có tổn thương thận cấp. Ưu điểm của Lọc màng bụng là bảo tồn được chức năng thận, ổn định huyết động, thải nhiều phân tử lớn, ít mất Natri hơn, ổn định được nồng độ của natri trong huyết tương. Hạn chế của Lọc màng bụng là nguy cơ viêm phúc mạc, rối loạn chuyển hóa (tăng lipid máu, nguy cơ sinh xơ vữa). Theo khuyến cáo của Hội Lọc Màng Bụng Quốc Tế (International Society of Peritoneal Dialysis): Lọc màng bụng là phương pháp thích hợp trong điều trị thay thế thận liên tục ở bệnh nhân tổn thương thận cấp [33], [92].

1.1.8. Phòng ngừa hội chứng tim thận type 1

Để phòng ngừa hội chứng tim thận type 1, nguyên lý cơ bản là tránh việc giảm thể tích, loại bỏ những tác nhân độc thận (thuốc kháng viêm không steroid, kháng sinh nhóm aminoglycoside); giảm tối đa chất độc thận (thuốc cản quang có Iode trong chụp và can thiệp mạch vành); giảm thời gian tuần hoàn tim phổi trong phẫu thuật tim; có thể sử dụng chất chống oxy hóa như N-acetylcysteine trong tổn thương thận do thuốc cản quang và peptide lợi niệu natri típ B như Nesiritide sau phẫu thuật tim [100]. Khi sung huyết tĩnh mạch là yếu tố chính trong suy tim cấp thì điều trị theo hướng dẫn CVP có thể phòng ngừa tổn thương thận cấp [127].

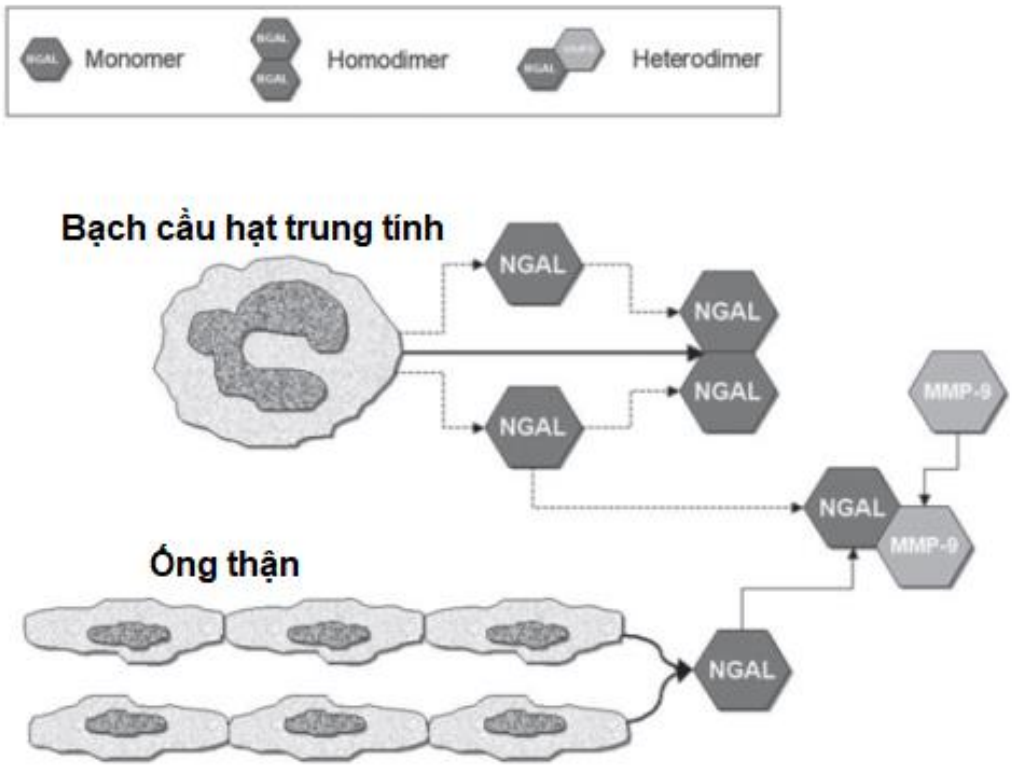
1.2. TỔNG QUAN VỀ NGAL

1.2.1. Cấu trúc phân tử NGAL

NGAL viết tắt của Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin còn gọi là Lipocalin bạch cầu trung tính, Lipocalin-2, Siderocalin, 24p3, hoặc LCN2 được khám phá đầu tiên vào năm 1989 và lần đầu tiên được tổng hợp vào năm 1993 bởi Kjeldsen và cộng sự. NGAL, thuộc họ protein lipocalin, là chuỗi polypeptid chứa 178 amino acid, gồm một cầu nối disulfur với trọng lượng 21 kDa, nhưng được glycosyl hóa nên trọng lượng phân tử thật sự là 25kDa. NGAL tồn tại ở 3 dạng: monomer trọng lượng 25kDa, homodimer có cầu nối disulfur trọng lượng 45kDa, heteromer trọng lượng 135kDa có cầu nối cộng hóa trị với chất gelatinase (MMP-9: matrix metalloproteinase-9). Dạng monomer chủ yếu từ tế bào ống thận, trong khi dạng homodimer từ bạch cầu hạt trung tính, dạng heterodimer từ tế bào ống thận (Hình 1.4). NGAL huyết tương và nước tiểu tăng 24-48 giờ trước khi creatinin tăng [62], [77]. Sự biến thiên sinh học của NGAL và tỷ số NGAL/creatinin nước tiểu là 84% và 81% tương ứng, đối với mẫu nước tiểu nồng độ NGAL tăng gấp 2 lần khẳng định tổn thương thận cấp [36]. NGAL liên quan đến điều hòa miễn dịch, viêm và tăng sinh tế bào. NGAL được tiết ra ở phổi, thận, khí quản, dạ dày, đại tràng [12].

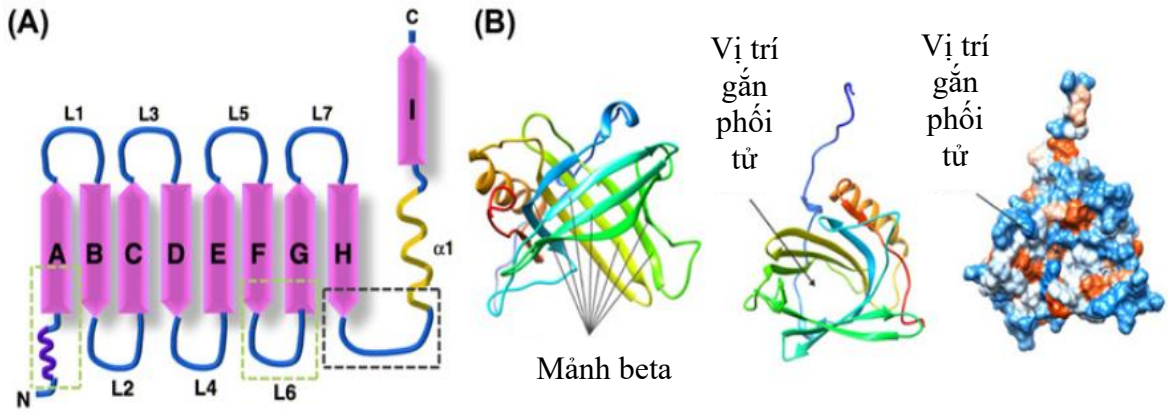
Họ lipocalin: NGAL thuộc họ Lipocalin, bao gồm các phân tử protein nhỏ đóng vai trò như chất vận chuyển chủ yếu cho các chất tan trong mỡ. Tuy nhiên còn nhiều vai trò khác của protein này được khám phá gần đây như điều hòa sự phân bào và biệt hóa tế bào, sự kết dính tế bào-tế bào, và sự sống còn của tế bào. Các

thành viên của họ lipocalin được xác định dựa trên tính tương đồng về chuỗi amino acid nhưng các thành viên này có cùng một cấu trúc 3 chiều cần thiết cho chức năng vận chuyển: gọi là nếp gấp lipocalin (lipocalin fold). Nếp gấp này gồm: chuỗi xoắn N tận 3-10 acid amin, gắn với 8 mảnh beta xếp song song ngược chiều nhau, 8 mảnh này nối chuỗi xoắn α1, sau đó chuỗi này nối với đầu C-tận của 8 mảnh beta kế tiếp. 8 mảnh beta nối với nhau bằng 7 vòng (loop) (L1-L7) như là nắp đậy tạo thành khoang dạng chiếc tách đóng vai trò như vùng gắn phối tử (ligand). Sự khác biệt giữa các chuỗi amino acid trong các thành viên của họ lipocalin có thể rất lớn đến 80%, cho phép gắn nhiều loại phối tử trong cùng một gia đình. Tuy nhiên, vùng trong hộp màu xanh dương (đường nét đứt) là vùng các thành viên trong họ lipocalin giống nhau, còn trong hộp màu đen (đường nét đứt) có thể khác nhau (Hình 1.4)[24],[29]. NGAL kích thước nhỏ, tiết ra tự nhiên và ổn định tương đối nên được dùng là chất chỉ điểm trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh liên quan đến viêm và ung thư [28].



Hình 1.3. Sản xuất NGAL ở tế bào ống thận và bạch cầu hạt trung tính

Nguồn: Lippi G., Clin Chem Lab Med, 2012 [77]



Hình 1.4. Sơ đồ nếp gấp Lipocalin (A) và cấu trúc 3 chiều của NGAL (B)

Nguồn: Buonafin M., Clinical science, 2018 [24]

1.2.2. Thụ thể của NGAL

1.2.2.1. Thụ thể 24p3

Các thụ thể của NGAL cũng là vấn đề đang được nghiên cứu. Thụ thể 24p3 là một trong hai thụ thể của NGAL. Đây là một thụ thể nội bào có ái tính mạnh với NGAL, cho phép NGALvào trong tế bào. Thụ thể này tham gia vào quá trình cân bằng sắt bởi cho phép NGAL vào tế bào, qua đó điều hòa nồng độ sắt bên trong tế bào. Biểu hiện của thụ thể này được thấy ở nhiều mô khác nhau và tim [37]. Dưới tình trạng viêm, thụ thể 24p3 được biểu hiện ở toàn bộ cơ tim, Hơn nữa, thụ thể 24p3 còn biểu hiện ở các tế bào ống lượn xa và có liên quan đến quá trình nội bào hóa albumin và hoạt hóa con đường tín hiệu tiền viêm cũng như tiền sợi hóa của NF-κB và TGF-β [39]. Thụ thể 24p3 biểu hiện gia tăng ở bề mặt của bạch cầu đa nhân ở bệnh nhân bệnh vẩy nến. Cuối cùng, anti-24p3R siRNA được sử dụng để nhấn mạnh vai trò của thụ thể này trong hoạt hóa bạch cầu đa nhân bởi NGAL trong mẫu cấy [69]. Ngoài ra thụ thể NGAL/lipocalin-2/24p3 (24p3R) là trung gian giúp albumin vào trong tế bào ống góp thận và hậu quả về các tín hiệu tiền viêm và tiền xơ [40].

1.2.2.2. Thụ thể Megalin

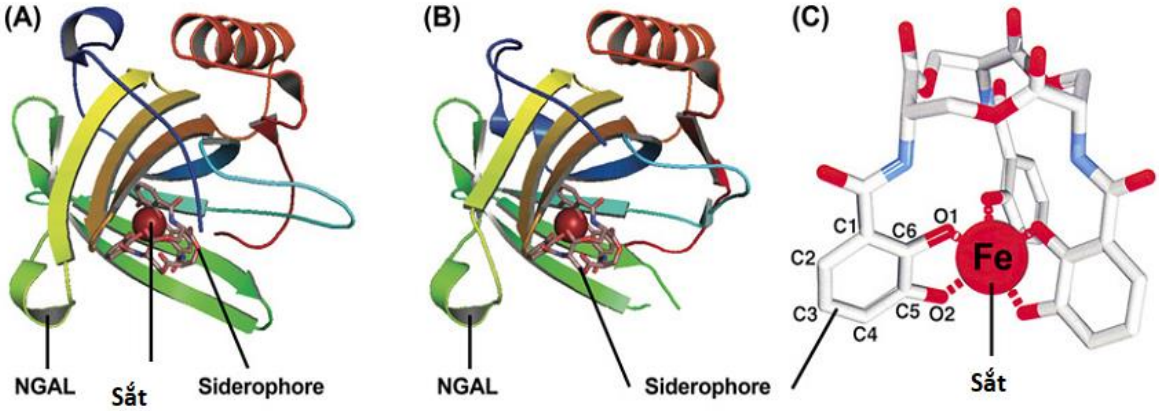
Là thụ thể nội bào đa phối tử được biểu hiện bởi các loại biểu mô khác nhau, cụ thể là biểu mô có khả năng hấp thụ cao, như biểu mô ống thận, hỗng tràng, và đám rối mạch mạc trong não. Megalin cũng được thăm dò trong tế bào cơ tim cấy trong in vitro cùng với các dạng khác nhau của tế bào miễn dịch như tế bào T, B, tế bào hạt, và các tế bào đơn nhân hoặc đại thực bào. Megalin thuộc về một họ thụ thể

lipoprotein trọng lượng phân tử thấp và gắn vào các lipocalin khác nhau. Tuy nhiên, ái tính của NGAL cao hơn các lipocalin khác. Vai trò sinh bệnh học của phức hợp megalin-NGAL vẫn chưa được mô tả đầy đủ [24].

1.2.3. Chức năng của NGAL

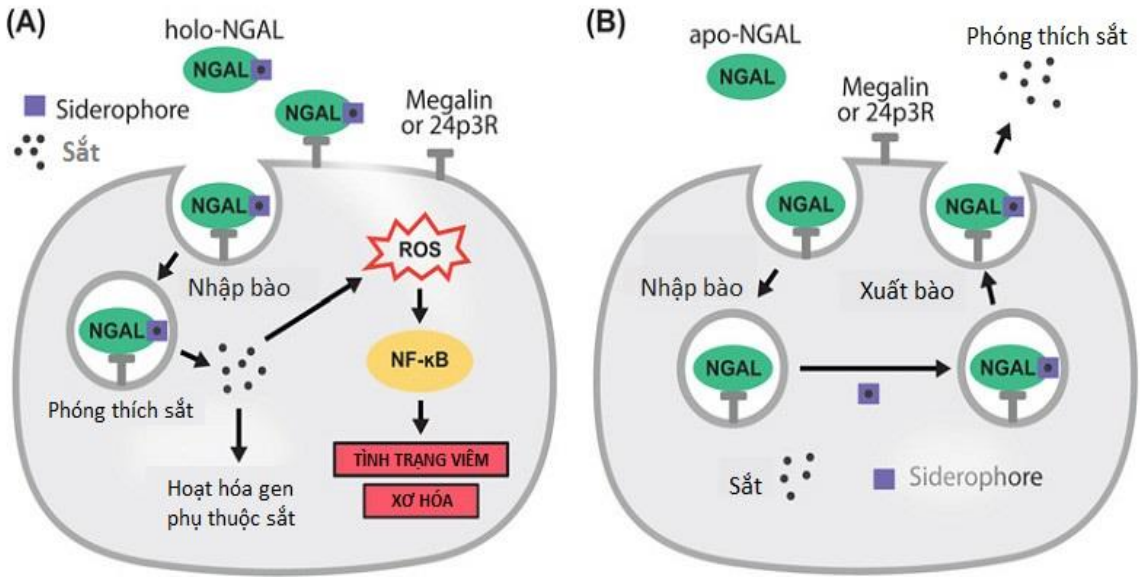
1.2.3.1. Trong liên kết và điều hòa sắt

Vai trò của NGAL còn biểu hiện trong sự gắn kết và điều hòa phân tử sắt. NGAL có tác dụng kháng khuẩn thông qua huy động sắt. Sắt là một thành phần thiết yếu trong sự phát triển của vi khuẩn nhưng lại hiện diện rất ít trong cơ thể. Vi khuẩn lấy sắt từ ký chủ thông qua việc giải phóng các protein có ái tính cao với sắt, như siderophore. Trong các nghiên cứu in vitro cho thấy NGAL có thể gắn vào các siderophore của vi khuẩn, đóng vai trò kìm khuẩn thông qua sự giảm lượng sắt có sẵn. NGAL cũng gắn vào các siderophore nội sinh ở người như catechol, gợi ý vai trò của NGAL trong sự cân bằng sắt trong cơ thể, thậm chí trong trường hợp không có nhiễm trùng [49]. Khi NGAL gắn vào các siderophore đi kèm với sắt, giúp vận chuyển sắt vào trong tế bào và làm tăng nồng độ sắt trong dịch bào tương. Ngược lại khi NGAL ở dạng tự do, cho phép bắt giữ sắt trong nội bào và vận chuyển ra ngoài chất nền, qua đó làm giảm nồng độ sắt trong tế bào. Vai trò của NGAL trong giữ cân bằng sắt trong cơ thể có thể đóng vai trò quan trọng trong bệnh học vì sắt đóng vai trò tác động xấu trong nhiều tình huống bệnh lý khác nhau như stress oxy hóa, viêm, quá trình chết theo chương trình và xơ hóa [19].



Hình 1.5. Cấu trúc 3D của phức hợp NGAL-sắt-siderophore.

Nguồn: Buonafine Mathieu, 2018 [24]



Hình 1.6. Vai trò vận chuyển sắt của NGAL. Nguồn: Buonafine Mathieu, 2018 [24]

1.2.3.2. Trong hóa ứng động bạch cầu

Chức năng hóa ứng động của NGAL cũng được quan tâm. NGAL có thuộc tính tiền viêm và hóa ứng động. NGAL tái tổng hợp có tác dụng kích thích sự di chuyển của bạch cầu đa nhân. Hơn nữa, bạch cầu đa nhân từ chuột không có NGAL làm giảm tính kết dính và tác dụng hóa học. Sự thâm nhập của bạch cầu đơn nhân vào trong da cũng giảm ở chuột được dùng kháng thể kháng NGAL và tăng trong in vivo khi được bổ sung NGAL tái tổ hợp trong chuột bị bệnh vẩy nến. Sự huy động các tế bào miễn dịch ở tim chuột bị thiếu máu hoặc tái tưới máu bị giảm ở chuột không có NGAL. Khi tim từ chuột không NGAL được ghép vào chuột nhận bình thường, sự thâm nhập của các bạch cầu hạt thấp hơn có ý nghĩa khi ghép bằng tim chuột thường [109]. Ngoài việc gây ra tiết cytokines/chemokines từ bạch cầu đa nhân, NGAL có thể độc lập kích hoạt sự di chuyển của bạch cầu đa nhân [112].

1.2.3.3. Là yếu tố tăng trưởng

Chức năng của NGAL như là yếu tố tăng trưởng, giúp biệt hóa và tăng sinh tế bào. NGAL kích thích biệt hóa và tăng sinh tế bào biểu mô của phôi thận chuột, đưa đến tổ chức hóa ống thận của chuột. NGAL cũng đưa đến tăng sinh các tế bào mạch máu của người và nguyên bào sợi của tim. Vai trò tăng sinh tế bào của NGAL cũng được cho thấy trong các mô hình ung thư dạ dày và tuyến giáp. NGAL tham gia vào quá trình di chuyển trung-biểu mô in vivo trong mô hình carcinoma tuyến ở phổi

chuột, in vitro trong tiền liệt tuyến và tế bào ung thư vú. Trong mô hình này, NGAL thúc đẩy sự di chuyển, xâm lấn, và khả năng di căn của tế bào ung thư. Truyền NGAL có thể bảo vệ chống lại tổn thương ống thận qua trung gian thiếu máu cục bộ [23], [51], [108] Lipocalin-2 gây tăng sinh tế bào cơ trơn động mạch phổi ở người bằng cách kích hoạt con đường PI3K/Akt [123].

1.2.4. Định lượng NGAL

Nguyên lý: Xét nghiệm định lượng NGAL trong huyết tương là xét nghiệm miễn dịch hai bước sử dụng phép phân tích miễn dịch Vi hạt hóa phát quang CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay) với quy trình xét nghiệm linh hoạt để định lượng NGAL trong huyết tương. Bước 1: mẫu thử và dung dịch đệm được kết hợp với nhau tạo độ pha loãng mẫu tỷ lệ 1:10. Mẫu đã pha loãng với dung dịch đệm và vi hạt thuận từ phủ anti-NGAL được kết hợp lại. NGAL có trong mẫu thử liên kết với anti-NGAL phủ trên vi hạt thuận từ, rửa hỗn hợp phản ứng. Sau đó anti-NGAL có đánh dấu acridinium được cho vào ở bước hai. Tiếp theo một quá trình rửa khác, cho dung dịch Pre-Trigger và Trigger vào hỗn hợp phản ứng. Kết quả của phản ứng hóa phát quang được tính bằng đơn vị ánh sáng (RLUs). Sự tương quan trực tiếp giữa lượng NGAL trong mẫu và RLUs sẽ được bộ phận quang học trong máy ARCHITECT của hãng Abbott phát hiện [1].

1.3. VAI TRÒ CỦA NGAL TRONG HỘI CHỨNG TIM THẬN TYPE 1

NGAL chủ yếu thuộc loại protein viêm, là một protein nhỏ gắn kết sắt (siderophore), đầu tiên tìm thấy trong chiết xuất từ bạch cầu hạt trung tính. Là protein có vai trò dọn dẹp tế bào và ion sắt không bền Fe^{2+} và Fe^{3+} do đó giảm sự phát triển vi khuẩn và giảm gốc oxy tự do hoạt hóa vì vậy làm giảm tổn thương tế bào trong tổn thương thận cấp và bệnh thận mạn [83]. NGAL ban đầu được sự chú ý chủ yếu tiết từ các tế bào ống thận trong tổn thương thận cấp, nhưng cũng có nồng độ lưu thông trong máu thấp, với sự kích thích và bài tiết nhanh từ một số cơ quan khác nhau và các loại tế bào để đáp ứng với các tác nhân gây bệnh khác nhau, bao gồm thiếu máu cơ tim, thiếu máu thận, thụ thể giống như Toll và tín hiệu interleukin-1β trong nhiễm trùng và viêm. Vì vậy, nồng độ NGAL có thể tăng từ kích thích do các cơ quan khác ngoài tổn thương tại thận. Tại thận, NGAL được lọc tự do qua cầu thận, được tái hấp thu bởi tế bào biểu mô ống lượn gần. NGAL không

bị phân hủy bởi các enzym phân hủy protein vì thế dễ dàng phát hiện trong nước tiểu. Nhờ những đặc tính này có thể sử dụng NGAL như là chất chỉ điểm ống lượn gần. Các nghiên cứu trên động vật và người đều thấy rằng NGAL tăng cao trong máu và nước tiểu khi tổn thương thận cấp. Đây là chất chỉ điểm được nghiên cứu nhiều nhất và bước đầu trong lâm sàng được sử dụng để chẩn đoán sớm tổn thương thận cấp, NGAL tăng sớm 3 giờ sau tổn thương thận cấp, đạt đỉnh 6-12 giờ và kéo dài đến 5 ngày phụ thuộc vào độ nặng của tổn thương thận cấp [68], [91].

1.3.1. Vai trò của NGAL trong chẩn đoán

Tổn thương thận cấp (AKI) là một bệnh thường gặp và liên quan đến bệnh suất và tử suất đáng kể, Mặc dù có nhiều tiến bộ trong hiểu biết về các đặc điểm sinh lý bệnh của tổn thương thận cấp, nhiều can thiệp trên tổn thương thận cấp được chứng minh không hiệu quả. Sự thất bại này có một phần nguyên nhân do thiếu chất chỉ điểm sinh học thận theo độ nhạy và độ đặc hiệu theo thời gian thực để cho phép chẩn đoán sớm bệnh tổn thương thận cấp sắp xảy ra. Trong thực hành lâm sàng hiện nay, nồng độ creatinin huyết thanh và lượng nước tiểu được sử dụng đánh giá chức năng thận mặc dù những hạn chế. Cà 2 yếu tố này có độ nhạy và độ đặc hiệu hạn chế và mức độ creatinin có tốc độ thay đổi chậm, do đó hạn chế tính hữu ích trong phát hiện sớm tổn thương thận cấp. Các nhóm đồng thuận tổn thương thận cấp, như Sáng kiến Chất lượng Lọc máu Cấp (ADQI), mạng lưới tổn thương thận cấp AKI Network (AKIN) và Hiệp hội Thận học Mỹ, đã đặt việc phát triển và xác nhận các chỉ điểm sinh học mới của tổn thương thận cấp là một ưu tiên. Phát hiện sớm tổn thương thận cấp để thực hiện các liệu pháp cứu vãn thận kịp thời, theo dõi đáp ứng với điều trị, có thể bảo tồn được chức năng thận và tránh được điều trị thay thế thận (RRT) và giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong của bệnh nhân được cải thiện. Năm 2009 tác giả Michael Haase và cộng sự thực hiện phân tích tổng hợp "Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis" [52] bao gồm 19 nghiên cứu từ 8 nước, tổng cộng có 2538 bệnh nhân. Kết quả cho thấy có 19,2% bị tổn thương thận cấp; tỷ số chênh chẩn đoán "Diagnostic odds ratio (DOR)" 18,6 (KTC 95%, 9,0-38,1) và diện tích dưới đường cong ROC AUC của NGAL chẩn đoán tổn thương thận cấp là 0,815 (KTC 95%, 0,732-0,892). DOR/AUC-ROC mẫu chuẩn hóa "standardized platforms" là 25,5 (KTC 95%, 8,9-72,8)/0,830 (KTC 95%,

0,741-0,918) với điểm cắt > 150 ng/mL để chẩn đoán tổn thương thận cấp so với xét nghiệm dựa trên nghiên cứu "research-based" NGAL assays" 16,7 (KTC 95%, 7,1-39,7)/0,732 (KTC 95%, 0,656-0,830). Ở bệnh nhân phẫu thuật tim DOR/AUC-ROC của NGAL là 13,1 (KTC 95%, 5,7-34,8)/0,775 (KTC 95%, 0,669-0,867). Ở bệnh nhân bệnh nặng, DOR/AUC-ROC của NGAL là 10,0 (KTC 95%, 3,0-33,1)/0,728 (KTC 95%, 0,615-0,834). Sau truyền chất cản quang, DOR/AUC-ROC của NGAL là 92,0 (KTC 95%, 10,7-794,1)/0,894 (KTC 95%, 0,826-0,950). Độ chính xác chẩn đoán tổn thương thận cấp của NGAL huyết tương/huyết thanh là 17,9 (KTC 95%, 6,0-53,7)/0,775 (KTC 95%, 0,679-0,869) tương tự NGAL nước tiểu là 18,6 (KTC 95%, 7,2-48,4)/0,837 (KTC 95%, 0,762-0,906). Tuổi là yếu tố có khả năng dự báo tổn thương thận cấp tốt hơn, ở trẻ em 25,4 (KTC 95%, 8,9-72,2)/0,930 (KTC 95%, 0,883-0,968) khi so sánh với người lớn là 10,6 (KTC 95%, 4,8-23,4)/0,782 (KTC 95%, 0,689-0,872). Giá trị điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của NGAL trong chẩn đoán tổn thương thận cấp theo các nghiên cứu được trình bày trong bảng 1.2.

Bảng 1.2. Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của NGAL trong chẩn đoán tổn thương thận cấp theo các nghiên cứu [52]

Tác giả, năm	**Điểm cắt NGAL (ng/ml)**	**Độ nhạy % (KTC 95%)**	**Độ đặc hiệu % (KTC 95%)**
Mishra và cs 2005	> 25 (huyết tương)	70,0 (45,7-87,2)	94,1 (82,8-98,5)
Mishra và cs 2005	> 50 (nước tiểu)	100 (80-100)	98,0 (88,2-99,9)
Wagener 2006	> 400 (nước tiểu)	68,8 (41,5-87,9)	64,6 (51,7-75,8)
Dent và cs, 2007	> 150 (huyết tương)	84,4 (69,9-93,0)	93,6 (85,0-97,6)
Zappitelli và cs, 2007	>10 (nước tiểu)	75,0 (47,4-91,7)	69,6 (47,0-85,9)
Hirsch và cs, 2007	>100 (huyết tương)	72,7 (39,3-92,7)	98,8 (92,3-99,9)
Hirsch và cs, 2007	>100 (nước tiểu)	72,7 (39,3-92,7)	100 (94,3-100,0)
Wagener và cs, 2008	> 450 (nước tiểu)	64,7 (52,1-75,6)	52,0 (46,7-57,2)
Bennett và cs, 2008	>150 (nước tiểu)	78,8 (69,2-86,1)	91,8 (83,9-96,1)

Tác giả, năm	Điểm cắt NGAL (ng/ml)	Độ nhạy % (KTC 95%)	Độ đặc hiệu % (KTC 95%)
Ling và cs, 2008	-	76,9 (46,0-93,8)	70,4 (49,7-85,5)
Koyner và cs, 2008	> 280 (huyết tương)	44,4 (22,4-68,7)	75,9 (62,1-86,1)
Koyner và cs, 2008	>550 (nước tiểu)	66,7 (41,2-85,6)	64,8 (50,6-77,0)
Nickolas 2008	>80 (nước tiểu)	87,0 (65,3-96,6)	96,9 (94,9-98.2)
Lima và cs, 2008		83,3 (36,5-99,1)	73,9 (58,6-85,3)
Wheeler và cs, 2008	>140 (huyết thanh)	86,4 (64,0-96,4)	38,8 (30,3-48,2)
Xin và cs, 2008	>250 (nước tiểu)	66,7 (12,5-98,2)	73,3 (53,8-87,0)
Cruz và cs, 2009	>150 (huyết tương)	73,4 (60,7-83,3)	80,6 (74,9-85,3)
Makris và cs, 2009 (bệnh thận do thuốc cản quang)	>60 (nước tiểu)	90,0 (54,1-99,5)	88,0 (75,0-95,0)
Makris và cs, 2009 (chăm sóc tích cực)	>190 (nước tiểu)	85,7 (42,0-99,3)	70,8 (48,8-86,6)
Constantin và cs, 2009	>155 (huyết tương)	82,7 (69,2-91,3)	97.2 (83,8-99,9)
Tuladhar và cs, 2009	>420 (huyết tương)	77,8 (40,2-96,1)	68,3 (51,8-81,4)
Tuladhar và cs, 2009	>390 (nước tiểu)	88,9 (50,7-99,4)	78,1 (62,0-88,9)
Haase-Fielitz và cs, 2009	>150 (huyết thanh)	78,3 (55,8-91,7)	77, 9 (55,8-91,7)

1.3.2. Vai trò của NGAL trong tiên lượng

NGAL không những có vai trò trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 mà còn có vai trò trong tiên lượng. Cũng theo kết quả phân tích tổng hợp của tác giả Michael Haase và cộng sự: tỷ suất mắc mới phải điều trị thay thế thận theo các nghiên cứu là 4,3% và tử vong nội viện là 5,4%. Nồng độ NGAL có giá trị tiên lượng phải điều trị thay thế thận với DOR là 12,9; AUC-ROC, 0,782. DOR, tử vong nội viện là 8,8; AUC-ROC 0,706 [52].

Bảng 1.3. Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của NGAL trong tiên lượng điều trị thay thế thận và tử vong nội viện theo các nghiên cứu [52]

Tác giả, năm	Điểm cắt NGAL (ng/ml)	Độ nhạy % (KTC 95%)	Độ đặc hiệu % (KTC 95%)
NGAL dự báo điều trị thay thế thận			
Wagener 2006	> 470 (nước tiểu)	80,0 (29,9-99,0)	40,8 (29,8-52,7)
Wagener 2008	> 680 (nước tiểu)	62,5 (25,9-89,8)	64,1 (59,3-68,7)
Bennett và cs, 2008	>150 (nước tiểu)	75,0 (21,9-98,7)	92,2 (87,2-95,4)
Koyner và cs, 2008	>480 (huyết tương)	71,4 (30,3-94,9)	56,9 (44,1-68,9)
Koyner và cs, 2008	>570 (nước tiểu)	57,1 (20,3-88,2)	86,2 (74,8-93,1)
Nickolas 2008	>80 (nước tiểu)	66,7 (35,4-88,7)	97,0 (95,0-98.2)
Wheeler và cs, 2008	>140 (huyết thanh)	86,4 (64,0-96,4)	38,8 (30,3-48,2)
Cruz và cs, 2009	>150 (huyết tương)	86,7 (58,4-97,7)	65,4 (59,5-70,8)
Constantin 2009	>300 (huyết tương)	85,7 (42,0-99,3)	71,6 (60,3-80,8)
Haase-Fielitz 2009	>340 (huyết thanh)	75,0 (21,9-98,7)	100 (95,2-100,0)
NGAL dự báo tử vong			
Wagener 2006	> 470 (nước tiểu)	83,3 (36,5-99,1)	38,7 (27,9-50,6)
Wagener 2008	> 190 (nước tiểu)	81,3 (53,7-95,0)	42,9 (38,1-47,9)
Bennett và cs, 2008	>150 (nước tiểu)	100,0 (30,9-100)	93,8 (89,1-96,6)
Koyner và cs, 2008	>480 (huyết tương)	75,0 (21,9-98,7)	50 (37,7-62,3)
Koyner và cs, 2008	>570 (nước tiểu)	75,0 (21,9-98,7)	100 (93,3-100,0)
Nickolas 2008	>80 (nước tiểu)	42,9 (11,8-79,8)	97 (95,1-98,2)
Cruz và cs, 2009	>150 (huyết tương)	59,6 (45,1-72,7)	67,5 (61,2-73,2)

Tóm lại theo phân tích tổng hợp của tác giả Michael Haase và cộng sự từ 19 nghiên cứu, hơn 2500 bệnh nhân, nồng độ NGAL trong huyết tương/huyết thanh hay nước tiểu có giá trị chẩn đoán và tiên lượng tổn thương thận cấp [52].

Như vậy, NGAL có vai trò chẩn đoán, tiên lượng trong tổn thương thận cấp [12] và có vai trò tiên lượng trong bệnh thận mạn, suy tim mạn [12], suy tim mất bù cấp [90].

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

1.4.1. Nghiên cứu nước ngoài

Năm 2008, tác giả Kevin Damman và cộng sự thực hiện nghiên cứu tại Trung tâm y khoa Groningen, Hà Lan: "Tăng nồng độ NGAL trong nước tiểu: một chất chỉ điểm tổn thương ống thận ở bệnh nhân suy tim mạn". Kết quả tóm tắt như sau: trong 90 bệnh nhân ≥ 18 tuổi, suy tim mạn ổn định với EF < 45% tham gia nghiên cứu, có nồng độ NGAL trong nước tiểu 175 (70–346)µg/gCr cao hơn có ý nghĩa so với 20 người chứng khỏe mạnh 37 (6–58) µg/gCr, p < 0,0001; nồng độ NGAL nước tiểu tương quan có ý nghĩa với eGFR (r= −0,29, p= 0,002), với creatinine (r= 0,26, p= 0,006), với albumin nước tiểu (r= 0,33, p= 0,001), với NT-proBNP (r= 0,26, p= 0,007), sau khi hiệu chỉnh theo eGFR trong phân tích đa biến, bệnh nhân suy tim mạn vẫn có nồng độ NGAL nước tiểu cao so với bệnh nhân chứng, khỏe mạnh (p= 0,0004). Kết luận của các tác giả là suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân suy tim mạn không chỉ là giảm độ lọc cầu thận ước tính và tăng albumin nước tiểu mà còn tăng tổn thương ống thận đánh giá bằng tăng NGAL trong nước tiểu [64].

Năm 2010, tác giả Aghel và cộng sự thực hiện nghiên cứu tại khoa tim và mạch máu thuộc Cleveland Clinic, Ohio, Mỹ: "NGAL tiên đoán suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân nhập viện vì suy tim mất bù cấp", kết quả nghiên cứu được tóm tắt như sau: trong 91 bệnh nhân nhập viện trong tình trạng suy tim cấp, sau đó chức năng thận giảm đi (được định nghĩa là tăng creatinin > 0,3 mg/dL) có giá trị NGAL cao hơn đáng kể so với những người có chức năng thận ổn định (194 ng/mL so với 128 ng/mL, p= 0,001). Bệnh nhân có nồng độ NGAL lúc nhập viện > 140 ng/mL tăng gấp 7,4 lần nguy cơ chức năng thận giảm trong thời gian nhập viện (độ nhạy tiên đoán được tổn thương thận) [12].

Năm 2011, tác giả Margarida Alvelos và cộng sự thực hiện nghiên cứu tại bệnh viện São João, Porto, Bồ Đào Nha: "NGAL trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 tại khoa Nội Tổng Quát", kết quả có thể tóm tắt như sau: trong 119 bệnh nhân nhập viện vì suy tim cấp, có 14 bệnh nhân (11,8%) mắc hội chứng tim thận type 1 trong thời gian theo dõi trong khoảng 48-72 giờ. Nồng độ NGAL lúc nhập viện cao hơn ở nhóm bệnh nhân có hội chứng tim thận type 1 (212 ng/l) so với

nhóm không có hội chứng tim thận type 1 (83 ng/l). Với điểm cắt 170 ng/l NGAL chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 86,7%, diện tích dưới đường cong ROC của NGAL là 0,93 và Cystatin C là 0,68 [14].

Năm 2011, tác giả Alan S. Maisel và cộng sự thực hiện nghiên cứu đa trung tâm: "Giá trị tiên lượng của NGAL huyết tương ở bệnh nhân đợt cấp suy tim mạn: thử nghiệm GALLANT", kết quả nghiên cứu trong 186 bệnh nhân (61% là nam), có 29 bệnh nhân (16%) bị biến cố tim mạch (nhập viện vì suy tim cấp, tử vong do mọi nguyên nhân sau 30 ngày theo dõi. Nồng độ NGAL cao hơn ở nhóm có biến cố tim mạch (134 ng/ml) so với nhóm không có biến cố (84 ng/ml, p < 0,001), diện tích dưới đường cong (AUC) của NGAL, BNP, Creatinin, eGFR lần lượt là 0,72; 0,65; 0,57; 0,55. Nồng độ NGAL > 100 ng/ml và BNP > 330 mg/ml dự báo biến cố tim mạch mạnh nhất với HR=16,85 (p= 0,006); NGAL > 100 ng/ml và BNP < 330 pg/ml với HR=9,95 (p= 0,036) [81].

Năm 2014, tác giả Humberto Villacorta và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên 61 bệnh nhân suy tim đã được điều trị tối ưu trong ít nhất sáu tháng. Các chỉ điểm sinh học được đo bao gồm: NGAL huyết tương, albumin niệu vi thể, creatinin huyết thanh, và peptit lợi niệu natri loại B (BNP). Độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) cũng được tính toán. Theo dõi trung bình là 10,6 ± 6,6 tháng. Tiêu chí chính là thời gian xảy ra biến cố tim mạch đầu tiên, được định nghĩa là tổng hợp của tử vong do tim mạch, nhập viện vì suy tim hoặc nhập khoa cấp cứu do suy tim. Kết quả: 15 (24,6%) bệnh nhân có biến cố. Bệnh nhân có các biến cố nhiều khả năng có chức năng thận kém hơn lúc ban đầu và mức NGAL cũng cao hơn với trung vị 316 [122 - 705] so với 107 [78 -170]; p = 0,006). NGAL tương quan đáng kể với creatinin (r = 0,50; p < 0,0001), albumin niệu (r = 0,33; p = 0,008) và eGFR (r = −0,47; p = 0,0001) nhưng không tương quan với BNP (r = 0,003; p = 0,97). Điểm cắt NGAL tốt nhất được xác định đường cong ROC là 179 ng/ml, độ nhạy 73,3%, độ đặc hiệu 80,4%, AUC 0,73 (p=0,007). Tỷ lệ sống còn khi không có biến cố thấp hơn ở những bệnh nhân có NGAL trên ngưỡng này. Biến liên quan độc lập đến các biến cố là NGAL (HR 1,0035, KTC 95% 1,0019 -1,0052; p < 0,0001) và giới tính nam (HR 5,9, KTC 95% 1,22 - 28,6; p = 0,028) [122].

Năm 2017, tác giả Nakada và cộng sự thực hiện nghiên cứu tại Khoa Nội, Đại học y khoa Nara, Kashihara, Nara, Nhật: "Giá trị tiên lượng của NGAL niệu (U-NGAL) ngày đầu nhập viện ở bệnh nhân suy tim mất bù cấp". Tổng cộng có 260 bệnh nhân suy tim đợt cấp đã nhập viện từ năm 2011 đến 2014 bằng cách đo U-NGAL trong mẫu nước tiểu 24 giờ được thu thập vào ngày đầu tiên nhập viện. Kết cục chính là tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong do tim mạch và nhập viện vì suy tim. Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm theo nồng độ trung bình U-NGAL (32,5 µg/gCr). Nhóm có U-NGAL cao có tỷ lệ tổn thương thận cấp cao hơn đáng kể trong thời gian nhập viện hơn so với nhóm có U-NGAL thấp (p= 0,0012). Phân tích Kaplan-Meier cho thấy nhóm có U-NGAL cao có nguy cơ cao hơn so với nhóm có U-NGAL thấp trong tử vong do mọi nguyên nhân (HR 2,07, KTC 95% 1,38-3,12, p = 0,0004), tử vong do tim mạch HR 2.29, KTC 95% 1,28-4,24, p = 0,0052) và nhập viện vì suy tim (HR 1,77, KTC 95% 1,13-2,77, p= 0,0119). Việc thêm U-NGAL với độ lọc cầu thận ước tính cải thiện đáng kể độ chính xác tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân (p= 0,0083) [90].

1.4.2. Nghiên cứu trong nước

Năm 2012, tác giả Tạ Anh Tuấn thực hiện nghiên cứu "Nghiên cứu nguyên nhân, mức độ và vai trò của Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin trong thương tổn thận cấp ở bệnh nhi nặng". Kết quả nghiên cứu trên 305 bệnh nhi nặng, trong đó có 240 bệnh nhi mắc tổn thương thận cấp vào điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh Viện Nhi Trung Ương từ 4/2010 đến 12/2010. NGAL niệu là xét nghiệm có giá trị để chẩn đoán tổn thương thận cấp ở nhóm bệnh nhân nặng tại Hồi sức cấp cứu với diện tích dưới đường cong ROC là 0,79. Tại điểm cut-off là 48 ng/ml có độ nhạy là 71,3% và độ đặc hiệu là 71,7%. NGAL niệu là xét nghiệm có giá trị để chẩn đoán sớm tổn thương thận cấp so với creatinin > 24 giờ với diện tích dưới đường cong ROC của NGAL là 0,74. Tại điểm cut-off của NGAL là 59 ng/ml có độ nhạy là 61,6% và độ đặc hiệu là 71,4%. NGAL niệu là xét nghiệm có khả năng tiên đoán mức độ nặng của tổn thương thận cấp và dự báo tiến triển của tổn thương thận cấp và là xét nghiệm có khả năng dự báo của tổn thương thận cấp [9].

Năm 2018, tác giả Phạm Ngọc Huy Tuấn thực hiện "Nghiên cứu nồng độ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) huyết tương và nước tiểu ở bệnh nhân suy thận cấp". Kết quả nghiên cứu: đưa ra được số liệu của nồng độ NGAL trong huyết tương và nước tiểu: người Việt Nam trưởng thành khỏe mạnh có nồng độ NGAL huyết tương trung bình là 78,64 ± 18,01 ng/ml, nồng độ NGAL nước tiểu trung bình là 10,74 ± 5,18 ng/ml. Nhóm bệnh, 100% bệnh nhân suy thận cấp tăng nồng độ NGAL huyết tương và nước tiểu so nhóm tham chiếu. Tìm được một số mối liên quan của NGAL huyết tương và nước tiểu với một số đặc điểm lâm sàng: Nồng độ NGAL huyết tương và nước tiểu tăng dần theo mức độ nặng của suy thận cấp. Nồng độ NGAL huyết tương và nước tiểu có tương quan thuận mức độ vừa đến chặt với nồng độ ure, creatinin huyết thanh. Nồng độ NGAL huyết tương và nước tiểu có tương quan thuận mức độ chặt với nhau ở nhóm suy thận cấp bảo tồn nước tiểu và nhóm suy thận cấp vô niệu, thiểu niệu. NGAL trong huyết tương và nước tiểu có giá trị tiên lượng tử vong và tìm được điểm cắt tiên lượng tử vong: tại điểm cắt NGAL huyết tương là 491,025 ng/ml (diện tích dưới đường cong 0,840, độ nhạy 75,0%, độ đặc hiệu 72,8%) và tại điểm cắt NGAL nước tiểu là 503,16 ng/ml (diện tích dưới đường cong 0,840, độ nhạy 72,2%, độ đặc hiệu 73,19%) có giá trị tiên lượng độc lập tiên lượng tử vong ở bệnh nhân suy thận cấp khi nhập khoa cấp cứu [8].

Năm 2019, tác giả Trương Phi Hùng thực hiện nghiên cứu "Nghiên cứu giá trị của Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) trong tiên đoán các biến cố tim mạch ở bệnh nhân hội chứng vành cấp". Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ NGAL máu có khả năng tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân và các biến cố tim mạch chính ở thời điểm nội viện và 6 tháng sau ra viện. Nồng độ NGAL máu cao (> 125 ng/mL) có giá trị tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân, với HR = 1,38; khoảng tin cậy (KTC) 95% = 1,05 - 5,44; p = 0,048. Nồng độ NGAL máu cao (≥ 108 ng/mL) có giá trị tiên đoán các biến cố tim mạch chính, với HR = 1,83; KTC 95% = 1,06 – 4,37; p = 0,045. Kết hợp NGAL máu với thang điểm GRACE nội viện và 6 tháng có giá trị tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân và biến cố tim mạch chính tăng lên [4].

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân được chia 2 nhóm: nhóm 1 được chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 và nhóm 2 không được chẩn đoán hội chứng tim thận type 1, tất cả được nhập viện và điều trị tại Khoa Hồi sức tim mạch và Tim mạch can thiệp bệnh viện Nhân Dân 115 Thành Phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ tháng 09/2018 đến 06/2019 và theo dõi sau xuất viện 12 tháng.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán:

- Suy tim cấp hoặc phù phổi cấp hoặc sốc tim (xem định nghĩa mục 2.1.3)
- Hoặc suy tim mất bù cấp (xem định nghĩa mục 2.1.3)
- Đồng ý tham gia nghiên cứu
- Được chia thành 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và không có hội chứng tim thận type 1 dựa vào Creatinin tăng so với lúc nhập viện ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 µmol/l) trong vòng 48 giờ [102], [127]

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Thời gian nằm viện < 2 ngày
- Suy đa tạng: tình trạng diễn biến cấp tính của một quá trình bệnh lý có căn nguyên do nhiễm khuẩn hoặc không do nhiễm khuẩn trong đó có suy ít nhất hai tạng trở lên và tồn tại ít nhất trong vòng 24 giờ với thang điểm SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) ≥ 2 [115]
- Sốc nhiễm khuẩn: tình trạng đáp ứng của cơ thể đối với nhiễm trùng bị mất kiểm soát, gây nên rối loạn chức năng của các tạng đe dọa đến tính mạng có tụt huyết áp, bất thường của tế bào và chuyển hóa đe dọa nguy cơ bị tử vong, mặc dù hồi sức dịch đầy đủ, vẫn đòi hỏi thuốc vận mạch để duy trì huyết áp trung bình (MAP) ≥ 65 mmHg và lactate > 2 mmol/L (> 18 mg/dL) [115]

- Tổn thương thận cấp do thuốc cản quang (được định nghĩa là tăng creatinin ≥ 0,3 mg/dl hoặc tăng 1,5 lần so với ban đầu trong vòng 3-5 ngày sau khi sử dụng thuốc cản quang [58])

- Đang chạy thận nhân tạo, lọc màng bụng

- Ghép thận

- Viêm tụy cấp: Có ít nhất 2/3 tiêu chuẩn sau: Tiêu chuẩn 1: lâm sàng, tính chất đau điển hình: đau liên tục, đột ngột; đau thượng vị, lan sau lưng; giảm khi ngồi cúi về phía trước; đau tăng khi vận động. Tiêu chuẩn 2: Amylase hoặc lipase tăng 3 lần so với bình thường. Tiêu chuẩn 3: cắt lớp vi tính bụng có hình ảnh viêm tụy cấp.

- Sử dụng corticoid liều cao dài ngày (sử dụng > 30mg và ≤ 100mg prednisolon uống/ 1 ngày [26] và > 1 tháng theo Viện Y tế Quốc gia về Chất lượng điều trị, Vương quốc Anh NICE) [89], [116]; sử dụng Cyclosporin

- Bệnh lý ác tính

2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim cấp

Chẩn đoán suy tim cấp theo tiêu chuẩn của Hội tim mạch Châu Âu 2016: suy tim cấp là tình trạng khởi phát nhanh hoặc nặng hơn của các triệu chứng và/hoặc dấu hiệu của suy tim, đe dọa tính mạng, thường dẫn đến nhập viện, cần đánh giá và điều trị cấp cứu/khẩn cấp [101]. Chẩn đoán theo sơ đồ 2.1.

Suy tim mất bù cấp: bệnh nhân xuất hiện triệu chứng và dấu hiệu sung huyết nặng hơn diễn tiến trong vòng vài ngày đến tuần (khó thở khi gắng sức, khó thở khi nằm đầu thấp, phù ngoại biên) trên nền bệnh nhân suy tim mạn, huyết áp bình thường, siêu âm tim phân suất tống máu EF giảm hay bảo tồn. Hoặc theo tác giả D. Mohebali và E. W. Grandin [88]: suy tim mất bù cấp là hội chứng suy tim cấp hoặc nặng lên dẫn đến sung huyết phổi và/hoặc sung huyết tĩnh mạch hệ thống, có hoặc kèm tình trạng giảm cung lượng tim, cần phải điều trị khẩn cấp bằng lợi tiểu đường tĩnh mạch và bắt đầu hay hiệu chỉnh thuốc điều trị suy tim.

- Phù phổi cấp: bệnh nhân xuất hiện triệu chứng và dấu hiệu sung huyết diễn tiến nhanh, đột ngột (khó thở nặng có thể suy hô hấp, thở nhanh >25 lần/phút, nhịp tim nhanh, ran ẩm), huyết áp tâm thu thường tăng > 140 mmHg, X quang ngực thẳng có hình ảnh phù phế nang, siêu âm tim thường phân suất tống máu EF bảo

tồn. Sự phân biệt giữa suy tim mất bù cấp và phù phổi cấp đôi khi khó khăn, chủ yếu dựa vào mức độ nặng và tốc độ xuất hiện triệu chứng nhanh và đột ngột trong phù phổi cấp [98].

- Sốc tim: bệnh nhân có triệu chứng và dấu hiệu giảm tưới máu cơ quan (lú lẫn, lơ mơ, thiểu niệu/vô niệu, suy chức năng gan) mặc dù tiền tải đủ:

+ Huyết áp tâm thu < 90mmHg hoặc phải dùng thuốc vận mạch để duy trì Huyết áp tâm thu ≥ 90 mmHg, trong >30 phút, nguyên nhân do giảm cung lượng tim.

+ Sung huyết phổi hoặc tăng áp lực đổ đầy thất trái. Giảm tưới máu các cơ quan với ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau: rối loạn ý thức; da lạnh, ẩm; vô niệu (<30 ml/ giờ hay < 0,5 ml/kg/phút); tăng lactat máu > 2.0 mmol/l; tiêu chuẩn huyết động: chỉ số tim Cardiac Index < 1,8-2,2 l/phút/m^2; áp lực mao mạch phổi bít PCWP ≥ 15 mmHg [120]

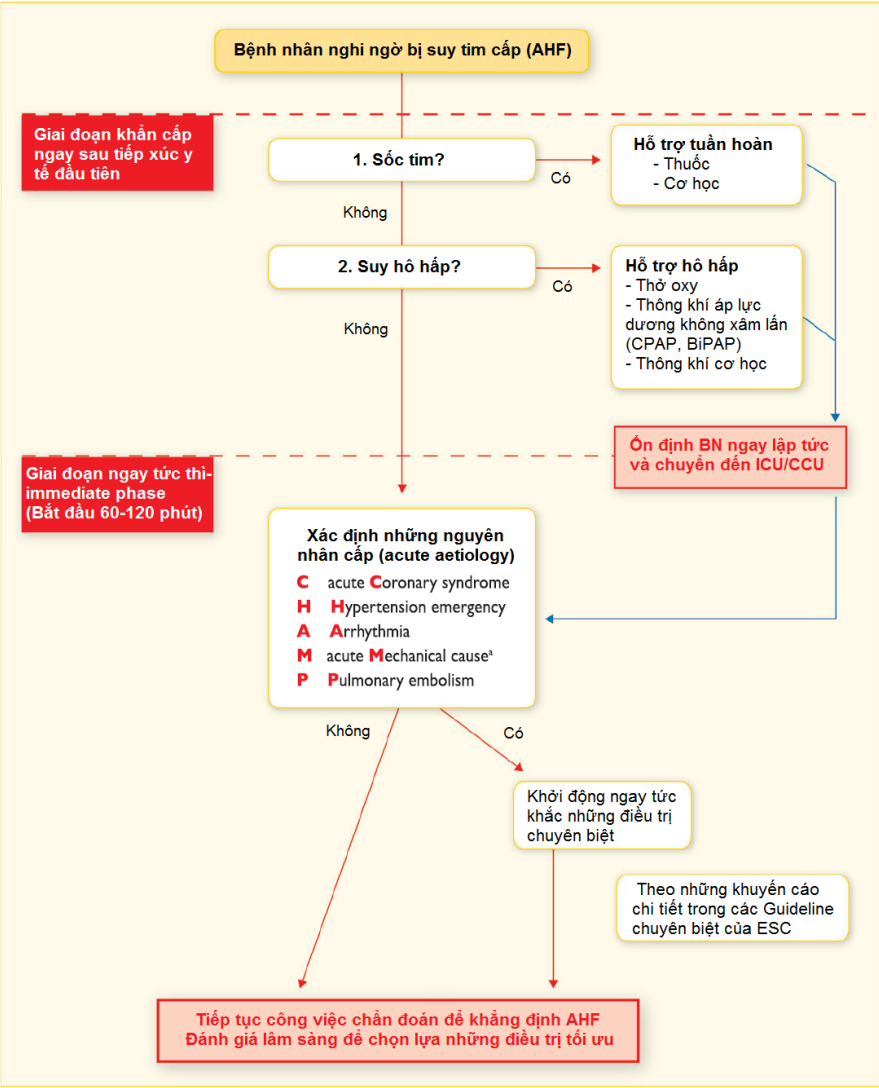
- Suy thất phải cấp: suy thất phải thường liên quan tăng áp lực thất phải, nhĩ phải và sung huyết hệ thống. Suy thất phải làm giảm đổ đầy thất trái và cuối cùng giảm cung lượng tim

2.1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp

Có nhiều tiêu chuẩn để chẩn đoán tổn thương thận cấp RIFLE, AKIN, KDIGO, WRF. Tuy nhiên theo khuyến cáo của Hội nghị đồng thuận của Tổ chức sáng kiến chất lượng lọc thận cấp Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) lần thứ 7 về Dịch tễ học hội chứng tim-thận thì chẩn đoán tổn thương thận cấp do suy tim mất bù cấp cần xác định trong vòng 7 ngày nhập viện vì phần lớn (> 90%) sẽ xảy ra trong thời gian này [42], vì vậy chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn KDIGO [58] để chẩn đoán tổn thương thận cấp: Tăng Creatinin huyết thanh ≥ 0,3 mg/dL (≥ 26,5µmol/l) trong vòng 48 giờ; *hoặc* tăng 50% Creatinin huyết thanh trong 7 ngày; Tiêu chuẩn thể tích nước tiểu < 0,5 ml/kg/giờ trong 6 giờ không sử dụng vì thể tích nước tiểu có thể bị ảnh hưởng do điều trị suy tim bằng lợi tiểu.

2.1.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng tim thận type 1

Bệnh nhân nhập viện có 1 trong các tình trạng sau: phù phổi cấp do tăng huyết áp với chức năng tâm thu thất trái bảo tồn; suy tim mất bù cấp; sốc tim và suy thất phải cấp có Creatinin tăng so với lúc nhập viện ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 µmol/l) trong vòng 48 giờ [102], [127].



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ xử trí suy tim cấp theo Hội tim mạch Châu Âu

Nguồn: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2016 [101]. acute **C**oronary syndrome: hội chứng mạch vành cấp, **H**ypertension Emergency: THA cấp cứu, **A**rrhythmia: rối loạn nhịp, acute **M**echanical cause: nguyên nhân-biến chứng cơ học cấp, **P**ulmonary embolism: thuyên tắc phổi

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: đoàn hệ, tiến cứu. Đây là phương pháp nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu vì có theo dõi bệnh nhân sau xuất viện về kết cục tái nhập viện và tử vong, do hạn chế kinh phí nên chúng tôi chỉ xét nghiệm nồng độ NGAL 1 thời điểm nhập viện mà không xét nghiệm theo dõi sau đó.

2.2.2. Tính cỡ mẫu

- Ước lượng cỡ mẫu cho mục tiêu 1: về giá trị chẩn đoán của NGAL, cỡ mẫu được tính theo công thức sau [7], [22]:

$$n_{se} = \frac{Z^2_{\alpha} \times P_{se} \times (1-P_{se})}{w^2 \times P_{dis}} \quad \text{và} \quad n_{sp} = \frac{Z^2_{\alpha} \times P_{sp} \times (1-P_{sp})}{w^2 \times (1-P_{dis})}$$

Trong đó:

$\mathbf{n_{se}}$ là số lượng mẫu ước tính để ước lượng cho độ nhạy.

$\mathbf{n_{sp}}$ là số lượng mẫu ước tính để ước lượng cho độ đặc hiệu.

$\mathbf{P_{se}}$ là độ nhạy tham khảo theo y văn.

Với xét nghiệm NGAL, độ nhạy này bằng 100% [14]

$\mathbf{P_{sp}}$ là độ đặc hiệu tham khảo theo y văn.

Với xét nghiệm NGAL, độ đặc hiệu này bằng 86,7% [14]

$\mathbf{P_{dis}}$: tỷ lệ hội chứng tim thận type 1 từ 25 đến 33% [103]

Z là hằng số của phân phối chuẩn, với sai lầm loại I là 5%, ta có $\mathbf{Z^2_{\alpha}}$ = 1,96.

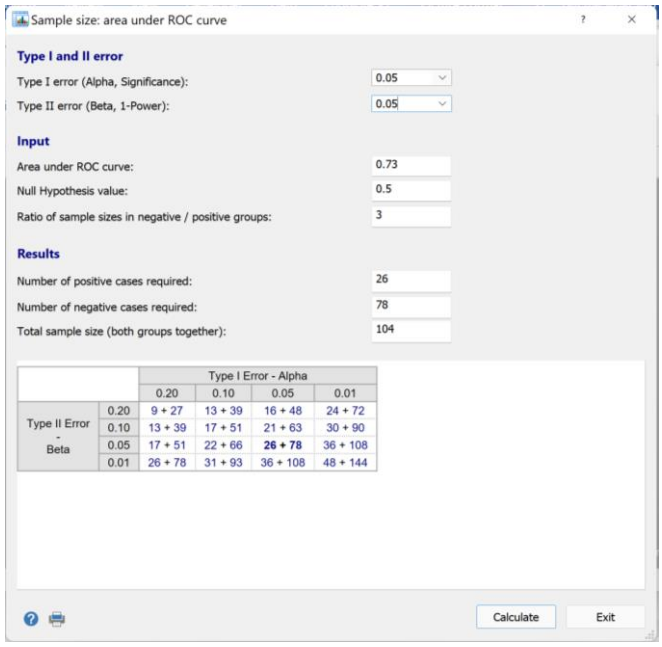
$\mathbf{W^2}$ là sai số dương tính thật và âm tính thật của khoảng tin cậy 95%, chúng tôi chọn **W** = 0,1.

Cỡ mẫu cần thiết n chỉ cần lớn hơn $\mathbf{n_{se}}$ và $\mathbf{n_{sp}}$. Đối với NGAL, tính được $\mathbf{n_{se}}$= 0 và $\mathbf{n_{sp}}$ = 60 đến 67 ca. Vậy **n** ≥ 67 bệnh nhân. Cỡ mẫu tối thiểu là 67 bệnh nhân.

- Ước lượng cỡ mẫu cho mục tiêu 2: xác định giá trị tiên lượng sống còn, tính theo AUC bằng phần mềm Medcalc:

Trong đó:

Diện tích dưới đường cong AUC theo nghiên cứu của tác giả Humberto Villacorta là 0,73 [122].



Hình 2.1. Kết quả tính cỡ mẫu cho mục tiêu 2 bằng phần mềm Medcalc

Sai lầm loại I (Type I) chọn 0,05, sai lầm loại II (Type II) chọn 0,05. Giá trị giả thuyết không (Null Hypothesis value) chọn 0,5. Tỷ số cỡ mẫu nhóm âm/dương (Ratio of sample sizes in negative/positive groups). Theo tác giả Humberto Villacorta, nhóm không có CRS1 so với có CRS1 là 3: 1 [122].

Tính ra được cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm 1 (hội chứng tim thận type 1) là 26 bệnh nhân và cho nhóm 2 (không hội chứng tim thận type 1) là 78 bệnh nhân tổng cộng cả hai nhóm là 104 bệnh nhân.

Như vậy, chúng tôi chọn cỡ mẫu để thỏa cho cả 2 mục tiêu là **≥ 104 bệnh nhân**.

2.2.3. Định nghĩa/cách đo lường biến số nghiên cứu

Bảng 2.1. Biến số nghiên cứu, định nghĩa/cách đo lường

Tên biến số	Định nghĩa/cách đo lường	Giá trị	Loại biến
Tuổi	Tuổi = Năm nhập viện-năm sinh	Năm	Liên tục
Giới	Ghi nhận trong bệnh án	Nam, nữ	Nhị phân
BMI	BMI= Cân nặng/ (chiều cao)^2 Tình trạng bệnh nặng không cân đo được, có thể thay thế bằng chu vi vòng cánh tay và tính BMI = Chu vi vòng	kg/m^2	Liên tục

Tên biến số	Định nghĩa/cách đo lường	Giá trị	Loại biến
	cánh tay x 30/32 [87]		
Tần số tim	Đếm tần số tim trong 1 phút	Lần/phút	Liên tục
HATT HATTr	Đo ít nhất 2 lần, ghi nhận trị số huyết áp lúc nhập viện	mmHg	Liên tục
HAtb	=(Huyết áp tâm thu + Huyết áp tâm trương x 2)/3	mmHg	Liên tục
Tiền căn BTTMCB	Ghi nhận theo hồ sơ bệnh án, sổ khám bệnh, phần mềm quản lý của bệnh viện	Có/ không	Phân loại
Tiền căn NMCT cũ	Ghi nhận theo hồ sơ bệnh án, sổ khám bệnh, phần mềm quản lý của bệnh viện	Có/ không	Phân loại
Tăng huyết áp	Bệnh nhân đã được chẩn đoán có: Tăng huyết áp Đang điều trị với thuốc hạ áp Bệnh nhân có chỉ số huyết áp ≥ 140/90 mmHg đo được qua 2 lần thăm khám	Có/ không	Phân loại
Bệnh thận mạn	Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thận mạn: theo 1 trong 2 tiêu chuẩn sau tồn tại kéo dài trên 3 tháng[43] Dấu chứng tổn thương thận Có Albumin nước tiểu (tỷ lệ albumin / creatinin nước tiểu > 30mg/g hoặc albumin nước tiểu 24 giờ > 30mg /24giờ) Bất thường cặn lắng nước tiểu Bất thường điện giải hoặc bất thường khác do rối loạn chức năng ống thận Bất thường về mô bệnh học thận. Hình ảnh học phát hiện thận bất thường Tiền căn ghép thận Giảm độ lọc cầu thận GFR < 60ml/phút/1,73 m^2	Có/không	Phân loại
Đái tháo đường	Bệnh nhân đã có chẩn đoán đái tháo đường, đang điều trị thuốc hạ đường huyết Bệnh nhân có trị số HbA1c ≥ 6,5% Bệnh nhân có trị số đường huyết đói ≥ 126 mg/dL, 2 mẫu khác nhau Bệnh nhân có trị số đường huyết bất	Có/không	Phân loại

Tên biến số	Định nghĩa/cách đo lường	Giá trị	Loại biến
	kỳ ≥ 200 mg/dL kèm các triệu chứng của tăng đường huyết Trong nghiên cứu chúng tôi không sử dụng tiêu chuẩn về Nghiệm pháp dung nạp glucose		
Rối loạn lipid máu	Cholesterol toàn phần ≥ 200 mg/dL; HDL-C < 40 mg/dL; LDL-C ≥100mg/dL Triglyceride ≥ 150 mg/dL	Có/không	Phân loại
Tiền căn Suy tim	Bệnh nhân đã được chẩn đoán suy tim, đang điều trị suy tim	Có/Không	Phân loại
Tiền căn Bệnh van tim	Bệnh nhân đã được chẩn đoán hẹp, hở van tim trước đó	Có/Không	Phân loại
Tiền căn Bệnh cơ tim giãn nở	Bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh cơ tim giãn nở trước đó: 4 buồng tim giãn, EF giảm ≤ 40%	Có/Không	Phân loại
Hút thuốc lá	Xác định có hút thuốc lá hay không hút thuốc lá dựa theo định nghĩa hút thuốc lá của Tổ chức khảo sát sức khỏe quốc gia Mỹ, được Trung tâm phòng và kiểm soát bệnh tật Mỹ CDC chấp nhận [27], và dựa trên công cụ 'bảng câu hỏi tầm soát về các chất gây nghiện, rượu, thuốc lá - ASSIST[85] -Có hút thuốc lá: những người đã hút ít nhất 100 điếu thuốc, hiện tại còn đang hút thuốc lá. -Không hút thuốc lá: những người chưa bao giờ hút thuốc lá, hoặc đã từng hút ít hơn 100 điếu thuốc, hoặc trước đây có hút nhưng đã bỏ thuốc lá trên 5 năm	Có/không	Phân loại
Uống rượu, bia	Được tính theo lượng rượu uống trong ngày tính bằng gam, dựa theo công thức: Số gam rượu = Số ml rượu x Độ rượu x Khối lượng riêng của rượu (0,8 gam/ml) -Uống dưới 10 g/ngày: Không uống rượu.	Có/không	Phân loại

Tên biến số	Định nghĩa/cách đo lường	Giá trị	Loại biến
	-Uống trên 10 g/ngày: Có uống rượu [17], và dựa trên công cụ 'bảng câu hỏi tầm soát về các chất gây nghiện, rượu, thuốc lá - ASSIST[85]		
Ure, Creatinin, Điện giải đồ, troponin I	Lấy máu xét nghiệm lúc nhập viện	mmol/l, mg/dl, mmol/l, pg/ml	Liên tục
eGFR	Tính theo công thức CKD-EPI Creatinine Equation (2009) theo Creatinin ngày 1 và 3 [73]	ml/phút/ 1,73m^2	Liên tục
AST, ALT	Lấy máu xét nghiệm Đổi từ đơn vị µkat/l sang UI/l bằng cách chia cho 0,0167	UI/L	Liên tục
NGAL huyết tương	Lấy máu xét nghiệm ngày 1	ng/ml	Liên tục
Cystatin C	Lấy máu xét nghiệm ngày 1	mg/l	Liên tục
NT-proBNP	Lấy máu xét nghiệm ngày 1 Giá trị > 35000 pg/ml sẽ nhận giá trị 35000 pg/ml	pg/ml	Liên tục
Nhịp xoang; Rung nhĩ/ECG	Nhịp xoang: sóng P dương ở DII, âm ở avR, mỗi P có 1 QRS và PR bình thường [50] Rung nhĩ: không có sóng P thay bằng sóng f lăn tăn tần số 400-600l/p, phức bộ QRS không đều [50]. Ghi nhận trên điện tâm đồ có kết quả đọc bởi BS điều trị	Có/không	Phân loại
Bóng tim to; tái phân bố tuần hoàn về đỉnh phổi; đường Kerley, phù phổi/XQ ngực thẳng	Bóng tim to: chỉ số tim-ngực > 0,5 trên phim sau trước. Tái phân bố tuần hoàn về đỉnh phổi: mạch máu phổi ở đỉnh rõ hơn, lớn hơn ở đáy phổi, mạch máu phổi ra quá 1/3 ngoài phế trường. Đường Kerley: đường trắng nhỏ nằm ngang, đi từ trong ra màng phổi, không theo mạch máu phổi ở đáy phổi nếu là đường	Có/ không	Phân loại

Tên biến số	Định nghĩa/cách đo lường	Giá trị	Loại biến
	Kerley B, ở đỉnh phổi nếu là đường Kerley A Phù phổi: mờ từ rốn phổi ra ngoại biên hai phổi, có hình ảnh cánh bướm [65] Ghi nhận trên phim XQ ngực thẳng, đọc kết quả bởi BS chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh		
Phân suất tống máu thất trái LVEF	Siêu âm tim qua thành ngực theo phương pháp M mode, phương pháp Teichholz hay Simpson nếu có bệnh tim thiếu máu cục bộ bằng máy siêu âm tim Philips	Có/không	Phân loại
Thuốc sử dụng: UC beta, UCMC, UCTT, Furosemide, Verospiron, Digoxin, Dobutamin, Dopamin, Noradrenaline, Adrenaline, Nitrate	Ghi nhận trong hồ sơ bệnh án thuốc điều trị lúc nhập viện	Có/không	Phân loại
Tổn thương thận cấp (AKI)	Tăng hoặc giảm Creatinin huyết thanh ≥ 0,3 mg/dL (≥ 26,5µmol/l) trong vòng 48 giờ	Có/Không	Phân loại
Số ngày nằm viện	Số ngày điều trị nội trú = (ngày ra viện – ngày vào viện) + 1 Trong trường hợp người bệnh vào viện đêm hôm trước và ra viện vào sáng hôm sau (từ 4 tiếng đến dưới 8 tiếng) chỉ được tính một ngày [2]	Ngày	Liên tục
Tử vong trong bệnh viện, bệnh nặng xin về*	Ghi nhận theo hồ sơ bệnh án	Có/Không	Phân loại
Tử vong do	Ghi nhận theo hồ sơ bệnh án	Có/Không	Phân loại

Tên biến số	Định nghĩa/cách đo lường	Giá trị	Loại biến
nguyên nhân tim mạch**			

***Bệnh nặng xin về hay tử vong trong bệnh viện:** lâm sàng nặng lên, bệnh nhân được hồi sinh tim phổi nhưng người nhà xin xuất viện trước khi tử vong hoặc tử vong trong bệnh viện.

****Tử vong do nguyên nhân tim mạch:** bao gồm tử vong do nhồi máu cơ tim cấp, đột tử do tim, do suy tim, do đột quỵ, do thủ thuật tim mạch, do xuất huyết tim mạch, do các nguyên nhân tim mạch khác.

Tử vong do nhồi máu cơ tim cấp: tử vong do bất cứ cơ chế tim mạch nào (loạn nhịp tim, đột tử do tim, suy tim, đột quỵ, thuyên tắc phổi, bệnh động mạch ngoại biên) ≤ 30 ngày sau nhồi máu cơ tim cấp.

Đột tử do tim: tử vong không có dấu hiệu báo trước, không bao gồm nhồi máu cơ tim, bao gồm:

+ Tử vong có chứng kiến mà không có triệu chứng mới hay nặng lên

+ Tử vong trong vòng 60 phút có chứng kiến với các triệu chứng tim mạch mới hoặc nặng lên trừ khi triệu chứng gợi ý nhồi máu cơ tim

+ Tử vong có chứng kiến được cho là rối loạn nhịp tim (ghi nhận trên điện tâm đồ, trên monitor theo dõi, hoặc không có chứng kiến nhưng ghi nhận trên máy khử rung chuyển nhịp cấy được ICD).

+ Tử vong sau ngưng tim hồi sinh tim phổi không thành công ví dụ: đột tử do tim không đáp ứng ICD, ngưng tim do hoạt động điện vô mạch.

+ Tử vong sau hồi sinh thành công do ngưng tim mà không xác định nguyên nhân tim mạch hay không do tim mạch đặc hiệu.

+ Tử vong không chứng kiến ở người trước đó còn sống và ổn định về lâm sàng ≤ 24 giờ mà không có bằng chứng gợi ý tử vong không do tim mạch (cần cung cấp thông tin về tình trạng lâm sàng của bệnh nhân trước khi tử vong nếu có)

Tử vong do suy tim: tử vong liên quan đến các triệu chứng cơ năng và triệu chứng thực thể của suy tim nặng lên bất kể nguyên nhân suy tim là do nhồi máu cơ

tim đơn thuần hay tái phát, bệnh cơ tim do thiếu máu cục bộ hay không do thiếu máu cục bộ, tăng huyết áp hay bệnh van tim.

Tử vong do đột quỵ: tử vong do hậu quả trực tiếp của đột quỵ hay là biến chứng của đột quỵ

Tử vong do thủ thuật tim mạch: tử vong liên quan ngay tức thời với các thủ thuật/phẫu thuật/ thăm dò tim mạch

Tử vong do xuất huyết tim mạch: tử vong do xuất huyết nội sọ không đột quỵ, vỡ mạch máu không do chấn thương, không do thủ thuật (vỡ phình động mạch chủ), xuất huyết gây chèn ép tim cấp

Tử vong do các nguyên nhân tim mạch khác: tử vong do tim mạch mà không bao gồm các loại trên nhưng có nguyên nhân đặc hiệu rõ ràng như thuyên tắc phổi, bệnh động mạch ngoại biên [61].

Phân loại suy tim dựa vào EF

Bảng 2.2. Phân loại suy tim dựa vào EF theo ESC 2016 [101]

Loại suy tim		**Suy tim PSTM giảm**	**Suy tim PSTM trung gian**	**Suy tim PSTM bảo tồn**
Tiêu chuẩn	**1**	Triệu chứng cơ năng và/hoặc triệu chứng thực thể suy tim[a]	triệu Chứng cơ năng và/hoặc triệu chứng thực thể suy tim[a]	Triệu chứng cơ năng và/hoặc triệu chứng thực thể suy tim[a]
	2	EF < 40%	EF 40-49%	EF ≥ 50%
	3		1.Tăng peptide lợi niệu natri[b] 2.Ít nhất 1 tiêu chuẩn sau: - bệnh tim cấu trúc (dày thất trái và/ hoặc lớn nhĩ trái) - rối loạn chức năng	1.Tăng peptide lợi niệu natri[b] 2.Ít nhất 1 tiêu chuẩn sau: - bệnh tim cấu trúc (dày thất trái và/ hoặc lớn nhĩ trái) - rối loạn chức năng

			tâm trương thất trái	tâm trương thất trái

[a] Triệu chứng thực thể có thể không có nếu suy tim giai đoạn đầu (đặc biệt là suy tim EF bảo tồn) và bệnh nhân đã điều trị với lợi tiểu

[b] BNP > 35 pg/mL và/hoặc NT-proBNP >125 pg/mL

2.2.4. Các bước tiến hành

Bao gồm các bước sau:

- Hỏi tiền sử bệnh

- Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng: Chẩn đoán suy tim cấp, suy tim mất bù cấp.

- Xét nghiệm các chất chỉ điểm sinh học: Creatinin để xác định hội chứng tim thận type 1

- Phân nhóm nghiên cứu: nhóm hội chứng tim thận type 1, nhóm không hội chứng tim thận type 1

2.2.4.1. Hỏi tiền sử bệnh

Khai thác tiền sử tim mạch hay nội khoa đi kèm: THA, bệnh mạch vành, bệnh van tim, bệnh cơ tim, suy tim, rung nhĩ, đái tháo đường, bệnh thận mạn, v.v…để chọn đối tượng đạt tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

2.2.4.2. Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng

Khám lâm sàng cẩn thận, tỉ mỉ, đánh giá dấu hiệu sinh tồn: tần số tim, huyết áp tâm thu, tâm trương; tĩnh mạch cổ nổi, tiếng tim T3, phù, ran ẩm, đo độ bão hòa oxygen spO2. Sau đó bệnh nhân được lấy máu xét nghiệm.

2.2.4.3. Các xét nghiệm thực hiện trong nghiên cứu

Định lượng nồng độ Creatinin trong huyết thanh

+ Định lượng nồng độ Creatinin huyết thanh được thực hiện tại khoa xét nghiệm Trung tâm y khoa Medic địa chỉ: 254 Hòa Hảo, quận 10, Tp Hồ Chí Minh với bộ thuốc thử Alinity c Creatinine Reagent chạy trên hệ thống Alinity của Abbott Laboratories.

+ Nguyên lý xét nghiệm Creatinin: Creatinin được định lượng theo phương pháp của Jaffé mà không khử protein. Làm nghiệm pháp Creatinin kết hợp với picrat trong hỗn hợp kiềm tạo thành phức hợp có màu vàng cam, sau đó phức hợp này được đo qua máy. Giá trị bình thường của creatinin máu ở người trưởng thành:

- Nam: 44 – 106 µmol/L
- Nữ: 35,4 – 97,24 µmol/L

+ Creatinin huyết thanh được đo 2 lần: lần 1 lấy mẫu vào sáng hôm sau khi nhập viện và 1 mẫu sau nhập viện 48 giờ.

Định lượng nồng độ NGAL trong huyết tương

+ Định lượng nồng độ NGAL được thực hiện tại khoa xét nghiệm Trung tâm y khoa Medic địa chỉ: 254 Hòa Hảo, quận 10, Tp Hồ Chí Minh, với bộ thuốc thử Human NGAL ELISA kit 036RUO của công ty BioPorto Diagnostics A/S Copenhagen, Denmark (Hình 2.1).

+ Nguyên lý: dùng kỹ thuật ELISA theo nguyên lý sandwich. Dựa vào tính đặc hiệu của kháng nguyên-kháng thể. Các giếng được phủ bởi kháng thể kháng NGAL. Mẫu huyết tương bệnh nhân có kháng nguyên được cho vào các giếng sẽ kết hợp với kháng thể phủ trên giếng và kháng thể kháng NGAL liên hợp với HRP (Horseradish Peroxidase) được thêm vào. Sau khi ủ sẽ tạo nên phức hợp kháng thể-kháng nguyên-kháng thể. Tiếp theo, các thành phần không kết hợp sẽ bị rửa đi. Sau đó cơ chất được thêm vào, cơ chất phản ứng với HRP tạo phức hợp màu. Cường độ màu của phức hợp này tỷ lệ thuận với nồng độ NGAL có trong mẫu huyết tương bệnh nhân và được đo ở bước sóng 450 nm [64].

+ Nhận định kết quả

Hình 2.2. Bộ thuốc thử Human NGAL ELISA kit 036RUO của hãng BioPorto Diagnostics A/S Copenhagen, Denmark

Nguồn: http://www.bioporto.com/Products/NGAL-ELISA-Kit-human).aspx

+ Theo một phân tích tổng hợp của tác giả Haase M. Và cộng sự thực hiện vào năm 2009 cho thấy độ chính xác của NGAL huyết tương/huyết thanh so với NGAL trong nước tiểu là tương đương [52], vì vậy chúng tôi sử dụng NGAL huyết tương trong nghiên cứu. Giá trị tham chiếu: < 250 ng/ml. Giá trị trung bình NGAL huyết tương đựng ống chứa EDTA là 97 ng/ml, hệ số biến thiên 3,1% [67].

+ Đo nồng độ NGAL huyết tương 1 lần, sáng ngày hôm sau nhập viện.

Xét nghiệm nồng độ NT-ProBNP trong huyết thanh

+Định lượng nồng độ NT-proBNP được thực hiện tại khoa xét nghiệm Trung tâm y khoa Medic, địa chỉ: 254 Hòa Hảo, quận 10, Tp Hồ Chí Minh, với bộ thuốc thử Elecsys® proBNP II của hãng Roche Diagnostics, Bromma, Sweden, chạy trên máy Cobas e411 analyser.

+ Nguyên lý: Định lượng dựa trên nguyên lý miễn dịch kiểu Sandwich sử dụng công nghệ điện hóa phát quang (ECLIA: Electro-chemiluminescence ‘sandwich’ immunoassay) [1]

+ Mẫu máu 1ml sau khi lấy từ bệnh nhân được đựng vào ống nghiệm tiêu chuẩn lấy mẫu chứa sẵn K3-EDTA. Mẫu máu được lưu trữ được 3 ngày ở 20-25°C, 6 ngày ở 2-8°C và 24 tháng ở -20°C.

+ Giá trị ngưỡng điểm cắt bình thường thời gian 1 xét nghiệm NT-proBNP là 20 phút. Roche Diagnostics (2013) là 125 pg/ml, với ngưỡng phát hiện thấp nhất là 5 ng/L và hệ số biến thiên giữa các xét nghiệm là ≤ 20%. Giá trị tham chiếu:

<75 tuổi: giá trị tham chiếu là ≤ 125 pg/mL

≥ 75 tuổi: giá trị tham chiếu là ≤ 450 pg/mL

+ Đo NT-proBNP huyết thanh 1 lần, sáng ngày hôm sau nhập viện.

Xét nghiệm nồng độ Cystatin C trong huyết thanh:

+ Mẫu máu 1ml được lấy buổi sáng ngày hôm sau đựng trong ống có chứa EDTA. Cystatin C được đo bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục có tăng cường các vi hạt latex. Cystatin C trong mẫu (huyết thanh, huyết tương) sẽ kết hợp với các vi hạt latex đã được bao phủ trên bề mặt bởi lớp kháng kháng thể, tạo thành phức hợp ngưng kết miễn dịch. Tiến hành xác định độ đục của phức hợp này bằng phương pháp đo quang bước sóng 546 nm. Dựa trên đường cong chuẩn để tính được nồng độ Cystatin C cần phân tích trong mẫu đo. Xét nghiệm chạy trên hệ thống Siemen [1]. Giá trị tham chiếu: 0,56-0,95 mg/L.

+ Đo nồng độ Cystatin C 1 lần, sáng ngày hôm sau nhập viện.

Các xét nghiệm khác

Thực hiện tại khoa xét nghiệm bệnh viện nhân dân 115

+ Xét nghiệm chuyên biệt cho tim: Troponin I độ nhạy cao (high sensitivity Troponin I). Troponin I được định lượng bằng phương pháp miễn dịch sandwich, sử dụng công nghệ vi hạt hóa phát quang (CMIA: chemiluminescent micro particle assay). Troponin I có trong mẫu thử đóng vai trò kháng nguyên được kẹp giữa hai kháng thể, kháng thể thứ nhất là kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng Troponin I đánh dấu biotin, kháng thể thứ hai là kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng Troponin I đánh dấu ruthenium (chất có khả năng phát quang) tạo thành phức hợp miễn dịch kiểu sandwich. Cường độ phát quang tỷ lệ thuận với nồng độ Troponin I có trong mẫu thử [1]. Bộ xét nghiệm của Abbott ARCHITECT. Giá trị bách phân vị thứ 99 là < 15,6 pg/ml đối với nữ và 34,2 pg/ml đối với nam.

+ Khí máu động mạch: pH, HCO_3^-, pO_2, pCO_2

+ Công thức máu: trên máy đếm tế bào máu. Máy gồm hai kênh: đếm tế bào ở kênh quang học theo phương pháp đếm tế bào dòng chảy và kênh đo Hb theo phương pháp so màu. Giá trị bình thường:

- Số lượng hồng cầu: 4-5,4M/µL
- Hemoglobin: 12,2-15,4g/dl
- Số lượng tiểu cầu: 150-400k/µL

+Glucose máu, Ure, điện giải đồ, AST, ALT được xét nghiệm trên máy sinh hóa tự động Beckman Coulter AU 2700, được lấy ngay lúc bệnh nhân nhập viện. Độ lọc cầu thận ước tính $eGFR_{CKDEPI}$ tính theo công thức Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 2009 [73] bao gồm Creatinin, tuổi, giới, chủng tộc: eGFR =141 x min $(S_{Cr}/\kappa, 1)^{\alpha}$ x max $(S_{Cr}/\kappa, 1)^{-1,209}$ x $0,993^{Tuổi}$ x 1,018 [nếu là nữ] x 1,159 [nếu da đen], trong đó:

- eGFR (estimated glomerular filtration rate: độ lọc cầu thận ước tính) = mL/phút/1,73 m^2
- SCr (standardized serum creatinine: creatinin huyết thanh chuẩn hóa) = mg/dL
- κ = 0,7 (nữ) hoặc 0,9 (nam)
- α = -0,329 (nữ) hoặc -0,411 (nam)
- min = tối thiểu của SCr/κ hoặc 1
- max = tối đa của SCr/κ hoặc 1
- Tuổi = năm

2.2.4.4. Hình ảnh học

- Điện tâm đồ: ghi nhận nhịp tim: nhịp xoang, rung nhĩ…

- Chụp X quang tim phổi thẳng: ghi nhận dấu hiệu suy tim trên X-quang, bao gồm: bóng tim to (chỉ số tim /lồng ngực > 50%), tái phân bố tuần hoàn về đỉnh phổi, có đường Kerley B, tràn dịch màng phổi.

- Siêu âm tim: ghi nhận phân suất tống máu thất trái LVEF đo theo phương pháp Teichholz hay Simpson nếu có bệnh tim thiếu máu cục bộ.

2.2.4.5. Điều trị

Bệnh nhân được điều trị chuẩn theo phác đồ suy tim cấp và mạn của Hội Tim Mạch Châu Âu năm 2016: ghi nhận thuốc bệnh nhân được sử dụng: UCMC, UCTT, lợi tiểu quai Furosemide, ức chế beta, Dobutamin, Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin, oxy, thở máy không xâm lấn/xâm lấn, điều trị thay thế thận liên tục. Bác sĩ điều trị không biết nồng độ NGAL của bệnh nhân.

2.2.4.6. Theo dõi sau xuất viện

Ghi nhận thời gian nằm viện, tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong do nguyên nhân tim mạch trong bệnh viện/bệnh nặng xin về, tử vong sau 30 ngày, tái nhập viện trong 30 ngày, tử vong 12 tháng sau xuất viện bằng các cách sau:

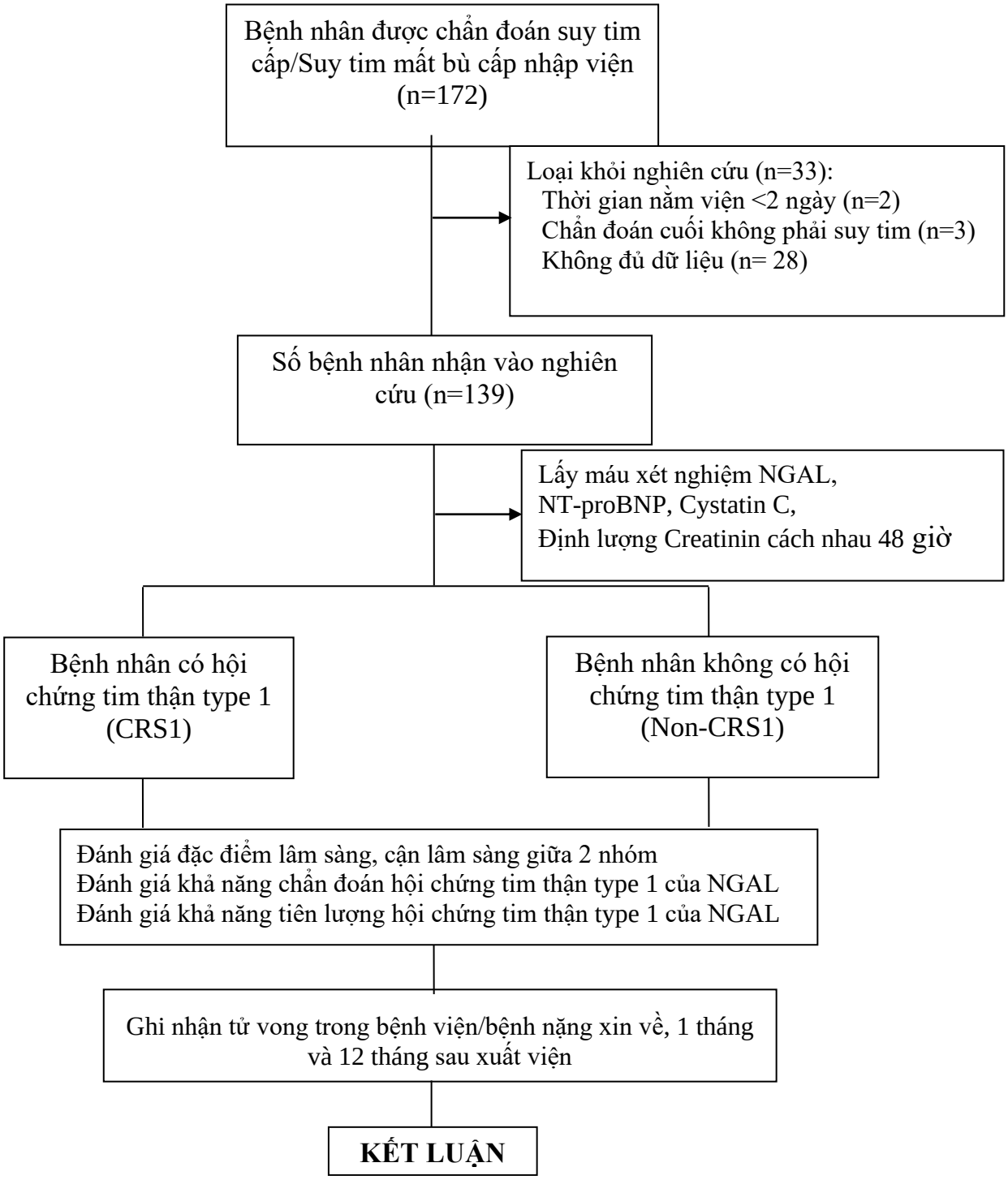
- Theo dõi bệnh nhân nhập viện hay tái khám tại bệnh viện (phòng khám, tại khoa bằng hồ sơ bệnh án).

- Gọi điện thoại hỏi thăm tình trạng của bệnh nhân sau xuất viện.

- Đến nhà bệnh nhân hỏi thăm tình trạng của bệnh nhân sau xuất viện nếu không gọi điện thoại liên lạc được, ghi nhận giấy chứng tử (nếu có).

- Trường hợp không đến nhà bệnh nhân được thì gửi thư đến tận nhà bệnh nhân, cho số điện thoại của nhà nghiên cứu để bệnh nhân hoặc người nhà nhắn tin hoặc gọi điện thoại (có hỗ trợ chi phí) báo tình trạng của bệnh nhân sau xuất viện.

2.2.4.7. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu

2.2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS version 26 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0), phần mềm MedCalc version 19.0.5 và phần mềm Rstudio version 1.2.5001.

Các phương pháp thống kê:

- Kiểm tra phân phối chuẩn bằng phép kiểm Kolmogorow-Smirnov [43].

- Biến định lượng được biểu diễn bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn nếu thuộc phân phối chuẩn hay trung vị và khoảng tứ phân vị giá trị ở vị trí (bách phân vị thứ 25-bách phân vị 75) nếu không thuộc phân phối chuẩn.

+ So sánh sự khác biệt giữa 2 số trung bình bằng phép kiểm t không ghép cặp (nếu các số trung bình thuộc phân phối chuẩn), phép kiểm Mann-Whitney U test (nếu số trung bình không thuộc phân phối chuẩn) [43].

+ So sánh giữa các số trung bình (≥ 3) bằng phân tích phương sai 1 yếu tố ANOVA nếu biến số thuộc phân phối chuẩn và kiểm định phi tham số Kruskal-Wallis nếu biến số không thuộc phân phối chuẩn.

+ Đối với phương sai không đồng nhất sử dụng phép kiểm t theo công thức Welch.

+ Khảo sát mối tương quan tuyến tính giữa 2 biến định lượng được biểu thị bằng hệ số r và kiểm định bằng giá trị p (tương quan hạng Pearson nếu thuộc phân phối chuẩn và tương quan hạng Spearman rho nếu không thuộc phân phối chuẩn) [14]. Nhận định tương quan như sau [7]:

- $r = 0$: Không có mối tương quan
- $r < 0$: Tương quan nghịch chiều giữa 2 biến số
- $r > 0$: Tương quan thuận chiều giữa 2 biến số

* $|r| \leq 0,33$: Tương quan ít chặt chẽ

* $0,33 < |r| \leq 0,66$: Tương quan chặt chẽ

* $|r| > 0,66$: Tương quan rất chặt chẽ

- Biến định tính được hiển thị bằng tần số (tỷ lệ %)

+ So sánh sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ dùng phép kiểm χ^2 2 đuôi; Fisher's exact test đối với những bảng 2x2 có 20% ô có tần số kỳ vọng < 5.

- Phân tích hồi quy tuyến tính Linear regression đơn biến giữa NGAL với các biến số định lượng. Các biến số có giá trị $p < 0,1$ được chọn vào mô hình hồi quy tuyến tính đa biến [18]. Đánh giá hiện tượng đa cộng tuyến (Multicollinearity) giữa các biến định lượng bằng cách sử dụng hệ số phóng đại phương sai VIF (variance

inflation factor). Nếu VIF > 2,5[111] thì có thể có hiện tượng đa cộng tuyến vì hiện tượng đa cộng tuyến vi phạm giả định của mô hình hồi quy tuyến tính cổ điển là các biến độc lập không có mối quan hệ tuyến tính với nhau, nếu VIF > 2,5 thì không đưa vào cùng lúc trong phương trình hồi quy đa biến.

- Phân tích hồi quy nhị phân logistic đơn biến (Binary logistic) giữa tổn thương thận cấp (AKI) với các biến số định tính hay không thuộc phân phối chuẩn. Các biến số có giá trị p < 0,1 được chọn vào mô hình hồi quy logistic đa biến [18] bằng kiểm định Wald với phương pháp stepwise backward.

- Tìm mô hình hồi quy tối ưu bằng phương pháp BMA (Bayesian Model Average), chọn mô hình tối ưu nhất với tiêu chuẩn thông tin Bayes BIC (Bayesian Information Criteria) nhỏ nhất và xác suất hậu định post prob lớn nhất [6].

- Xây dựng mô hình dự báo bằng cách chia số liệu làm 2 bộ số liệu nhỏ: bộ huấn luyện “training set” (chiếm 60% số liệu) và bộ thử nghiệm “testing set” (chiếm 40% số liệu). Xây dựng mô hình dự báo trong “training set”, sau đó lượng giá (validation) mô hình dự báo trên “testing set” sử dụng phương pháp lượng giá chéo 10 lần (10-fold cross-validation) để lượng giá mô hình trong bộ “testing set”. Cuối cùng đánh giá độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm bằng ma trận nhầm lẫn (confusion matrix)[110]. Hình thức thể hiện mô hình có thể bằng phương trình dự báo hay là toán đồ (nomogram).

- Dựa trên các biến số dự báo hội chứng tim thận type 1 chúng tôi xây dựng toán đồ (nomogram) dự báo hội chứng tim thận type 1 bằng gói rms trong phần mềm Rstudio.

- Phân tích xác suất sống còn tích lũy trong bệnh viện và sau xuất viện 12 tháng bằng phép ước tính Kaplan-Meier và dùng kiểm định log-rank bằng cách so sánh 2 hàm xác suất tích lũy của 2 nhóm.

- Tiến hành phân tích hồi quy Cox để tìm yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong sau xuất viện.

- Đánh giá độ chính xác của xét nghiệm NGAL, bằng vẽ đường cong ROC và tính diện tích dưới đường cong ROC (Receiver Operating characteristic Curve) AUC (Area under the curve). Sử dụng phương pháp Delong để tính sai số chuẩn.

Đường cong ROC là đường biểu diễn của các điểm có tọa độ tương ứng trục hoành là dương tính giả (bằng 1 trừ độ đặc hiệu) và trục tung là độ nhạy của xét nghiệm của các ngưỡng từ thấp đến cao. AUC được dùng để đánh giá độ chính xác của một xét nghiệm, dựa vào hệ thống điểm sau [7]:

+ Rất tốt: 0,90 – 1
+ Tốt: 0,80 – 0,90
+ Khá tốt: 0,70 – 0,80
+ Không tốt: 0,60 – 0,70
+ Không có giá trị: 0,50 – 0,60.

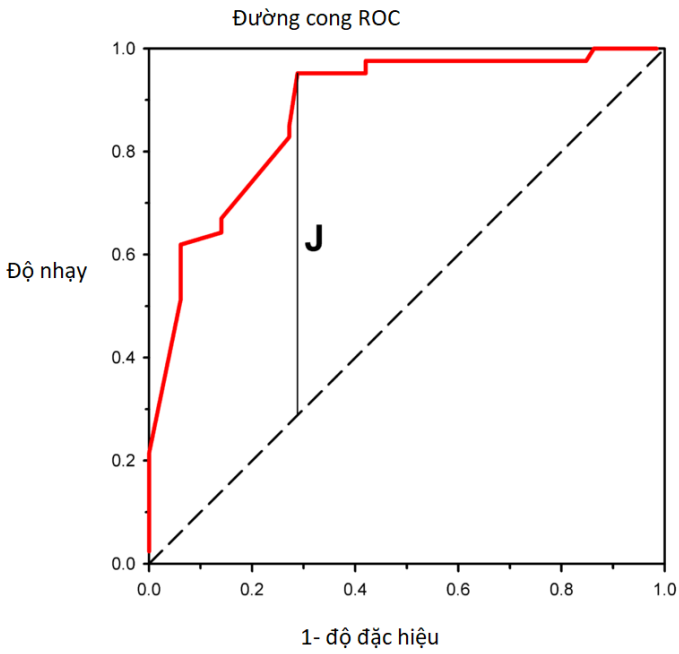
- Xác định điểm cắt (cut off): dùng chỉ số **Youden** (Youden index) J để xác định giá trị nào có độ nhạy và độ đặc hiệu nhất.

J = max(Se+Sp -1) (hình 2.2)

Với: Se (Sensitivity) là độ nhạy; Sp (Specificity) là độ đặc hiệu

Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương (PPV) và giá trị dự đoán âm (NPV) theo công thức ở bảng 2.4.

- Phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.



Hình 2.3. Giá trị J cao nhất của đường cong ROC

Nguồn: Nguyễn Văn Tuấn, 2015 [7]

Bảng 2.3. Cách tính độ nhạy, độ đặc hiệu, các giá trị dự đoán và các tỷ số khả dĩ[7]

		Bệnh	**Không bệnh**	**Tổng cộng**
Xét nghiệm	Dương tính	a	b	a+b
	Âm tính	c	d	c+d
Tổng cộng		a+c	b+d	a+b+c+d

Độ đặc hiệu = d/(b+d), độ nhạy = a/(a+c)

Giá trị dự đoán dương (PPV) = a/(a+b), Giá trị dự đoán âm (NPV) = d/(d+c)

Tỷ số khả dĩ (Likelihood Ratio) dương LR + = độ nhạy/(1- độ đặc hiệu)

Tỷ số khả dĩ (Likelihood Ratio) âm LR - = (1- độ nhạy)/độ đặc hiệu

Xử lý các yếu tố nhiễu: để hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu hoặc hiệp biến tiến hành phân tích hồi quy đa biến.

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề tài được thông qua các hội đồng đạo đức của trường Đại học Y-Dược Huế, Đại học Huế và Hội đồng đạo đức của Bệnh Viện Nhân Dân 115.

Chúng tôi chỉ tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân suy tim có hoặc không hội chứng tim thận type 1 để chẩn đoán và quyết định điều trị.

Tất cả bệnh nhân đều tự nguyện tham gia nghiên cứu, đều ký tên vào bảng đồng ý tham gia nghiên cứu.

Các xét nghiệm cơ bản được phân tích tại Khoa Xét nghiệm Bệnh viện nhân dân 115 TpHCM (bệnh nhân và BHYT thanh toán) và xét nghiệm NGAL, Cystatin C và NT-proBNP, Creatinin tại Trung tâm Y Khoa Medic hoàn toàn miễn phí (do nghiên cứu viên chi trả).

Tất cả các thông tin cá nhân và bệnh tật đều được giữ bí mật thông qua việc mã hóa trên máy tính để đảm bảo quyền lợi riêng tư của bệnh nhân. Bên cạnh đó, chúng tôi luôn hạn chế sự tiếp cận những thông tin thu thập được cho người khác biết trừ người hướng dẫn khoa học đề tài này. Sau khi hoàn tất đề tài này, chúng tôi dự định lưu trữ bảng câu hỏi thu thập số liệu các mẫu nghiên cứu trong 5 năm; sau đó nếu không tiếp tục công trình, chúng tôi sẽ hủy bỏ toàn bộ số liệu.

Chương 3
KẾT QUẢ KẾT NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 09/2018 đến tháng 06/2019, có 172 ca nhập viện được chẩn đoán ban đầu là suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp. Sau quá trình theo dõi và điều trị, có 33 ca bị loại khỏi nghiên cứu vì không thỏa tiêu chuẩn nhận và thuộc tiêu chuẩn loại trừ, cuối cùng chúng tôi thu thập được 139 ca suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp thỏa tiêu chuẩn nhận và không có tiêu chuẩn loại trừ vào nghiên cứu. Trong 139 ca có 48 ca được chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 chiếm tỷ lệ là: **34,5%**. Chúng tôi chia làm 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 (CRS1, n=48) và không hội chứng tim thận type 1 (Non-CRS1, n=91). Trong nhóm có hội chứng tim thận type 1 có 04 ca thiếu số liệu EF, 01 ca không có xét nghiệm công thức máu; nhóm không có hội chứng tim thận type 1 có 07 ca thiếu số liệu EF, 01 ca không xét nghiệm công thức máu. Sau 12 tháng theo dõi sau xuất viện, có 10 ca mất theo dõi chiếm tỷ lệ 7,2%.

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm dân số học

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới tính và BMI của nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1

Các đặc điểm		CRS1		Non-CRS1		Tổng		Giá trị p
		n	%	n	%	n	%	
Tuổi	< 50	9	18,8	12	13,2	21	15,1	0,611*
	50 – 75	25	52,0	47	51,6	72	51,8	
	> 75	14	29,2	32	35,2	46	33,1	
	Tổng	**48**	**100,0**	**91**	**100,0**	**139**	**100,0**	
	TB ± ĐLC NN - LN	64,06 ± 15,30 20 – 94		67,19 ± 15,99 29 – 96		66,11 ± 15,77 20 – 96		0,268**
Giới tính	Nam	24	50,0	46	50,5	70	50,4	0,951*
	Nữ	24	50,0	45	49,5	69	49,6	
BMI (kg/m^2)	n Trung vị (25%-75%)	n=41 23,44 22,28 – 25,35		n=74 23,44 21,20 – 24,38		n=115 23,44 21,56 – 24,84		0,146***

**Kiểm định χ^2 **Kiểm định t ***Kiểm định Mann-Whitney*

Nhận xét

- Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 66,11 ± 15,77; nhỏ nhất là 20 tuổi và lớn nhất là 96 tuổi.

- Tuổi trung bình trong nhóm có hội chứng tim thận type 1 thấp hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê p > 0,05.

- Nam giới chiếm tỷ lệ 50,4%, tỷ số nam/nữ = 70/69 =1,01. Có sự tương đồng về giới tính giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1 với p > 0,05.

- Trong 139 ca chỉ có 115 ca có giá trị BMI với trung bình là 23,34 ± 3,14.

- Không có sự khác biệt về BMI giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1, p > 0,05.

3.1.2. Đặc điểm lý do nhập viện

Bảng 3.2. Đặc điểm lý do nhập viện của nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1

Lý do nhập viện	**CRS1**		**Non-CRS1**		**Tổng**		**Giá trị p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Khó thở	40	83,3	70	76,9	110	79,1	0,407*
Đau ngực	6	12,5	19	20,9	25	18,0	
Khác	2	4,2	2	2,2	4	2,9	
Tổng	**48**	**100,0**	**91**	**100,0**	**139**	**100,0**	

**Kiểm định Fisher Exact*

Nhận xét

- Đa số bệnh nhân nhập viện với lý do khó thở với 110 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 79,1%, kế đến là đau ngực có 25 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 18,0%, còn lại là các lý do khác.

- Không có sự khác biệt về lý do nhập viện giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1, p > 0,05.

3.1.3. Đặc điểm tiền căn

Bảng 3.3. Đặc điểm tiền căn của nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1

Đặc điểm tiền căn	CRS1 n=48		Non-CRS1 n=91		Tổng n=139		Giá trị p
	n	%	n	%	n	%	
Tăng huyết áp	34	70,8	55	60,4	89	64,0	0,225
Đái tháo đường	20	41,7	31	34,1	51	36,7	0,377
Rối loạn lipid máu	4	8,3	5	5,5	9	6,5	0,496*
Hút thuốc lá	5	10,4	9	9,9	14	10,1	1,000*
Uống rượu, bia	1	2,1	0	0,0	1	0,7	0,345*
BTTMCB	18	37,5	33	36,3	51	36,7	0,886
Bệnh cơ tim giãn nở	2	4,2	3	3,3	5	3,6	1,000*
Can thiệp mạch vành qua da	0	0,0	1	1,1	1	0,7	1,000*
Bệnh van tim	5	10,4	21	23,1	26	18,7	0,069
Suy tim	18	37,5	31	34,1	49	35,3	0,687
Bệnh thận mạn	12	25,0	11	12,1	23	16,5	0,051
TBMMN cũ	3	6,3	6	6,6	9	6,5	1,000*
NMCT cũ	2	4,2	10	11,0	12	8,6	0,218*

**Kiểm định Fisher Exact*

Nhận xét

- Đa số bệnh nhân có tiền căn tăng huyết áp chiếm tỷ lệ 64,0%, tiếp đến đái tháo đường và BTTMCB cùng chiếm tỷ lệ 36,7%, suy tim chiếm tỷ lệ 35,3%, bệnh van tim chiếm tỷ lệ 18,7% và bệnh thận mạn chiếm tỷ lệ 16,5%.

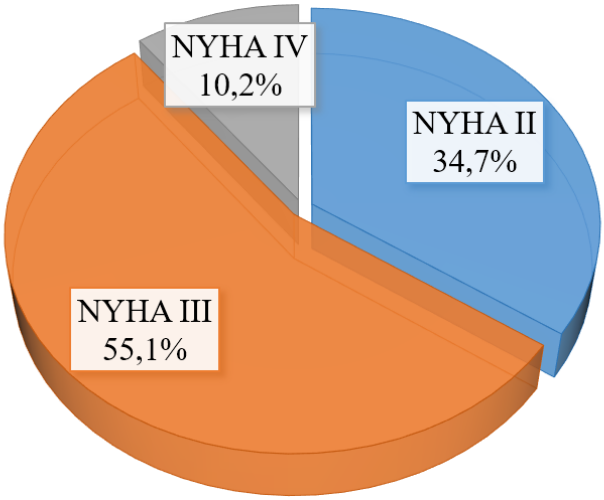
- < 10% bệnh nhân có tiền căn rối loạn chuyển hóa lipid, nhồi máu cơ tim cũ và TBMMN cũ.

- Một bệnh nhân (<1%) có tiền căn can thiệp mạch vành qua da và năm bệnh nhân (3,6%) có tiền căn bệnh cơ tim giãn nở.

- Khoảng 10% dân số nghiên cứu có hút thuốc lá và < 1% có uống rượu bia.

- Không có sự khác biệt về tiền căn giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1, p > 0,05.

Phân độ suy tim theo NYHA dựa trên tiền căn của bệnh nhân

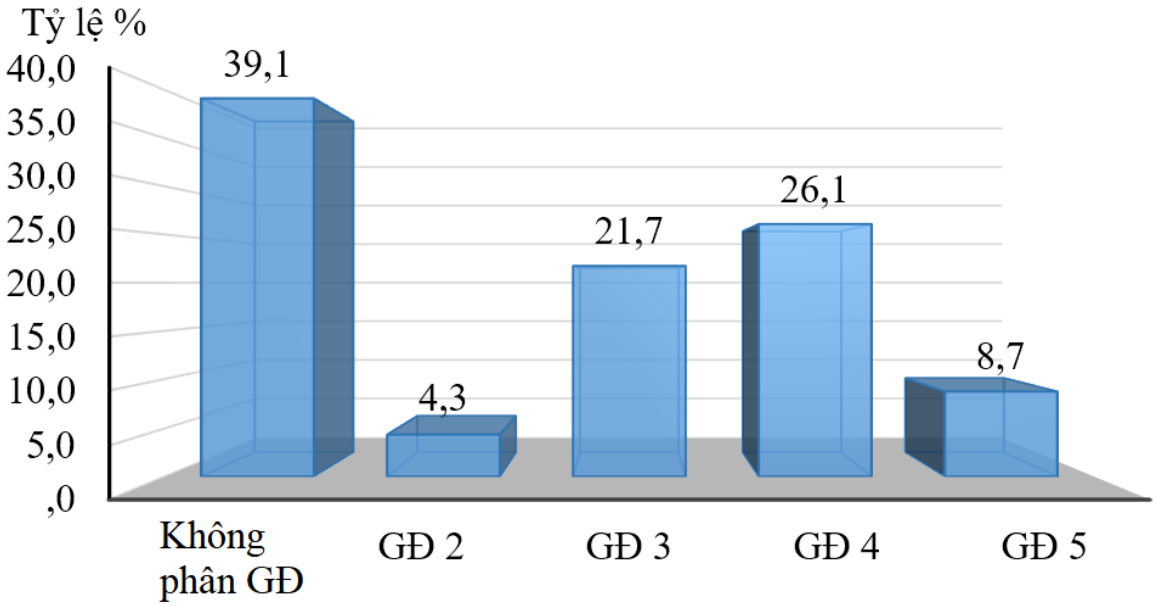


Biểu đồ 3.1. Phân độ suy tim (n=49) theo NYHA

Nhận xét

- Trong số 49 bệnh nhân có tiền căn suy tim NHYA III chiếm tỷ lệ cao nhất 55,1%, NYHA II 34,7% và NYHA IV chiếm tỷ lệ 10,2%.

Phân độ giai đoạn bệnh thận mạn dựa trên tiền căn của bệnh nhân



Biểu đồ 3.2. Các giai đoạn bệnh thận mạn (n=23) theo tiền căn

Nhận xét

- Trong số 23 bệnh nhân có tiền căn bệnh thận mạn, giai đoạn 4 chiếm tỷ lệ cao nhất 26,1%, giai đoạn 2 chiếm tỉ lệ thấp nhất 4,3%. Có 8,7% bệnh nhân thuộc giai đoạn 5.

3.1.4. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.4. Đặc điểm lâm sàng của nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1

Đặc điểm lâm sàng	CRS1 n=48		Non-CRS1 n=91		Tổng n=139		Giá trị p
	n	%	n	%	n	%	
Dấu hiệu sinh tồn lúc nhập viện (Trung vị (25%-75%)) (n=139)							
Tần số tim (lần/phút)	98,0 (84,0 – 115,5)		104 (88 – 114)		102 (87 – 114)		0,375*
HATT (mmHg)	120 (90 – 150)		114 (100 – 140)		120 (100 – 140)		0,617*
HATTr (mmHg)	70 (60 – 80)		70 (60 – 80)		70 (60 – 80)		0,531*
HAtb (mmHg)	88,3 (70,0 – 105,8)		86,7 (73,3 – 102,0)		86,7 (73,3 – 103,3)		0,617*
Độ bão hòa Oxygen (SpO2 %)	(n=45) 90 (87 – 96)		(n=87) 90 (86 – 94)		(n=132) 90,0 (86,3 – 95,0)		0,436*
Chẩn đoán (n=139)							
Phù phổi cấp	15	31,3	45	49,5	60	43,2	**0,039**
Sốc tim	9	18,8	14	15,4	23	16,5	0,612
Đợt mất bù ST mạn	24	50,0	31	34,1	55	39,6	0,068
NMCT cấp ST chênh lên	3	6,3	10	11,0	13	9,4	0,542**
NMCT cấp không ST chênh lên	16	33,3	26	28,6	42	30,2	0,561
Khác	17	35,4	28	30,8	45	32,4	0,578
Suy tim theo EF (n=128)							
EF giảm	10	22,7	25	29,8	35	27,3	0,294
EF trung gian	13	29,5	15	17,9	28	21,9	
EF bảo tồn	21	47,7	44	52,4	65	50,8	

**Kiểm định Mann-Whitney **Kiểm định Fisher Exact*

Nhận xét

- Nhịp tim nhanh lúc nhập viện với trung vị là 102 lần/phút và khoảng tứ phân vị là (87,75 - 114,0).

- Có 60 trường hợp được chẩn đoán phù phổi cấp chiếm tỷ lệ 43,2%; 39,6% trường hợp được chẩn đoán suy tim mất bù cấp; 16,5% trường hợp được chẩn đoán sốc tim; 55 trường hợp chiếm tỷ lệ 39,6% được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp, trong đó NMCT cấp ST chênh lên là 9,4% và NMCT cấp không ST chênh lên là 30,2%.

- Có 65 trường hợp (50,8%) suy tim phân suất tống máu bảo tồn EF ≥ 50%; 27,3% trường hợp suy tim phân suất tống máu giảm EF < 40%; 21,9% trường hợp suy tim phân suất tống máu trung gian EF 40-49%.

- Có sự khác biệt về tỷ lệ chẩn đoán phù phổi cấp giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1, p < 0,05.

- Không có khác biệt về dấu hiệu sinh tồn khác ngoại trừ phù phổi cấp lúc nhập viện, chẩn đoán, loại suy tim theo EF giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1, p > 0,05.

3.1.5. Tỷ lệ các phân typecủa hội chứng tim thận type 1

Bảng 3.5. Tỷ lệ (%) theo phân typecủa hội chứng tim thận type 1

Phân typecủa CRS1	Đặc điểm	Số ca (n)	Tỷ lệ (%)
Phân type 1	Tổn thương tim mới dẫn đến tổn thương thận mới	25	52,1
Phân type2	Tổn thương tim mới dẫn đến tổn thương thận cấp trên nền mạn	5	10,4
Phân type3	Suy tim mất bù cấp dẫn đến tổn thương thận cấp	11	22,9
Phân type4	Suy tim mất bù cấp dẫn đến tổn thương thận cấp trên nền mạn	7	14,6
Tổng cộng		**48**	**100,0**

Nhận xét

- Phân type 1 của hội chứng tim thận type 1 chiếm tỷ lệ cao nhất (52,1%) và thấp nhất là phân type2 (10,4%)

Bảng 3.6. Đặc điểm về hình ảnh học của nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1

Đặc điểm hình ảnh học	CRS1 n=48		Non-CRS1 n=91		Tổng n=139		Giá trị p
	n	%	n	%	n	%	
XQ ngực thẳng							
Phù phổi	13	27,1	32	35,2	45	32,4	0,333
Bóng tim to	24	50,0	43	47,3	67	48,2	0,758
Tăng tuần hoàn phổi	9	18,8	16	17,6	25	18,0	0,865
Mờ không đồng nhất	15	31,3	21	23,1	36	25,9	0,296
Tràn dịch màng phổi	4	8,3	9	9,9	13	9,4	1,000*
Điện tâm đồ							
Nhịp xoang	36	75,0	71	78,0	107	77,0	0,211
Rung nhĩ	7	14,6	17	18,7	24	17,3	
Khác	5	10,4	3	3,3	8	5,8	
Siêu âm tim EF (%) Trung vị (25%-75%)	(n=44) 48,00 (40,00 - 62,25)		(n=84) 50,00 (38,0 - 60,75)		(n=128) 50,00 (38,25 - 60,75)		0,750**

**Kiểm định Fisher's Exact* ***Kiểm định Mann-Whitney*

Nhận xét

- Có 32,4% XQ ngực thẳng có hình ảnh phù phổi cấp; bóng tim to chiếm tỷ lệ 48,2%; thâm nhiễm nhu mô phổi chiếm tỷ lệ 25,9% và tăng tuần hoàn phổi chiếm tỷ lệ 18,0%.

- Đa số bệnh nhân là nhịp xoang (77,0%), rung nhĩ chiếm tỷ lệ 17,3%.

- Phân suất tống máu thất trái LVEF trên siêu âm tim với trung vị là 50% và khoảng tứ phân vị 38,25% - 60,75%.

- Có sự tương đồng về đặc điểm hình ảnh học lúc nhập viện giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1.

- Phân suất tống máu thất trái LVEF trong nhóm có hội chứng tim thận type 1 thấp hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.7. Kết quả xét nghiệm của nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1

Kết quả xét nghiệm	**CRS1**		**Non-CRS1**		**Tổng**		**Giá trị p**
	n	**Giá trị**	**n**	**Giá trị**	**n**	**Giá trị**	
Neutrophil (K/µL) [(b)]	47	8,50 5,30 - 12,05	90	7,73 5,50 - 10,34	137	7,84 5,50 - 10,73	0,378**
Hb (g/dl) [(a)]	47	11,08 ± 3,14	90	13,47 ± 12,14	137	12,65 ± 10,06	0,189*
AST (UI/l) [(b)]	44	48,20 29,85- 110,07	71	46,90 28,50 - 105,57	115	47,49 28,80 - 105,57	0,670**
ALT (UI/l) [(b)]	44	33,11 17,75 - 87,76	71	28,02 17,90 - 69,20	115	29,70 17,84 - 80,10	0,639**
Ure (mmol/l) [(b)]	47	12,67 8,50 - 19,40	87	8,09 5,44 - 11,67	134	9,82 6,18 - 14,70	**<0,001****
Creatinin N1 (mg/dl) [(b)]	48	2,44 1,44 - 4,21	91	1,08 0,83 - 1,47	139	1,31 0,99 - 2,24	**<0,001****
$eGFR_{CKD-EPIN1}$ [(a)]	48	22,00 13,00 - 44,00	91	64,00 38,00 - 85,00	139	47,00 23,00 - 76,00	**<0,001****
Creatinin N3 [(b)]	48	2,84 1,36 - 4,87	91	1,07 0,80 - 1,44	139	1,29 0,87 - 2,34	**<0,001****
$eGFR_{CKD-EPIN3}$	48	19,50 10,50 - 48,75	91	67,00 38,00 - 87,00	139	50,00 23,00 - 79,00	**<0,001****
Na^+ (mmol/l) [(b)]	48	136,90 131,33 - 139,08	91	138,60 135,10 - 141,10	139	137,50 134,20 - 140,70	**0,048****
K^+ (mmol/l) [(b)]	47	4,15 3,55 - 4,59	86	3,96 3,51 - 4,44	133	4,05 3,54 - 4,49	0,237**
Cystatin C (mg/l) [(b)]	48	2,38 1,79 - 3,05	91	1,31 1,06 - 1,63	139	1,47 1,13 - 2,26	**<0,001****

Kết quả xét nghiệm	CRS1		Non-CRS1		Tổng		Giá trị p
	n	Giá trị	n	Giá trị	n	Giá trị	
NT-proBNP (pg/ml) (b)	48	20131 6265,50 - 35000	91	6130 2900 - 16144	139	8340 3860- 25217	**<0,001****
Troponin I (pg/ml) (b)	44	251,60 61,98 - 5484,4	86	283,40 41,73 - 3885,48	130	275,05 47,33 - 3928,78	0,553**
pH (a)	44	7,39 ± 0,10	73	7,42 ± 0,08	117	7,40 ± 0,09	0,08*
HCO_3^- (mmol/l) (a)	44	20,59 ± 6,12	73	22,97 ± 5,60	117	22,07 ± 5,89	**0,033***
pCO_2 (mmHg) (b)	44	33,50 27,78 - 40,98	73	35,00 29,95 - 39,65	117	35,00 29,05 - 40,05	0,378**
pO_2 (mmHg) (b)	44	75,00 60,00 - 113,25	73	77,00 62,50 - 111,00	117	76,00 61,00 - 111,00	0,609**

Giá trị: (a) TB ± ĐLC (b) Trung vị (25%-75%)

**Kiểm định t **Kiểm định Mann-Whitney*

Nhận xét

- Có sự tương đồng về kết quả xét nghiệm lúc nhập viện: Neutrophil, Hemoglobin, men gan (AST, ALT), Troponin I, khí máu động mạch (pH, pCO_2, pO_2), nồng độ K^+ giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1.

- Tuy nhiên, nồng độ Ure, Creatinin N1 và N3, Cystatin C và NT-proBNP ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 cao hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

- Nồng độ Na^+, HCO_3^- trong khí máu động mạch ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 thấp hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

- Độ lọc cầu thận ước tính theo creatinin ngày 1 ($eGFR_{CKDEPIN1}$) và ngày 3 ($eGFR_{CKDEPIN3}$) ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 thấp hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.1.6. Đặc điểm điều trị lúc nhập viện

Bảng 3.8. Đặc điểm điều trị lúc nhập viện của nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1

Đặc điểm điều trị lúc nhập viện	CRS1 n=48		Non-CRS1 n=91		Tổng n=139		Giá trị p
	n	%	n	%	n	%	
Lợi tiểu Furosemide	36	75,0	72	79,1	108	77,7	0,579*
Liều Furosemide (n) Trung vị (25%-75%)	n=35 40 (20 – 40)		n=70 40 (20 – 40)		n=105 40 (20 – 40)		0,660***
UCMC/UCTT	4	8,3	11	12,1	15	10,8	0,498*
Ức chế beta	0	0	2	2,2	2	1,4	0,545**
Dobutamin	6	12,5	11	12,1	17	12,2	0,944*
Dopamine	3	6,3	5	5,5	8	5,8	1,000*
Adrenaline	0	,0	1	1,1	1	0,7	1,000*
Noradrenaline	9	18,8	16	17,6	25	18,0	0,865*
Nitrates	28	58,3	57	62,6	85	61,2	0,621*
Thở Oxy	41	85,4	69	75,8	110	79,1	0,186*
Thở máy không xâm lấn (CPAP, BiPAP)	4	8,3	7	7,7	11	7,9	1,000*
Thở máy xâm lấn	5	10,4	8	8,8	13	9,4	0,766**
Điều trị thay thế thận liên tục (CRRT)	2	4,2	0	0	2	1,4	0,118**

**Kiểm định χ^2 ** Kiểm định Fisher Exact ***Kiểm định Mann-Whitney*

Nhận xét

- Đa số bệnh nhân có sử dụng lợi tiểu quai Furosemide chiếm tỷ lệ 77,7%, liều trung bình khoảng 40 mg. Nitrates được sử dụng ở 85 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 61,2%. Chỉ có 1 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 0,7% có sử dụng ức chế beta, trong khi đó có tới 18,0% bệnh nhân được sử dụng Noradrenaline.

- Có 2 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 1,4% điều trị thay thế thận liên tục ở nhóm có hội chứng tim thận type 1, tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê p > 0,05.

- Có sự tương đồng về đặc điểm điều trị lúc nhập viện giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1.

3.1.7. Đặc điểm kết cục lâm sàng

Bảng 3.9. Đặc điểm kết cục lâm sàng của nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1

Đặc điểm điều trị lúc nhập viện	**CRS1 n=48**		**Non-CRS1 n=91**		**Tổng n=139**		**Giá trị p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Thời gian nằm viện (ngày) Trung vị (25%-75%)	10 7 - 12		8 7 - 13		9 7 - 12		0,172**
Tử vong trong bệnh viện	12	25,0	9	9,9	21	15,1	**0,018***
Tử vong trong vòng 30 ngày	3	6,3	8	8,8	11	7,9	0,748*
Tử vong sau 12 tháng theo dõi sau xuất viện (n=129)[(a)]	20	45,5	26	30,6	46	35,7	0,095*
Tái nhập viện trong 30 ngày	5	10,4	11	12,1	16	11,5	0,769*

**Kiểm định χ^2 -Fisher's Exact Test **Kiểm định Mann-Whitney*

(a) Có 10 trường hợp mất theo dõi 12 tháng sau xuất viện

Nhận xét

- Thời gian nằm viện chung của 2 nhóm với trung vị là 9 ngày, khoảng tứ phân vị là 7-12 ngày.

- Thời gian nằm viện ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 tương đồng với nhóm không có hội chứng tim thận type 1, p > 0,05.

- Tỷ lệ tử vong trong bệnh viện và tử vong do nguyên nhân tim mạch ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm không có hội chứng tim thận type 1, p < 0,05.

- Tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày, tử vong sau 12 tháng theo dõi sau xuất viện ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 tương đồng với nhóm không có hội chứng tim thận type 1, p > 0,05.

- Tỷ lệ tái nhập viện trong 30 ngày không khác biệt ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1, p > 0,05.

3.2. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG TIM THẬN TYPE 1 CỦA CHỈ ĐIỂM SINH HỌC NGAL HUYẾT TƯƠNG

3.2.1. Khảo sát nồng độ NGAL huyết tương ở mẫu nghiên cứu

Bảng 3.10. Nồng độ NGAL huyết tương ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 và không có hội chứng tim thận type 1

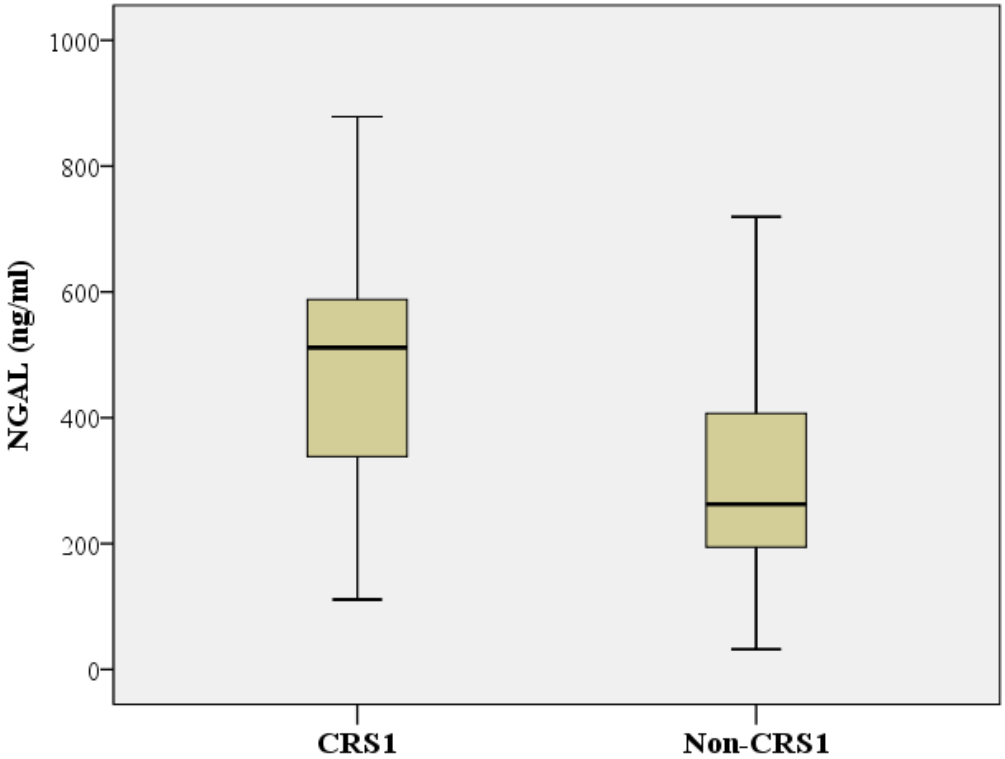
NGAL (ng/ml)	CRS1 n=48	Non-CRS1 n=91	Tổng n=139	Giá trị p
TB ± ĐLC	463,35 ± 187,67	305,43 ± 158,97	359,96 ± 184,81	**<0,001***
Trung vị 25% - 75%	511,63 330,39 - 589,87	262,59 191,78 - 412,07	327,13 205,38 - 517,66	

**Kiểm định Mann-Whitney*

Nhận xét

- Nồng độ NGAL huyết tương có trung vị là 327,13 ng/ml với tứ phân vị (205,38-516,66) ng/ml.

- Nồng độ NGAL huyết tương trong nhóm có hội chứng tim thận type 1 cao hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1, p < 0,05.



Biểu đồ 3.3. Nồng độ NGAL huyết tương ở nhóm hội chứng tim thận type 1 (CRS1) và nhóm không hội chứng tim thận type 1 (Non-CRS1) (n=139)

3.2.2. Nồng độ NGAL huyết tương theo nhóm tuổi và giới tính

Bảng 3.11. Nồng độ trung bình NGAL huyết tương theo nhóm tuổi, nhóm hội chứng tim thận type 1 và không có hội chứng tim thận type 1

Nhóm tuổi	NGAL (ng/ml)						Giá trị p (cùng hàng)
	CRS1 (n=48)		Non-CRS1 (n=91)		Tổng (n=139)		
	n	TB ± ĐLC	n	TB ± ĐLC	n	TB ± ĐLC	
<50 (1)	9	421,77 ± 171,82	12	250,83 ± 132,55	21	324,09 ± 170,25	**0,034****
50-75(2)	25	449,33 ± 210,57	47	291,42 ± 163,07	72	346,25 ± 194,80	**0,004****
>75 (3)	14	515,12 ± 151,16	32	346,47 ± 156,47	46	397,80 ± 172,11	**0,002****
Giá trị p (cùng cột)	$p^{(1)(2)}$ = 0,727* $p^{(1)(3)}$ = 0,185* $p^{(2)(3)}$ = 0,311*		$p^{(1)(2)}$ = 0,429* $p^{(1)(3)}$ = 0,084** $p^{(2)(3)}$ = 0,137**		$p^{(1)(2)}$ = 0,713** $p^{(1)(3)}$ = 0,108** $p^{(2)(3)}$ = 0,097**		

**Kiểm định t **Kiểm định Mann-Whitney*

Nhận xét

- Nồng độ NGAL huyết tương của nhóm có hội chứng tim thận type 1 các nhóm tuổi < 50 tuổi, 50-75 tuổi và trên 75 tuổi cao hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0,05.
- Nồng độ NGAL huyết tương giữa các nhóm tuổi < 50 tuổi, 50-75 tuổi, > 75 tuổi trong cùng nhóm không có sự khác biệt, p > 0,05.

Bảng 3.12. Nồng độ trung bình của NGAL huyết tương theo giới tính ở nhóm hội chứng tim thận type 1 và không có hội chứng tim thận type 1

Giới tính	NGAL (ng/ml)						Giá trị p (cùng hàng)
	CRS1 (n=48)		Non-CRS1 (n=91)		Tổng (n=139)		
	n	TB ± ĐLC	n	TB ± ĐLC	n	TB ± ĐLC	
Nam	24	450,90 ± 210,12	46	292,15 ± 147,02	70	346,58 ± 185,94	**0,003****
Nữ	24	475,80 ± 165,83	45	319,00 ± 170,91	69	373,54 ± 184,01	**<0,001***
Giá trị p (cùng cột)	0,651*		0,557**		0,373**		

**Kiểm định t **Kiểm định Mann-Whitney*

Nhận xét

- Nồng độ NGAL huyết tương giữa hai giới nam và nữ trong cùng nhóm không có sự khác biệt.

- Nồng độ NGAL huyết tương theo giới nam, nữ ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 cao hơn ở nhóm không có hội chứng tim thận type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p <0,05).

3.2.3. Nồng độ NGAL huyết tương theo đặc điểm tiền căn và hình ảnh học

Bảng 3.13. Nồng độ trung bình của NGAL huyết tương theo các đặc điểm tiền căn (n=139)

Đặc điểm tiền căn		**n**	**NGAL (ng/ml) (TB ± ĐLC)**	**Giá trị p***
Tăng huyết áp	Có	89	410,40 ± 177,41	**<0,001**
	Không	50	270,19 ± 163,77	
Đái tháo đường	Có	51	432,55 ± 186,28	**0,001**
	Không	88	317,89 ± 171,33	
BTTMCB	Có	51	384,72 ± 168,03	0,134
	Không	88	345,61 ± 193,35	
Suy tim	Có	49	367,18 ± 191,91	0,798
	Không	90	356,03 ± 181,80	
Bệnh thận mạn	Có	23	469,75 ± 196,79	**0,002**
	Không	116	338,19 ± 175,18	

**Kiểm định Mann-Whitney*

Nhận xét

- Trong nhóm có tiền căn bệnh lý nội khoa thì nồng độ NGAL huyết tương trung bình cao nhất ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn, kế đến là tiền căn có đái tháo đường type2. Nồng độ NGAL huyết tương trung bình thấp nhất ở nhóm có tiền căn suy tim.

- Nồng độ NGAL huyết tương trung bình giữa ở nhóm có tiền căn tăng huyết áp cao hơn nhóm không có tiền căn tăng huyết áp, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, p < 0,05.

- Nồng độ NGAL huyết tương trung bình giữa ở nhóm có tiền căn đái tháo đường cao hơn nhóm không có tiền căn đái tháo đường, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, p < 0,05.

- Nồng độ NGAL huyết tương trung bình giữa ở nhóm có tiền căn bệnh thận mạn cao hơn nhóm không có tiền căn bệnh thận mạn, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, p < 0,05.

- Nồng độ NGAL huyết tương giữa các nhóm tiền căn có hay không có BTTMCB và bệnh thận mạn không có sự khác biệt, p > 0,05.

Bảng 3.14. Nồng độ trung bình của NGAL huyết tương theo các đặc điểm hình ảnh học (n=139)

Đặc điểm hình ảnh học		**n**	**NGAL (ng/ml) (TB ± ĐLC)**	**Giá trị p**
Phù phổi	Có	45	377,77 ± 171,53	0,368*
	Không	94	351,44 ± 191,14	
Bóng tim to	Có	67	344,31 ± 177,36	0,400*
	Không	72	374,53 ± 191,57	
Tăng tuần hoàn phổi	Có	25	347,11 ± 199,37	0,703*
	Không	114	362,78 ± 182,28	
Mờ không đồng nhất	Có	36	340,48 ± 157,62	0,564*
	Không	103	366,77 ± 193,66	
Tràn dịch màng phổi	Có	13	375,40 ± 205,58	0,778*
	Không	126	358,37 ± 183,37	
Điện tâm đồ	Nhịp xoang	107	366,08 ± 183,11	0,546**
	Rung nhĩ	24	345,77 ± 179,30	
	Khác	8	320,67 ± 238,64	

**Kiểm định Mann-Whitney **Kiểm định Kruskal-Wallis*

Nhận xét

- Nồng độ NGAL huyết tương trung bình ở bệnh nhân có hình ảnh phù phổi, tràn dịch màng phổi trên XQ ngực cao hơn nhóm không có hình ảnh bất thường này, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,368; 0,778)

- Nồng độ NGAL huyết tương trung bình ở bệnh nhân có bóng tim to, tăng tuần hoàn phổi, thâm nhiễm nhu mô trên XQ ngực thấp hơn nhóm không có hình

ảnh bất thường này, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,4; 0,703; 0,564)

- Nồng độ NGAL huyết tương trung bình ở bệnh nhân có nhịp xoang trên ECG cao hơn nhóm có rung nhĩ và các nhóm khác, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,564)

3.2.4. Nồng độ NGAL huyết tương theo phân typecủa nhóm CRS1

Bảng 3.15. Nồng độ NGAL huyết tương ở các phân typecủa CRS1

NGAL (ng/ml)	Phân type 1 n=25	Phân type2 n=5	Phân type3 n=11	Phân type4 n=7	Tổng n=48	Giá trị p
TB ± ĐLC	456,30 ± 192,15	574,57 ± 88,78	337,13 ± 167,91	607,46 ± 109,62	463,35 ± 187,67	**0,009***
Trung vị 25% - 75%	473,30 317,18 -584,41	583,13 495,16-649,69	354,02 183,40-520,47	595,87 517,66-737,45	511,63 330,39-589,87	

**Kiểm định Kruskal Wallis*

Nhận xét

- Nồng độ NGAL huyết tương ở phân type4 là cao nhất, kế đến là phân type2, phân type 1 và thấp nhất ở phân type3. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p < 0,05)

3.2.5. Mối tương quan giữa nồng độ NGAL huyết tương theo một số yếu tố

Bảng 3.16. Tương quan giữa nồng độ NGAL huyết tương theo một số đặc điểm lâm sàng

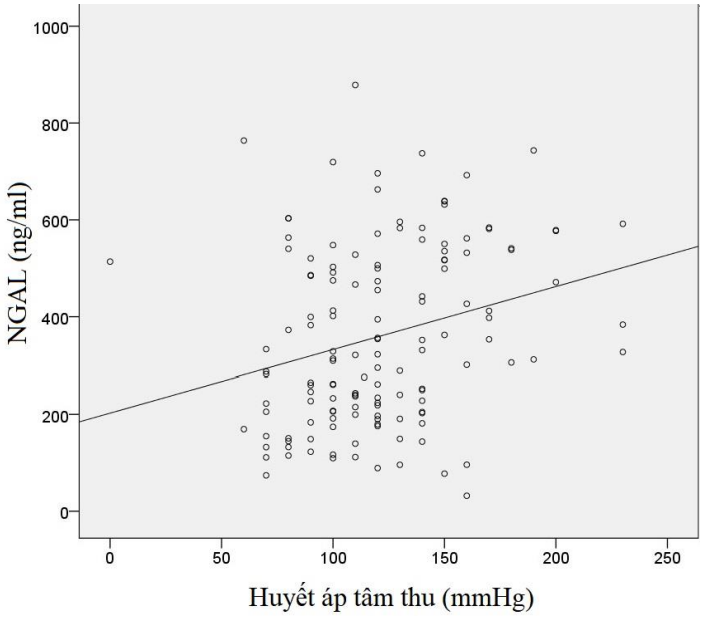
Đặc điểm lâm sàng	n	Hệ số tương quan r*	Giá trị p
Tuổi (năm)	139	0,159	0,062
BMI (kg/m^2)	115	0,043	0,648
Tần số tim (lần/phút)	139	0,027	0,752
HATT (mmHg)	139	0,297	**<0,001**
HATTr (mmHg)	139	0,250	**0,003**
HAtb (mmHg)	139	0,281	**0,001**
Độ bão hòa Oxygen (SpO2 %)	132	0,002	0,984
EF %	128	-0,029	0,749

**Tương quan Spearman*

Nhận xét

- Có mối tương quan thuận, ít chặt chẽ giữa nồng độ NGAL huyết tương và huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình, $p < 0,05$.

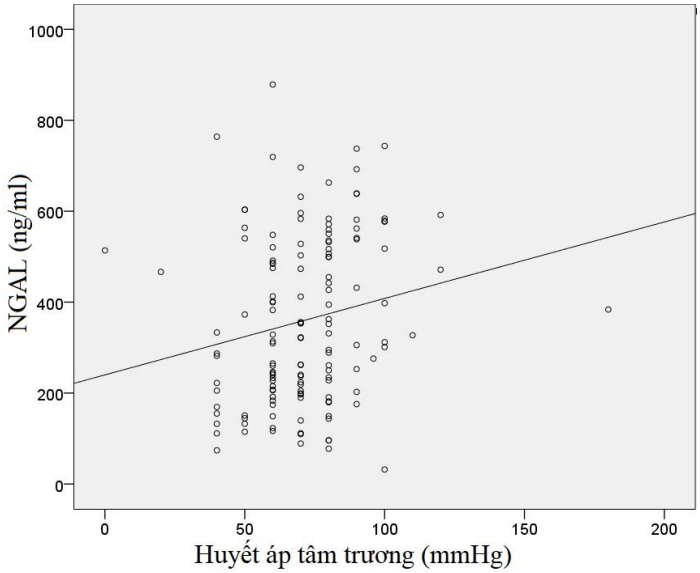
- Không có mối tương quan giữa nồng độ NGAL và tuổi, BMI, tần số tim, độ bão hòa Oxygen, EF, $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa nồng độ NGAL huyết tương và huyết áp tâm thu (n=139)

Nhận xét

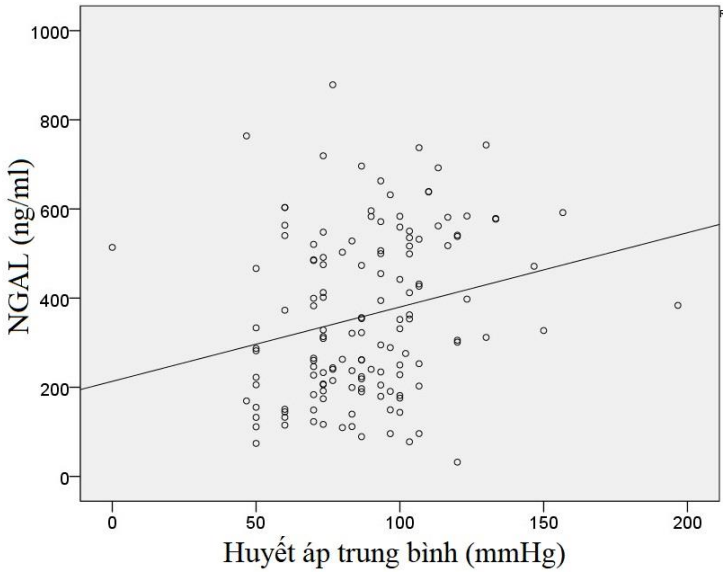
- Có mối tương quan thuận, ít chặt chẽ giữa nồng độ NGAL huyết tương và huyết áp tâm thu



Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa nồng độ NGAL huyết tương và huyết áp tâm trương (n=139)

Nhận xét

- Có mối tương quan thuận, ít chặt chẽ giữa nồng độ NGAL huyết tương và huyết áp tâm trương



Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa nồng độ NGAL huyết tương và huyết áp trung bình (n=139)

Nhận xét

- Có mối tương quan thuận, ít chặt chẽ giữa nồng độ NGAL huyết tương và huyết áp tâm trương

Bảng 3.17. Tương quan giữa nồng độ NGAL huyết tương theo một số đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm cận lâm sàng	n	Hệ số tương quan r*	Giá trị p
Neutrophil (K/µL)	137	0,124	0,148
Hb (g/dl)	137	-0,397	**<0,001**
AST (UI/l)	115	-0,139	0,139
ALT (UI/l)	115	-0,164	0,080
Ure (mmol/l)	134	0,337	**<0,001**
Creatinin N1 (mg/dl)	139	0,662	**<0,001**
$eGFR_{CKD-EPIN1}$	139	-0,668	**<0,001**
Creatinin N3 (mg/dl)	139	0,621	**<0,001**
$eGFR_{CKD-EPIN3}$	139	-0,637	**<0,001**
Na^+ (mmol/l)	139	0,065	0,450
K^+ (mmol/l)	133	0,137	0,117
Cystatin C (mg/l)	139	0,695	**<0,001**
NT-proBNP (pg/ml)	139	0,465	**<0,001**
Troponin I (pg/ml)	130	0,063	0,479
pH	117	-0,164	0,077
HCO_3^- (mmol/l)	117	-0,194	**0,036**
pCO_2 (mmHg)	117	-0,041	0,658
pO_2 (mmHg)	117	-0,009	0,924

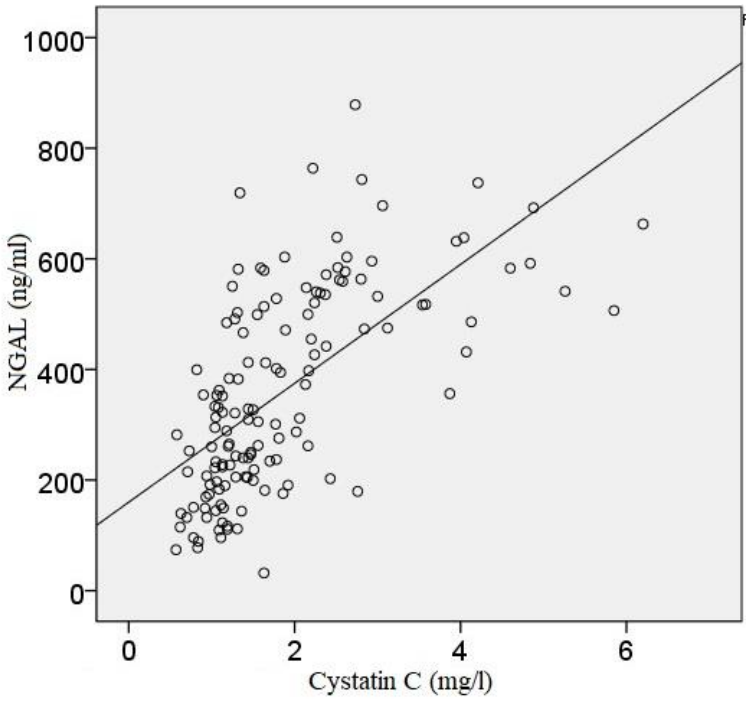
**Tương quan Spearman*

Nhận xét

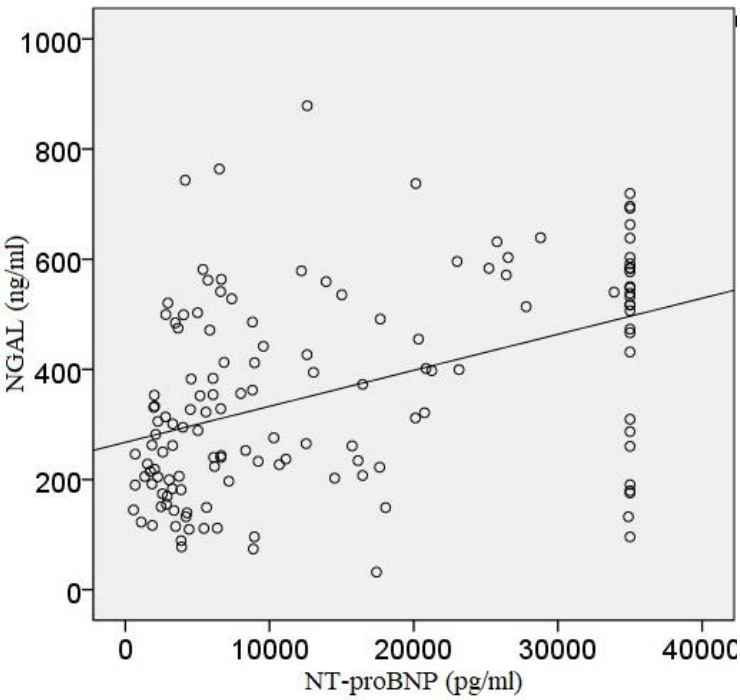
- Có mối tương quan nghịch, rất chặt chẽ giữa nồng độ NGAL với eGFRCKD-EPIN1; chặt chẽ giữa nồng độ NGAL huyết tương và Hemoglobin, eGFRCKD-EPIN3; ít chặt chẽ với HCO3-.

- Có mối tương quan thuận, rất chặt chẽ giữa nồng độ NGAL huyết tương với CreatininN1, Cystatin C; chặt chẽ với Ure, CreatininN3, NT-proBNP, $p < 0,05$.

- Không có mối tương quan giữa nồng độ NGAL và Neutrophil, AST, ALT, Na+, K+ , Troponin I, pH, pCO2, pO2; p > 0,05.



Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa nồng độ NGAL huyết tương và Cystatin C (n=139)



Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa nồng độ NGAL huyết tương và NT-proBNP (n=139)

3.2.6. Mô hình đa biến tối ưu dự báo hội chứng tim thận type 1

Bảng 3.18. Mô hình đa biến tối ưu dự báo hội chứng tim thận type 1 theo phương pháp mô hình trung bình Bayes (Bayesian Model Average)

Biến độc lập	p!=0	TB	ĐLC	Mô hình 1	Mô hình 2	Mô hình 3	Mô hình 4	Mô hình 5
Hệ số chặn	100,0	$-2,99x10^{-2}$	$1,05x10^{-1}$	$-3,45x10^{-2}$	$-1,15x10^{-1}$	$5,63x10^{-2}$	$-5,52x10^{-2}$	$-2,90x10^{-2}$
CreatininN1	65,9	$5,12x10^{-2}$	$4,45x10^{-2}$	$7,09x10^{-2}$	.	$9,23x10^{-2}$	$6,46x10^{-2}$	.
NT-proBNP	36,2	$2,42x10^{-6}$	$3,81x10^{-6}$	.	.	$7,82x10^{-6}$	$5,69x10^{-6}$	.
NGAL	78,6	$5,86x10^{-4}$	$3,91x10^{-4}$	$6,72x10^{-4}$	$8,55x10^{-4}$	.	$5,39x10^{-4}$	$1,04x10^{-3}$
Ure	22,4	$2,71x10^{-3}$	$5,89x10^{-3}$	.	$1,36x10^{-2}$	.	.	.
Bệnh thận mạn	4,0	$2,25x10^{-3}$	$2,41x10^{-2}$	.	.	.	.	.
nVar				2	2	2	3	1
r^2				0,205	0,197	0,196	0,223	0,162
BIC				-21,0	-19,6	-19,5	-19,1	-18,8
Postprob				0,273	0,138	0,128	0,108	0,091

p!=0: Tần suất xuất hiện (%)

nVar: Số biến trong mô hình

r^2 là tỷ lệ % giải thích phương sai của giá trị dự báo hội chứng tim thận type 1 dựa trên các biến được đưa vào nghiên cứu.

BIC: là chỉ số "phạt" cho mô hình, chỉ số này càng thấp, mô hình càng có ý nghĩa

Postprob: Xác suất hậu định, là xác suất xuất hiện mô hình trong 100 phép thử lặp lại

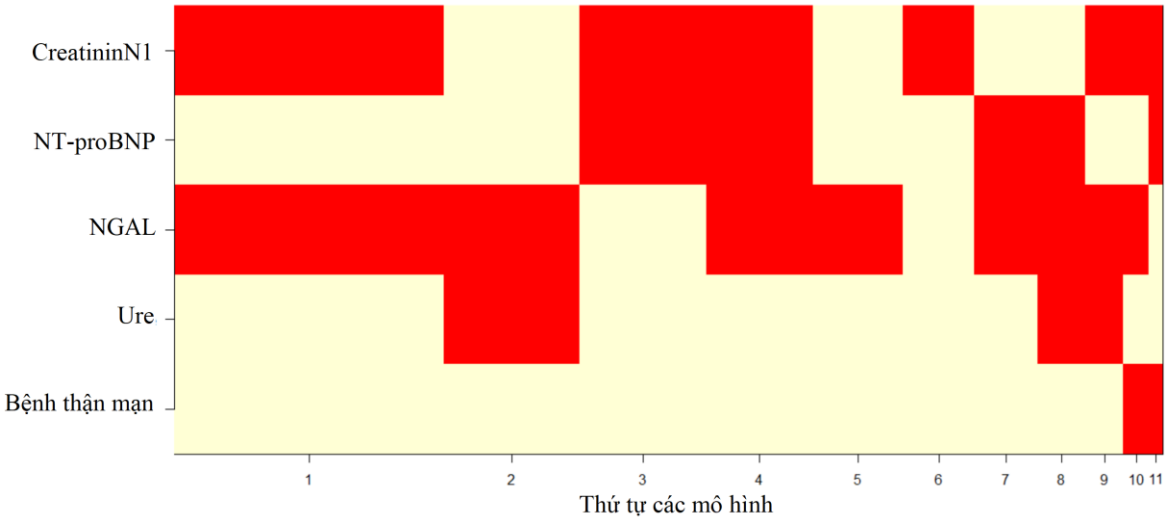
Nhận xét

- Các biến số có khả năng dự báo hội chứng tim thận type 1 gồm CreatininN1, $eGFR_{CKDEPI}$, Ure, NT-proBNP, Cystatin C, NGAL, tiền căn có bệnh thận mạn được đưa vào để xử lý.

- Vì $eGFR_{CKDEPI}$ và Cystatin C tương quan mạnh với NGAL theo bảng 3.16 và $eGFR_{CKDEPI}$ được tính từ CreatininN1 nên chúng tôi không đưa 2 biến này vào mô hình vì có thể có hiện tượng đa cộng tuyến. CreatininN1 cũng tương quan mạnh với NGAL, tuy nhiên chúng tôi muốn sử dụng chỉ số này để dự báo sớm hội chứng tim thận type 1 ở giai đoạn nhập viện nên vẫn đưa vào mô hình.

- Trong 11 mô hình phân tích BMA đưa ra, kết quả chọn được 5 mô hình tối ưu nhất với xác suất hậu định tích lũy (cumulative posterior probability) = 0,737.

- Mô hình 1 với 2 biến CreatininN1 và NGAL là mô hình khả dĩ nhất để dự báo hội chứng tim thận type 1. Hệ số hồi quy cho từng biến: CreatininN1 ($7,09x10^{-2}$) và NGAL ($6,72x10^{-4}$). Mô hình này giải thích được 20,5% phương sai của giá trị dự báo hội chứng tim thận type 1 và chỉ số BIC thấp nhất với -21,0.



Biểu đồ 3.9. Các mô hình được chọn dự báo hội chứng tim thận type 1 theo phương pháp BMA

Nhận xét

- Phần màu đỏ trên biểu đồ biểu diễn cho các hệ số hồi quy dương tính. Trong biểu đồ này, NGAL có tần suất xuất hiện là 78,6%, tiếp đến là CreatininN1 với tần suất xuất hiện là 65,9%, thấp nhất là tiền căn có bệnh thận mạn với 4,0%.

- Phương pháp phân tích BMA cho ra 11 mô hình, trong đó có 5 mô hình tốt nhất theo thứ tự trên biểu đồ từ 1 đến 5.

3.2.7. Xây dựng mô hình dự báo hội chứng tim thận type 1

Để xây dựng mô hình dự báo hội chứng tim thận type 1. Chúng tôi chia số liệu liệu thành 2 bộ số liệu nhỏ: bộ huấn luyện "training set" (chiếm 60% số liệu) và bộ thử nghiệm "testing set" (chiếm 40% số liệu). Tiến hành xây dựng mô hình dự báo trong "training set" được:

(1) Hình thức thứ 1 thể hiện mô hình dự báo đó là phương trình dự báo hội chứng tim thận type 1 như sau: Odds ratio = e^y , với y = -0,119+ 0,0004 x NGAL + 0,176 x CreatininN1.

Sau đó lượng giá (validation) mô hình dự báo trên bộ thử nghiệm "testing set" bằng các phương pháp sau:

- Sử dụng phương pháp lượng giá chéo 10 lần (10-fold cross-validation) để lượng giá mô hình trong bộ "testing set" được kết quả: Độ chính xác: 74,3%, Kappa=0,37.

- Đánh giá diện tích dưới đường cong AUC bằng vẽ đường cong ROC: AUC = 0,68.

- Đánh giá độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm bằng ma trận nhầm lẫn (confusion matrix)

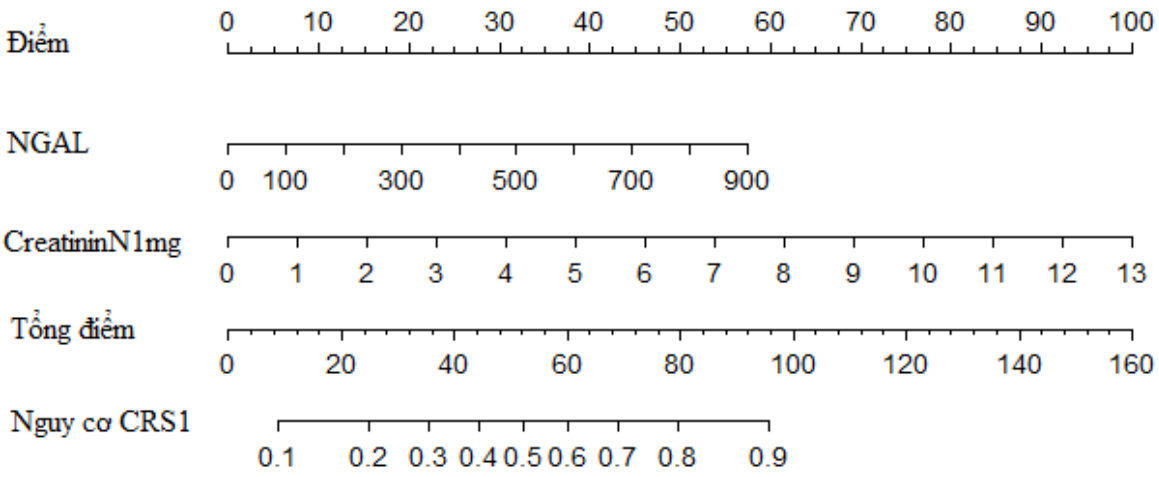
Bảng 3.19. Ma trận nhầm lẫn (confusion matrix) trong mô hình dự báo hội chứng tim thận type 1

Hội chứng tim thận type 1	**Thực tế**	
Dự đoán	Không	Có
Không	29 (Âm thật)	7
Có	8	11 (Dương thật)

- **Kết quả**

+ Độ chính xác: 72,7%
+ Độ nhạy: 78,4%
+ Độ đặc hiệu: 61,1%
+ Giá trị dự đoán dương: 80,6%
+ Giá trị dự đoán âm: 57,9%

(2) Hình thức thứ 2 thể hiện mô hình dự báo đó là xây dựng nomogram (Toán đồ) chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 dựa vào 2 biến số: Creatinin và NGAL theo Hình 3.1.



Hình 3.1. Toán đồ (nomogram) dự báo hội chứng tim thận type 1

Nhận xét:

- Mô hình tiên lượng tử vong được xây dựng dựa trên 2 biến số: giá trị NGAL huyết tương và CreatininN1. Căn cứ giá trị của mỗi biến số tương ứng với một điểm trên thang "Điểm". Tổng điểm của 2 biến số sẽ được xác định trên "Tổng điểm" và đối chiếu xuống thang "Nguy cơ CRS1" để xác định xác suất mắc hội chứng tim thận type 1.

- Ví dụ 1: Bệnh nhân có nồng độ Creatinin ngày thứ 1 là 4,59 mg/dl chiếu lên thang điểm tương ứng với 35 điểm và nồng độ NGAL huyết tương ngày thứ 1 là 631,71 ng/ml tương ứng với 47 điểm. Tổng điểm là 35+47=82 điểm, xác xuất mắc hội chứng tim thận type 1 là hơn 80%. Thực tế bệnh nhân này bị hội chứng tim thận type 1.

- Ví dụ 2: Bệnh nhân có nồng độ Creatinin ngày thứ 1 là 0,60 mg/dl chiếu lên thang điểm tương ứng với 5 điểm và nồng độ NGAL huyết tương ngày thứ 1 là 491,30 ng/ml tương ứng với 30 điểm. Tổng điểm là 5+30=35 điểm, xác xuất mắc hội chứng tim thận type 1 là dưới 30%. Thực tế bệnh nhân này không bị hội chứng tim thận type 1.

3.2.8. Giá trị chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP

Để khảo sát giá trị chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 của NGAL huyết tương, Cystatin C, NT-proBNP chúng tôi sử dụng đường cong ROC để tìm điểm cắt tối ưu, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương, giá trị dự đoán âm và diện tích

dưới đường cong AUC của các chất chỉ điểm sinh học NGAL, Cystatin C và NT-proBNP có kết quả như sau:

Bảng 3.20. Giá trị NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 (n=139)

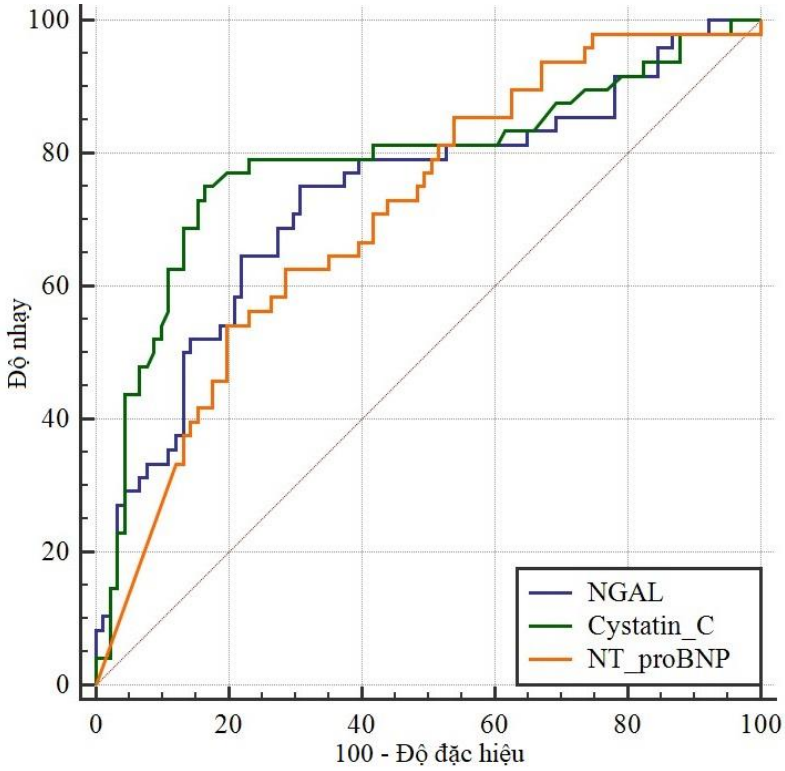
Chất chỉ điểm sinh học	**Điểm cắt tối ưu**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**AUC**	**KTC 95%**	**Giá trị p**
NGAL (ng/ml)	353,23	75,0	69,2	56,3	84,0	0,734	0,652 - 0,805	**<0,001**
Cystatin C (mg/l)	1,81	75,0	83,5	70,6	86,4	0,787	0,710 - 0,852	**<0,001**
NT-proBNP (pg/ml)	17681	54,2	80,2	59,1	76,8	0,710	0,627 - 0,784	**<0,001**

Nhận xét

- Điểm cắt tối ưu để chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 của NGAL là 353,23 ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,734 (KTC 95%: 0,652 - 0,805, p < 0,001), độ nhạy 75,0%, độ đặc hiệu 69,2%, giá trị dự đoán dương 56,3%, giá trị dự đoán âm 84,0%.

- Điểm cắt tối ưu để chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 của Cystatin C là 1,81 mg/l, diện tích dưới đường cong AUC là 0,787 (KTC 95%: 0,710 - 0,852, p < 0,001), độ nhạy 75,0%, độ đặc hiệu 83,5%, giá trị dự đoán dương 70,6%, giá trị dự đoán âm 86,4%.

- Điểm cắt tối ưu để chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 của NT-proBNP là 17681 pg/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,710 (KTC 95%: 0,627 - 0,784, p < 0,001), độ nhạy 54,2%, độ đặc hiệu 80,2%, giá trị dự đoán dương 59,1%, giá trị dự đoán âm 76,8%.



Biểu đồ 3.10. Đường cong ROC của NGAL huyết tương, Cystatin C, NT-proBNP trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 (n=139)

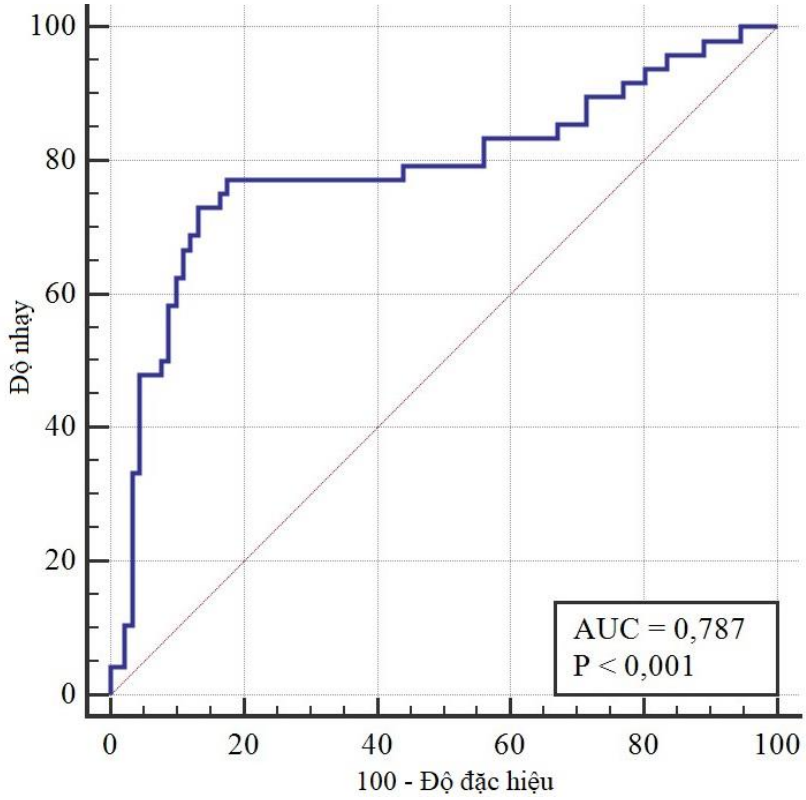
3.2.9. Giá trị chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 khi phối hợp NGAL huyết tương với các chất chỉ điểm sinh học

Bảng 3.21. Giá trị NGAL huyết tương kết hợp Cystatin C trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 (n=139)

Chất chỉ điểm sinh học	Điểm cắt tối ưu	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	KTC 95%	Giá trị p
NGAL kết hợp Cystatin C	0,382	72,9	86,8	74,5	85,9	0,787	0,710 - 0,852	**<0,001**

Nhận xét

- Khi kết hợp NGAL và Cystatin C, xác suất dự báo hội chứng tim thận type 1 có điểm cắt tối ưu là 0,382, diện tích dưới đường cong AUC là 0,787 (KTC 95%: 0,710 - 0,852, p < 0,001), độ nhạy 72,92%, độ đặc hiệu 86,81%, giá trị dự đoán dương 74,5%, giá trị dự đoán âm 85,9%.



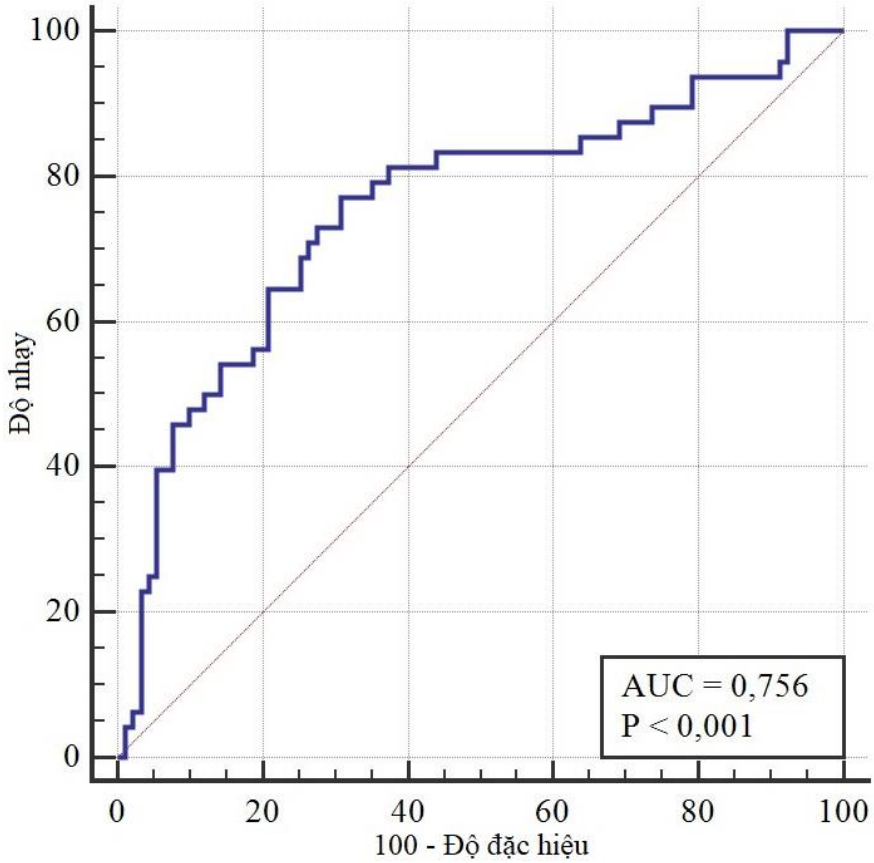
Biểu đồ 3.11. Đường cong ROC xác suất dự báo hội chứng tim thận type 1 khi kết hợp NGAL huyết tương và Cystatin C (n=139)

Bảng 3.22. Giá trị NGAL huyết tương kết hợp NT-proBNP trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 (n=139)

Chất chỉ điểm sinh học	**Điểm cắt tối ưu**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**AUC**	**KTC 95%**	**Giá trị p**
NGAL kết hợp NT-proBNP	0,31054	77,1	69,2	56,9	85,1	0,756	0,676 - 0,825	**<0,001**

Nhận xét

- Khi kết hợp NGAL và NT-proBNP, xác suất dự báo hội chứng tim thận type 1 có điểm cắt tối ưu là 0,31054, diện tích dưới đường cong AUC là 0,756 (KTC 95%: 0,676 - 0,825, p < 0,001), độ nhạy 77,1%, độ đặc hiệu 69,2%, giá trị dự đoán dương 56,9%, giá trị dự đoán âm 85,1%.



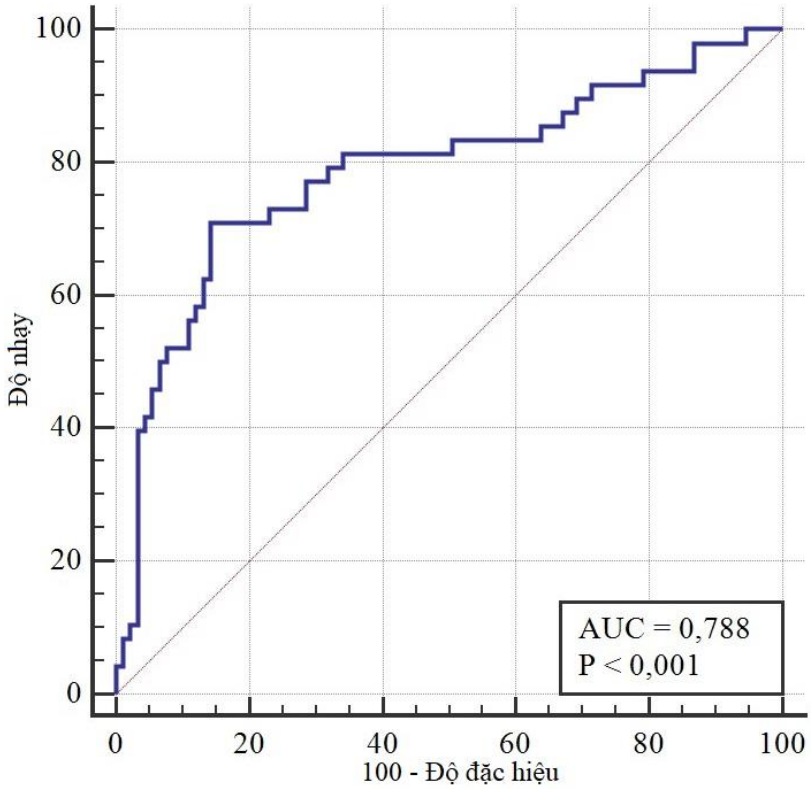
Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC xác suất dự báo hội chứng tim thận type 1 khi kết hợp NGAL huyết tương và NT-proBNP (n=139)

Bảng 3.23. Giá trị Cystatin C kết hợp NT-proBNP trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 (n=139)

Chất chỉ điểm sinh học	**Điểm cắt tối ưu**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**AUC**	**KTC 95%**	**Giá trị p**
Cystatin C kết hợp NT-proBNP	0,3533	70,8	85,7	72,3	84,9	0,788	0,710 - 0,852	**<0,001**

Nhận xét

- Khi kết hợp Cystatin C và NT-proBNP, xác suất dự báo hội chứng tim thận type 1 có điểm cắt tối ưu là 0,3533, diện tích dưới đường cong AUC là 0,788 (KTC 95%: 0,710 - 0,852, p < 0,001), độ nhạy 70,8%, độ đặc hiệu 85,7%, giá trị dự đoán dương 72,3%, giá trị dự đoán âm 84,9%.



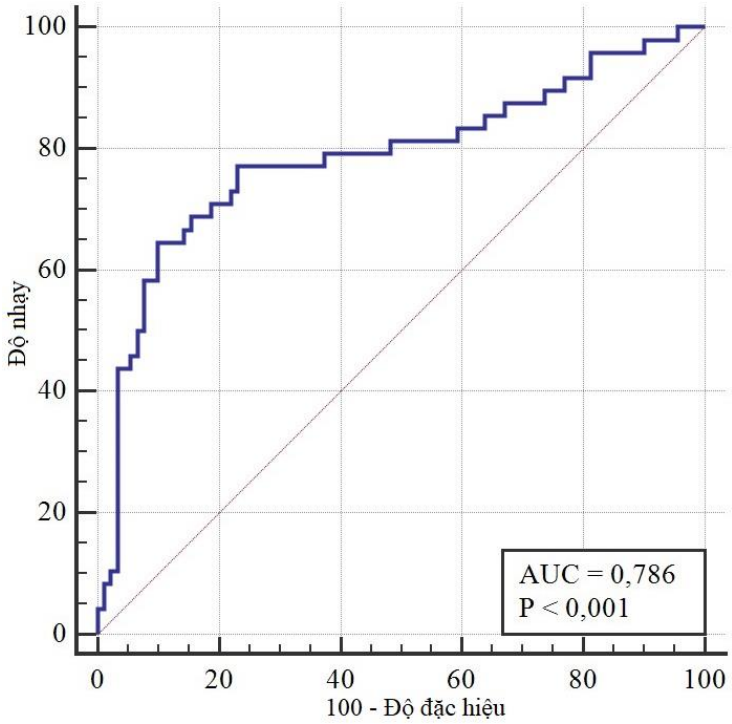
Biểu đồ 3.13. Đường cong ROC xác suất dự báo hội chứng tim thận type 1 khi kết hợp Cystatin C và NT-proBNP (n=139**)**

Bảng 3.24. Giá trị NGAL huyết tương kết hợp với Cystatin C và NT-proBNP trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 (n=139)

Chất chỉ điểm sinh học	**Điểm cắt tối ưu**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**AUC**	**KTC 95%**	**Giá trị p**
NGAL huyết tương kết hợp với Cystatin C và NT-proBNP	0,42311	64,6	90,1	77,5	82,8	0,786	0,708 - 0,851	**<0,001**

Nhận xét

- Khi kết hợp NGAL, Cystatin C và NT-proBNP, xác suất dự báo hội chứng tim thận type 1 có điểm cắt tối ưu là 0,42311, diện tích dưới đường cong AUC là 0,786 (KTC 95%: 0,708 - 0,851, p < 0,001), độ nhạy 64,6 %, độ đặc hiệu 90,1%, giá trị dự đoán dương 77,5%, giá trị dự đoán âm 82,8%



Biểu đồ 3.14. Đường cong ROC xác suất dự báo hội chứng tim thận type 1 khi kết hợp NGAL huyết tương với Cystatin C và NT-proBNP (n=139)

Bảng 3.25. Phối hợp các chất chỉ điểm sinh học trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 (n=139)

Phối hợp	**AUC**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**LR (+)**	**LR (-)**
NGAL và NT-proBNP	0,756	72,9	86,8	74,5	85,9	5,530	0,312
NGAL và Cystatin C	0,787	77,1	69,2	56,9	85,1	2,505	0,331
Cystatin C và NT-proBNP	0,788	70,8	85,7	72,3	84,9	4,958	0,340
NGAL, Cystatin C, và NT-proBNP	0,786	64,6	90,1	77,5	82,8	6,530	0,393

Nhận xét

- Khi phối hợp 2 hoặc 3 chất chỉ điểm sinh học NGAL, Cystatin C và NT-proBNP, độ nhạy của chẩn đoán sẽ giảm, trong khi đó độ đặc hiệu của chẩn đoán sẽ tăng lên so với 1 chất chỉ điểm sinh học. Khi phối hợp cả 3 chất chỉ điểm sinh học NGAL, Cystatin C và NT-proBNP thì độ đặc hiệu của chẩn đoán là cao nhất 90,1%, giá trị dự đoán dương là cao nhất 77,5%, tỷ số khả dĩ cao nhất LR (+) là 6,530.

3.3. GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG TIM THẬN TYPE 1 CỦA CHỈ ĐIỂM SINH HỌC NGAL HUYẾT TƯƠNG

3.3.1. Giá trị tiên lượng tử vong theo nồng độ của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP

Để khảo sát giá trị tiên lượng tử vong của NGAL huyết tương, chúng tôi sử dụng đường cong ROC để tìm điểm cắt tối ưu, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương, giá trị dự đoán âm và diện tích dưới đường cong AUC của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP được kết quả như sau:

Bảng 3.26. Giá trị tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP (n=139)

Chất chỉ điểm sinh học	Điểm cắt tối ưu	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	KTC 95%	Giá trị p
NGAL (ng/ml)	399,58	71,4	66,1	27,3	92,9	0,657	0,572 - 0,736	**0,022**
Cystatin C (mg/l)	1,59	66,7	59,3	22,6	90,9	0,591	0,504 - 0,674	0,172
NT-proBNP (pg/ml)	7177	85,7	54,2	25,0	95,5	0,735	0,654 - 0,806	**<0,001**

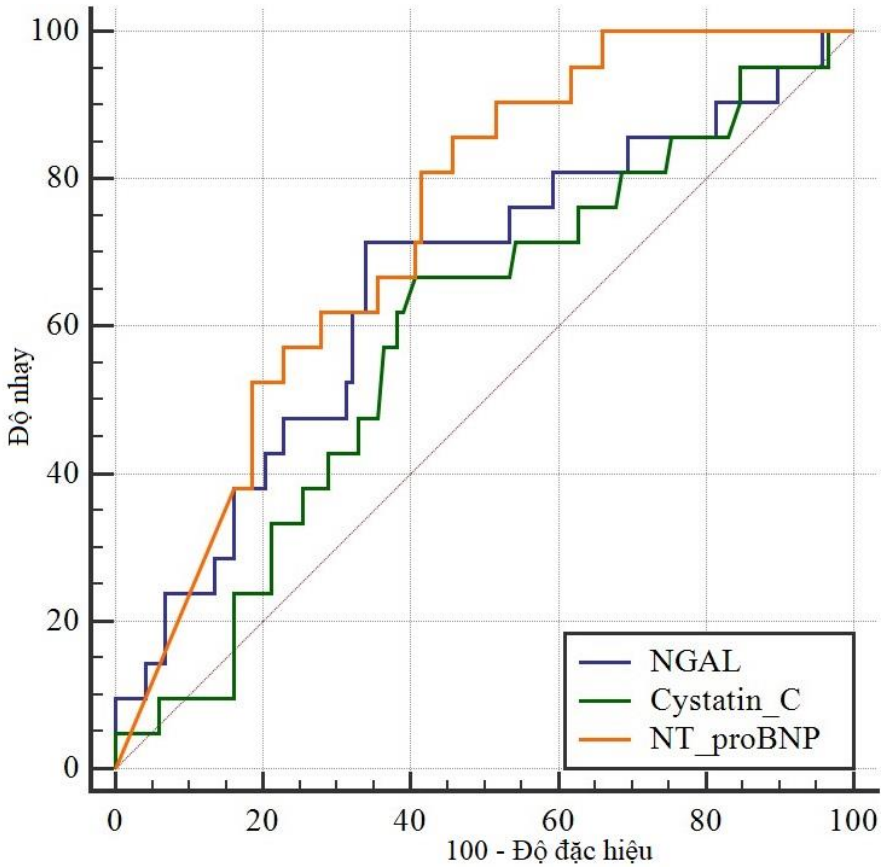
Nhận xét

- Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về của NGAL là 399,58 ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,657 (KTC 95%: 0,572 - 0,736, p < 0,05), độ nhạy 71,4%, độ đặc hiệu 66,1%, giá trị dự đoán dương 27,3%, giá trị dự đoán âm 92,9%.

- Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về của Cystatin C là 1,59 mg/l, diện tích dưới đường cong AUC là 0,591 (KTC 95%: 0,504 - 0,674, p > 0,05), độ nhạy 66,7%, độ đặc hiệu 59,3%, giá trị dự đoán dương 22,6%, giá trị dự đoán âm 90,9%. Tuy nhiên p > 0,05 và AUC 0,591 nên không có giá trị trong tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về.

- Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về của NT-proBNP là 7177 pg/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,735 (KTC 95%:

0,654 - 0,806, p < 0,001), độ nhạy 85,7%, độ đặc hiệu 54,2%, giá trị dự đoán dương 25%, giá trị dự đoán âm 95,5%.



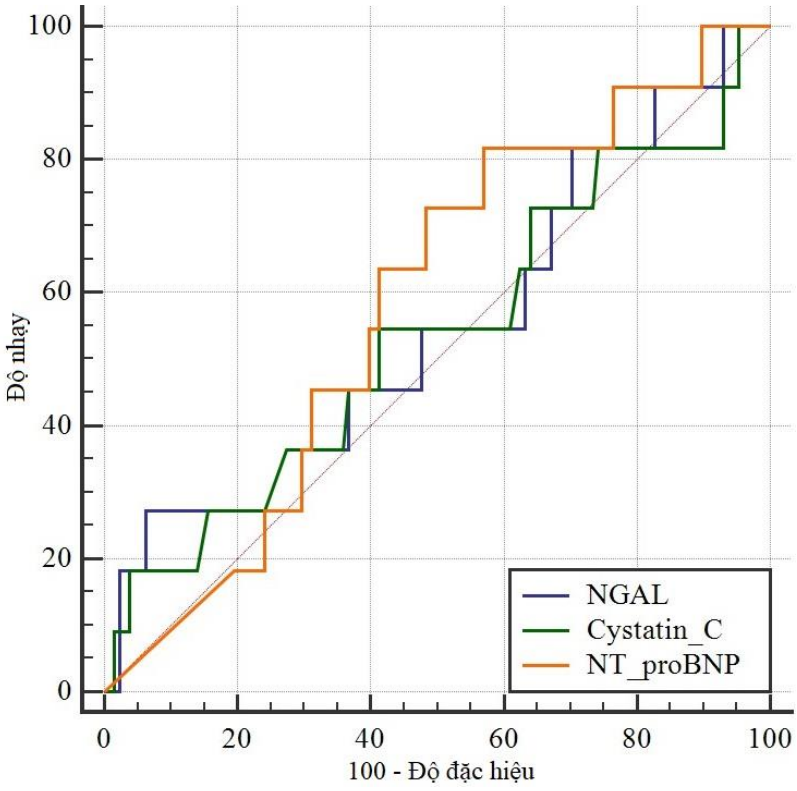
Biểu đồ 3.15. Đường cong ROC tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP (n=139)

Bảng 3.27. Giá trị tiên lượng tử vong trong vòng 30 ngày của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP (n=139)

Chất chỉ điểm sinh học	Điểm cắt tối ưu	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	KTC 95%	Giá trị p
NGAL (ng/ml)	603,24	27,3	93,8	27,3	93,8	0,544	0,457 - 0,629	0,663
Cystatin C (mg/l)	0,73	18,2	96,1	28,6	93,2	0,535	0,448 - 0,620	0,737
NT-proBNP (pg/ml)	6130	81,8	43,0	11,0	96,5	0,584	0,497 - 0,667	0,3050

Nhận xét

- Cả 3 chất chỉ điểm sinh học đều có AUC # 0,5 và p > 0,05 nên không có giá trị tiên lượng tử vong trong vòng 30 ngày.



Biểu đồ 3.16. Đường cong ROC tiên lượng tử vong trong vòng 30 ngày của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP (n=139)

Bảng 3.28. Giá trị tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP (n=129)

Chất chỉ điểm sinh học	Điểm cắt tối ưu	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	KTC 95%	Giá trị p
NGAL (ng/ml)	383,74	58,7	68,7	50,9	75,0	0,635	0,546 to 0,718	**0,010**
Cystatin C (mg/l)	1,55	52,2	68,7	48,0	72,2	0,570	0,480 to 0,657	0,199
NT-proBNP (pg/ml)	7177	73,9	59,0	50,0	80,3	0,670	0,582 to 0,750	**0,001**

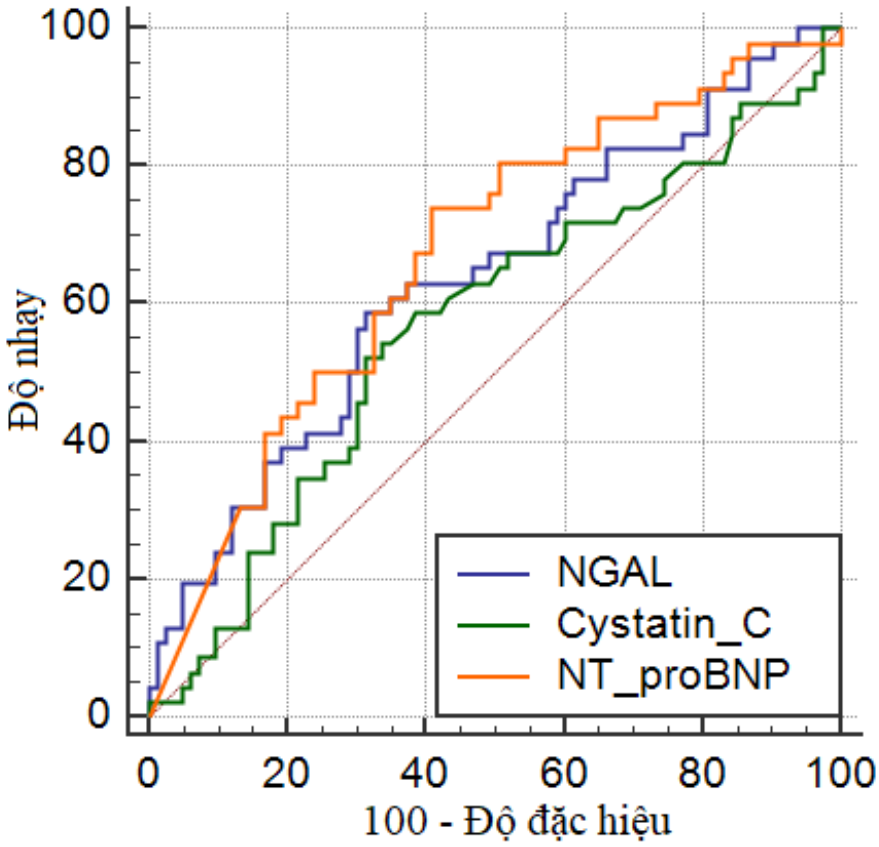
Nhận xét

- Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NGAL là 383,74 ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,651 (KTC 95%:

0,558 - 0,736, p < 0,05), độ nhạy 62,8%, độ đặc hiệu 68,4%, giá trị dự đoán dương 52,9%, giá trị dự đoán âm 76,5%.

- Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của Cystatin C là 1,55 mg/l, diện tích dưới đường cong AUC là 0,568 (KTC 95%: 0,474 - 0,659, p > 0,05), độ nhạy 62,8%, độ đặc hiệu 60,5%, giá trị dự đoán dương 47,4%, giá trị dự đoán âm 74,2%. Tuy nhiên p > 0,05 và AUC 0,568 nên không có giá trị trong tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện.

- Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NT-proBNP là 7177 pg/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,692 (KTC 95%: 0,601 - 0,774, p < 0,001), độ nhạy 79,1%, độ đặc hiệu 56,6%, giá trị dự đoán dương 50,8%, giá trị dự đoán âm 82,7%.



Biểu đồ 3.17. Đường cong ROC tiên lượng tử vong trong vòng 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP (n=129**)**

3.3.2. Mối liên quan giữa các chỉ điểm sinh học đến tử vong trong bệnh viện và 30 ngày sau xuất viện

Bảng 3.29. Tỷ lệ tử vong ở các phân typecó hội chứng tim thận type 1 (n=48)

Các phân typecó CRS1	Tử vong trong bệnh viện (n=48)				Tử vong trong vòng 30 ngày (n=48)				Tử vong trong vòng 12 tháng (n=44)			
	Có		Không		Có		Không		Có		Không	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Phân type 1	9	36,0	16	64,0	0	0	25	100,0	10	43,5	13	56,5
Phân type2	1	20,0	4	80,0	0	0	5	100,0	2	50,0	2	50,0
Phân type3	1	9,1	10	90,9	1	9,1	10	90,9	5	45,5	6	54,5
Phân type4	1	14,3	6	85,7	2	28,6	5	71,4	3	50,0	3	50,0
Tổng	12	25,0	36	75,0	3	6,3	45	93,8	20	45,5	24	54,5
Giá trị p	0,359*				**0,042***				1,000*			

**Kiểm định Fisher Exact*

Nhận xét

- Tỷ lệ tử vong nội viện ở phân type 1 cao nhất (36%), thấp nhất ở phân type3 (9,1%). Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các phân typekhông có ý nghĩa thống kê (p>0,05)

- Tỷ lệ tử vong 30 ngày sau xuất viện ở phân type4 cao nhất (28,6%), kế đến ở phân type3 (9,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05)

- Tỷ lệ tử vong 12 tháng sau xuất viện ở phân type2 và phân type4 cao nhất (50%), kế đến ở phân type3 và thấp nhất là phân type 1. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05)

Bảng 3.30. Mô hình hồi quy logistic đơn biến và đa biến các chỉ điểm sinh học liên quan đến tử vong trong bệnh viện (n=139)

Chỉ điểm sinh học	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	OR (KTC 95%)	Giá trị p	OR (KTC 95%)	Giá trị p
NGAL >399,58 ng/ml	4,87 (1,76 - 13,53)	**0,002**	3,76 (1,07 - 13,20)	**0,039**
Cystatin C >1,59 mg/l	2,92 (1,10 - 7,76)	**0,032**	0,67 (0,18 - 2,47)	0,549
NT-proBNP >7177 pg/ml	7,11 (1,99 - 25,44)	**0,003**	5,54 (1,38 - 22,34)	**0,016**

Nhận xét

- Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy có 3 biến số nồng độ NGAL >399,58 ng/ml, Cystatin C >1,59 mg/l và NT-proBNP >7177 pg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong bệnh viện với (OR 4,87 (1,76 - 13,53), p= 0,002; OR 2,92 (1,10 - 7,76), p=0,032; OR 7,11 (1,99 - 25,44), p= 0,003).

- Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến còn 2 biến số nồng độ NGAL >399,58 ng/ml và NT-proBNP >7177 pg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong bệnh viện với (OR 3,76; KTC 95% 1,07 - 13,20; p = 0,039; OR 5,54 KTC 95% (1,38 - 22,34); p = 0,016).

Bảng 3.31. Mô hình hồi quy logistic đơn biến và đa biến các chỉ điểm sinh học liên quan đến tử vong trong 30 ngày (n=139)

Chỉ điểm sinh học	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	OR (KTC 95%)	Giá trị p	OR (KTC 95%)	Giá trị p
NGAL >399,58 ng/ml	5,62 (1,25 - 25,40)	**0,025**	5,26 (1,07 - 25,77)	**0,041**
Cystatin C >1,59 mg/l	5,47 (0,93 - 32,22)	**0,061**	13,22 (1,65 - 106,22)	**0,015**
NT-proBNP >7177 pg/ml	3,39 (0,70 - 16,32)	0,128	4,22 (0,68 - 26,29)	0,123

Nhận xét

- Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy có 2 biến số nồng độ NGAL >399,58 ng/ml và Cystatin C >1,59 mg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong 30 ngày sau xuất viện với (OR 5,62; KTC 95% 1,25 – 25,40; p = 0,025; OR 5,47 KTC 95% (0,93 – 32,22); p = 0,061).

- Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy có 2 biến số nồng độ NGAL >399,58 ng/ml và Cystatin C >1,59 mg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong 30 ngày sau xuất viện với (OR 5,26; KTC 95% 1,07 – 25,77; p = 0,041; OR 13,22 KTC 95% (1,65 – 106,22); p = 0,015).

3.3.3. Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện

Bảng 3.32. Thời gian sống trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 và không có hội chứng tim thận type 1 (n=129)

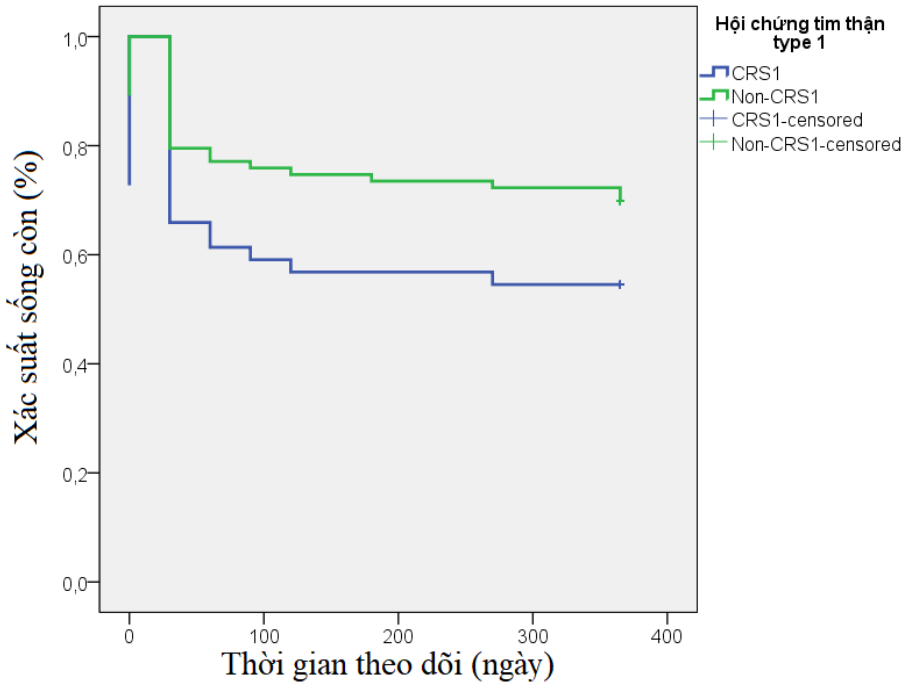
Phân nhóm bệnh nhân	n	Thời gian sống (ngày)		p
		Trung bình	Sai số chuẩn	
CRS1	44	214,77	25,64	0,064*
Non-CRS1	85	276,06	16,20	
Tổng	129	255,16	14,03	

**Kiểm định Log Rank*

Nhận xét

- Trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện có 10 bệnh nhân mất theo dõi vì số điện thoại liên lạc không được, đến nhà thì không phải ở địa chỉ đã cung cấp, bệnh nhân ở tỉnh xa nên không theo dõi được.

- Trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện, nhóm bệnh nhân hội chứng tim thận type 1 có trung bình thời gian sống là 214,77 ngày thấp hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1 với trung bình thời gian sống là 276,06 ngày. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.18. Xác suất sống còn ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 và không có hội chứng tim thận type 1 (n=129)

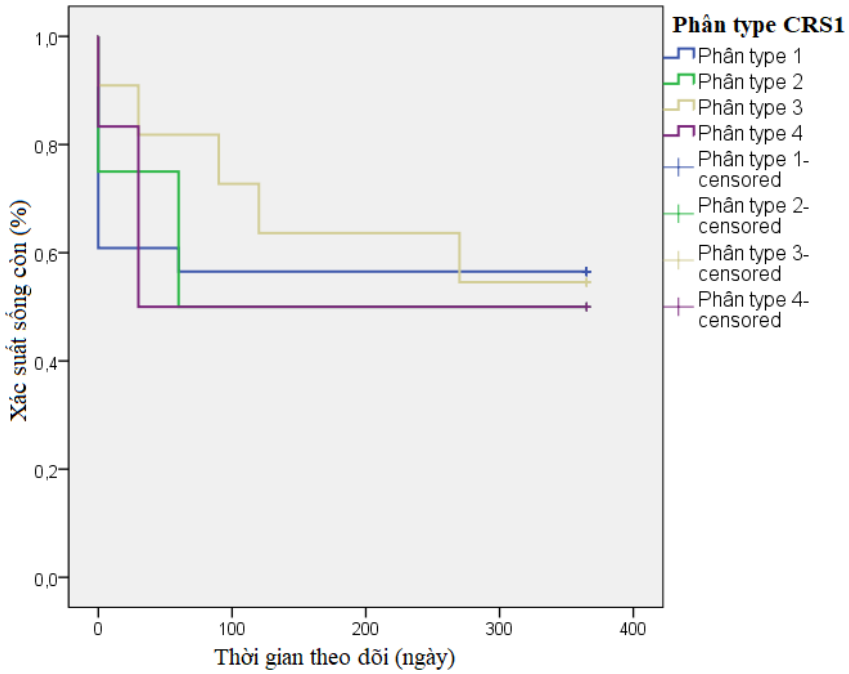
Bảng 3.33. Thời gian sống trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 theo các phân type(n=44)

Phân nhóm bệnh nhân	**n**	**Thời gian sống (ngày)**		**p**
		Trung bình	**Sai số chuẩn**	
Phân type 1	23	208,91	37,19	0,988*
Phân type2	4	197,50	84,42	
Phân type3	11	245,45	43,87	
Phân type4	6	192,50	70,54	
Tổng	44	214,77	25,64	

**Kiểm định Log Rank*

Nhận xét

- Trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện, nhóm bệnh nhân thuộc phân type4 có trung bình thời gian sống ngắn nhất, phân type3 có thời gian sống trung bình dài nhất. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê p > 0,05.



Biểu đồ 3.19. Xác suất sống còn ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 theo các phân type(n=44)

Bảng 3.34. Thời gian sống trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện theo điểm cắt của các chỉ điểm sinh học (n=129)

Chỉ điểm sinh học		**n**	**Thời gian sống (ngày)**		**p**
			Trung bình	**Sai số chuẩn**	
NGAL (ng/ml)	>383,74	53	199,43	23,41	**0,001***
	≤ 383,74	76	294,01	15,92	
Cystatin C (mg/l)	>1,77	50	212,60	23,65	**0,016***
	≤ 1,77	79	282,09	16,69	
NT-proBNP (pg/ml)	>7177	68	201,03	20,68	**<0,001***
	≤ 7177	61	315,49	15,38	

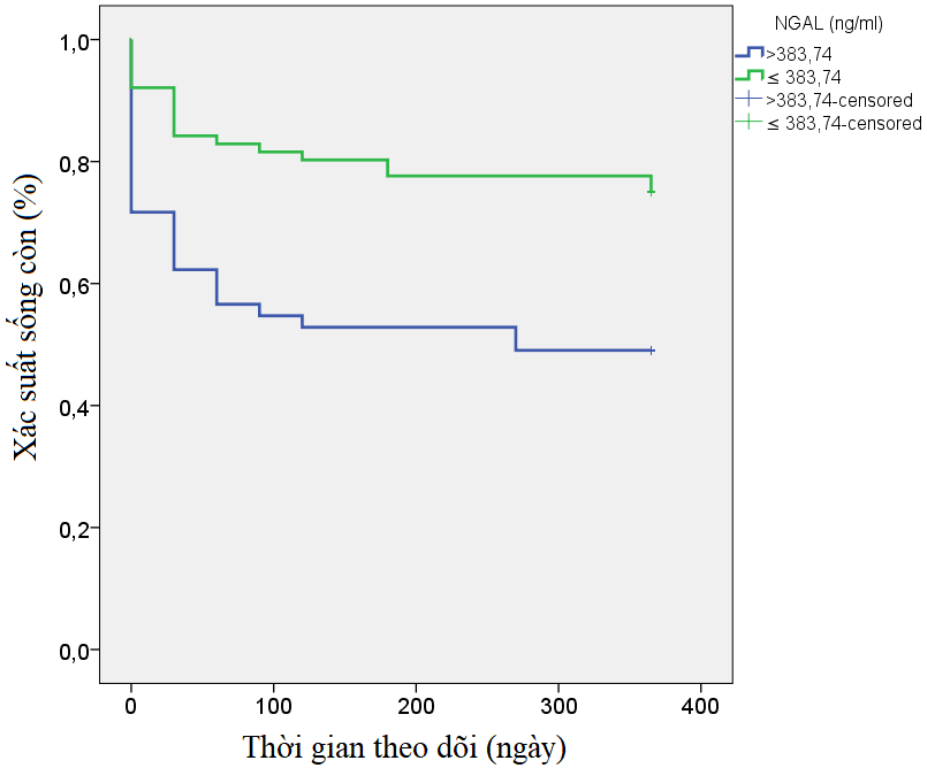
**Kiểm định Log Rank*

Nhận xét

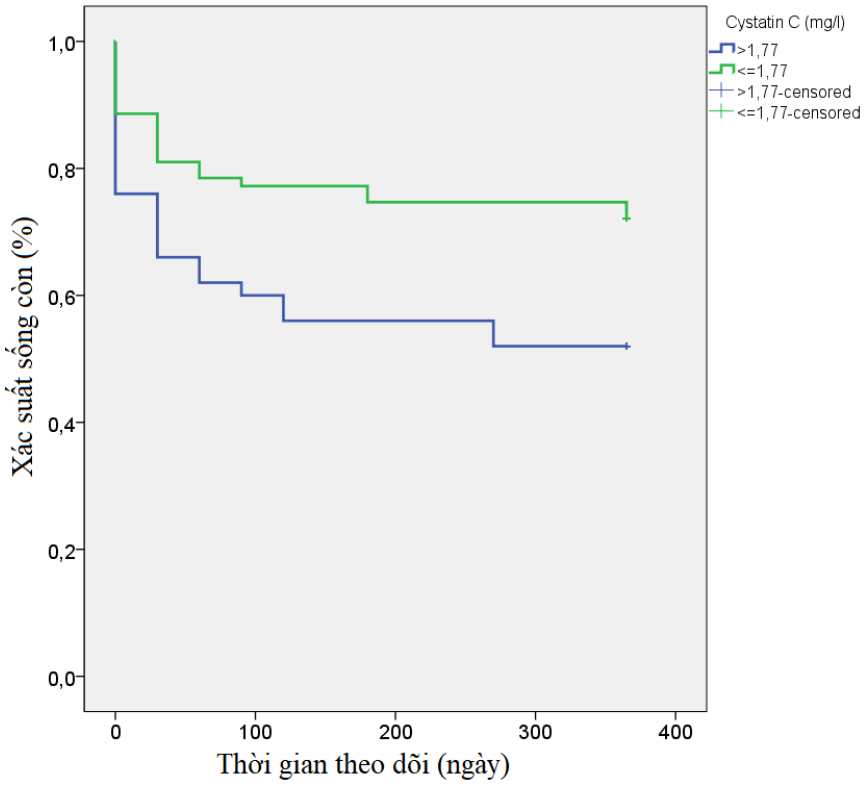
- Thời gian sống trung bình 12 tháng theo dõi sau xuất viện của nhóm có nồng độ NGAL (ng/ml) > 383,74 thấp hơn nhóm có nồng độ NGAL ≤ 383,74, p < 0,05.

- Thời gian sống trung bình trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của nhóm có nồng độ Cystatin C (mg/l) > 1,77 thấp hơn nhóm có nồng độ NGAL ≤ 1,77 (mg/l); p < 0,05.

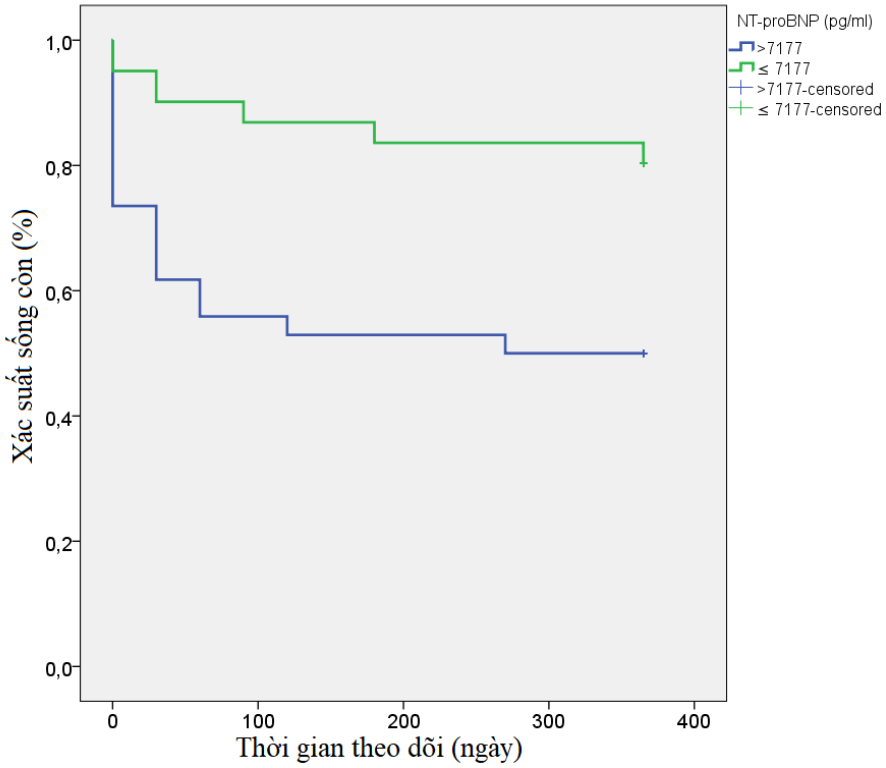
- Thời gian sống trung bình trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của nhóm có nồng độ NT-proBNP (pg/ml) > 7177 thấp hơn nhóm có nồng độ NGAL ≤ 7177 (mg/l); p < 0,05.



Biểu đồ 3.20. Xác suất sống còn theo điểm cắt NGAL huyết tương (n=129)



Biểu đồ 3.21. Xác suất sống còn theo điểm cắt Cystatin C (n=129)



Biểu đồ 3.22. Xác suất sống còn theo điểm cắt NT-proBNP (n=129)

Bảng 3.35. Mô hình hồi quy Cox đơn biến và đa biến các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong sau 12 tháng theo dõi sau xuất viện (n=129)

Biến độc lập	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	HR (KTC 95%)	Giá trị p	HR (KTC 95%)	Giá trị p
CRS1	1,68 (0,94 - 3,01)	0,082	1,16 (0,53 - 2,53)	0,706
NGAL >383,74 ng/ml	2,43 (1,35 - 4,39)	**0,003**	2,18 (1,01 - 4,70)	**0,046**
Cystatin C >1,77 mg/l	1,94 (1,09 – 3,46)	**0,025**	0,93 (0,35 - 2,45)	0,876
NT-proBNP >7177 pg/ml	3,13 (1,62 - 6,05)	**0,001**	2,64 (1,25 - 5,55)	**0,011**
CreatininN1 mg	1,06 (0,91 - 1,23)	0,443	0,86 (0,65 - 1,15)	0,312

Nhận xét

- Kết quả phân tích hồi quy Cox đơn biến cho thấy có 3 biến số nồng độ NGAL >383,74 ng/ml, Cystatin C >1,77 mg/l và NT-proBNP >7177 pg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong sau 12 tháng theo dõi sau xuất viện với (HR 2,43; KTC 95% 1,35-4,39; p = 0,003); (HR 1,94 KTC 95% 1,09 – 3,46; p = 0,025); (HR 3,13 KTC 95% 1,62 - 6,05; p = 0,001).

- Kết quả phân tích hồi quy Cox đa biến cho thấy có 2 biến số nồng độ NGAL và NT-proBNP là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong sau 12 tháng theo dõi sau xuất viện với (HR 2,18; KTC 95% 1,01-4,70; p = 0,046); (HR 2,64 KTC 95% (1,25 – 5,55); p = 0,011).

Chương 4.
BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG MẪU NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm dân số học của 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và không có hội chứng tim thận type 1

Tỷ lệ hội chứng tim thận type 1 trong nghiên cứu của chúng tôi là 34,5%, tương tự với kết quả ghi nhận của các nghiên cứu khác. Thật vậy, theo tác giả Johan và cộng sự, tỷ lệ hội chứng tim thận type 1 dao động từ 32% đến 40% ở các bệnh nhân nhập viện vì suy tim mất bù cấp [104], [72], [57]. Tác giả Wenxue Hu (2016) báo cáo tỷ lệ hội chứng tim thận type 1 lên tới 52,56% [55] tỷ lệ này cao hơn ghi nhận của chúng tôi vì nghiên cứu này thực hiện trên bệnh nhân lớn tuổi ≥ 60 tuổi, mà bệnh nhân lớn tuổi nguy cơ mắc CRS1 cao hơn ở người trẻ. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy tim cấp theo tác giả Zeyuan Fan có tỷ lệ CRS1 là 31,7% [43] thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi vì nghiên cứu của tác giả Zeyuan Fan sử dụng tiêu chuẩn loại trừ là độ lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73m^2 lúc nhập viện, hội chứng mạch vành cấp, bệnh tim bẩm sinh, bệnh van tim hay đột quỵ, trong khi các đối tượng này là đối tượng nghiên cứu của chúng tôi.

Hội chứng tim thận type 1 trong nghiên cứu của chúng tôi thường gặp ở bệnh nhân trên 50 tuổi, chiếm tỷ lệ 81,2%. Theo tác giả Wenxue Hu và cộng sự hội chứng tim thận type 1 chiếm tỷ lệ cao ở bệnh nhân lớn tuổi có thể do suy tim cấp ở người lớn tuổi là một vấn đề lâm sàng ngày càng phổ biến liên quan đến tỷ lệ mắc và tử vong trong bệnh viện cao trên toàn thế giới, ngoài ra tỷ lệ tổn thương thận cấp ở người lớn tuổi ngày càng tăng do nhiều yếu tố như biến chứng sau phẫu thuật hay thủ thuật can thiệp, sử dụng nhiều thuốc và chất cản quang, thuốc độc thận. Do đó, bệnh nhân lớn tuổi mắc suy tim cấp dễ bị tổn thương thận cấp hơn [55].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 2 nhóm nghiên cứu không khác biệt nhau về tỷ lệ giới và BMI. Tuy nhiên, tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là 66 tuổi, nhóm có CRS1 là 64 tuổi, nhóm không có CRS1 là 67 tuổi. Sở dĩ tuổi trung bình của nhóm không CRS1 cao hơn nhóm có CRS1 là vì số bệnh nhân trong nhóm

này là 91, cao hơn nhóm CRS1 chỉ có 48 bệnh nhân, do đó tuổi trung bình có sự chênh lệch, tuy nhiên sự khác biệt về tuổi trung bình giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Khi so sánh với các nghiên cứu khác, tuổi trung bình trong nghiên cứu chúng tôi là: 66,11 ± 15,77 thấp hơn tuổi trung bình trong các nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hoàng Minh Phương [5] (74,1 ± 12,3 tuổi), Belziti César A [18] 78 ± 14 tuổi, Margarida 75 ± 12 tuổi [14], Nakada 74,7 ± 11,3 tuổi [90], Alan S. Maisel 71 ± 13,8 tuổi [81]. Điều này là do các nghiên cứu này các tác giả thu nhận nhiều bệnh nhân lớn tuổi, rất lớn tuổi vào nghiên cứu như nghiên cứu của tác giả Margarida. Tuy nhiên tuổi trung bình trong nghiên cứu chúng tôi lại cao hơn nghiên cứu của tác giả Aghel và cộng sự (61 ± 15 tuổi) [12], có thể do nghiên cứu chúng tôi thực hiện trên bệnh nhân suy tim cấp và/hoặc suy tim mất bù cấp nên tỷ lệ bệnh nhân lớn tuổi sẽ cao hơn.

Khi so sánh tỷ lệ về giới tính thì kết quả chúng tôi có tỉ lệ nữ thấp hơn nam (nữ:nam xấp xỉ 2:3) tương tự kết quả của tác giả Nguyễn Hoàng Minh cũng như các tác giả ngoài nước khác như Belziti César A [18], Margarida [14], Nakada [90], Alan S. Maisel [81].

4.1.2. Đặc điểm lý do nhập viện

Đa số bệnh nhân nhập viện với lý do khó thở có 110 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 79,1%, đau ngực có 25 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 18%. Còn lại lý do nhập viện là đau bụng, bí tiểu và phù toàn thân. Lý do nhập viện là khó thở chiếm đa số vì tiêu chuẩn chọn bệnh là suy tim cấp hoặc đợt mất bù của suy tim mạn. Điều này phù hợp với ghi nhận của y văn là đa số (90%) bệnh nhân suy tim cấp nhập viện vì khó thở[45]. Có 18% nhập viện vì đau ngực vì có 39,6% bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp. Có sự tương đồng về lý do nhập viện giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1. Điều này phù hợp vì cả 2 nhóm bệnh nhân nhập viện là suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp.

4.1.3. Đặc điểm tiền căn

Đa số bệnh nhân có tiền căn tăng huyết áp chiếm tỷ lệ 64%. Tỷ lệ có tiền căn tăng huyết áp ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 là 70,8% và không có hội chứng

tim thận type 1 là 60,4%. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Wenxu Hu và cộng sự tỷ lệ có tiền căn tăng huyết áp ở nhóm không có hội chứng tim thận type 1 là 61,5% và có hội chứng tim thận type 1 là 71,3% [55], tương tự nghiên cứu tác giả Valerio Verdiani tỷ lệ tiền căn tăng huyết áp 58,4%; tỷ lệ suy tim thấp hơn 32,6% với 61,7%; đái tháo đường 36,7% với 33% [121].

Có sự tương đồng về tiền căn bệnh van tim, đái tháo đường, tai biến mạch máu não cũ, bệnh thận mạn giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1. Kết quả này tượng tự kết quả nghiên cứu của tác giả Wenxu Hu và cộng sự tỷ lệ đái tháo đường, bệnh van tim, tai biến mạch máu não cũ ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 lần lượt là 42,7%; 32,3%; 31,1% và ở nhóm không có hội chứng tim thận type 1 lần lượt là 39,2%; 25%; 30,4% [55].

Kết quả này khác với nghiên cứu của tác giả Wenxu Hu và cộng sự với tỷ lệ tiền căn bệnh thận mạn ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 là 34,8% và ở nhóm không có hội chứng tim thận type 1 là 13,5% [55].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, dưới 10% bệnh nhân có tiền căn rối loạn chuyển hóa lipid, nhồi máu cơ tim cũ và TBMMN cũ. Sở dĩ có tỷ lệ thấp như trên có thể do có một số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu là suy tim cấp mới phát hiện, bệnh nhân chưa từng đi khám bệnh và chưa biết có bệnh nền trước. Vì vậy tỷ lệ có tiền căn rối loạn chuyển hóa lipid, NMCT cũ và TBMMN cũ thấp hơn so với thực tế.

Một bệnh nhân (<1%) có tiền căn can thiệp mạch vành qua da và năm bệnh nhân (3,6%) có tiền căn bệnh cơ tim giãn nở. Điều này phù hợp với bối cảnh lâm sàng thu dung bệnh nhân vào nghiên cứu chủ yếu là suy tim cấp và đa số là không có bệnh tim sẵn có.

Khoảng 10% dân số nghiên cứu có hút thuốc lá và < 1% có uống rượu bia. Tỉ lệ này thấp là do định nghĩa biến số hút thuốc lá và uống rượu trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đối nghiêm ngặt, cụ thể nếu bệnh nhân hút tổng cộng từ trước đến nay ít hơn 100 điếu thuốc, hoặc trước đây có hút nhưng đã bỏ thuốc lá trên 5 năm thì được xếp là “không có hút thuốc lá”. Nếu bệnh nhân uống dưới 10 gam rượu/ ngày thì được xem là “không có uống rượu”.

Trong các bệnh nhân có tiền căn bệnh thận mạn được phân giai đoạn theo độ lọc cầu thận ước đoán thì đa số là bệnh thận mạn giai đoạn 4, điều này có thể giải thích là đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi lớn tuổi, có nhiều bệnh đồng mắc và nhập viện trong bệnh cảnh nặng.

4.1.4. Đặc điểm lâm sàng

Tần số tim nhanh lúc nhập viện với trung vị là 102 lần/phút và khoảng tứ phân vị là (87-114). Kết quả này phù hợp nghiên cứu của tác giả Tobias Breidthardt và cộng sự [21] với tần số tim là 91 (75-111), nhưng cao hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Margarida và cộng sự [14]. Huyết áp tâm thu 120 (90-140)mmHg, huyết áp tâm trương 70 (60-80)mmHg thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Nakada và cộng sự [90] với huyết áp tâm thu 144,1 ± 34,5mmHg và tâm trương 81,8 ± 19,4 mmHg. Điều này được lý giải là do nghiên cứu của chúng tôi bao gồm tất cả bệnh nhân suy tim cấp và suy tim mất bù cấp có những bệnh nhân bị sốc tim (16,5%) nên huyết áp thấp hơn trong khi nghiên cứu của tác giả Nakada và cộng sự chỉ ở bệnh nhân suy tim mất bù cấp. Độ bão hòa oxy với trung vị là 90 (86-95)%, kết quả thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Tobias Breidthardt và cộng sự [21] với SpO2 trung vị là 96 (92-98)%. Điều này có thể lý giải là nghiên cứu của chúng tôi trên đối tượng suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp có nhiều bệnh nhân nhập viện trong tình trạng phù phổi cấp (42,3%) vì vậy SpO2 thấp hơn, trong khi đó nghiên cứu của tác giả Tobias Breidthardt chỉ gồm các bệnh nhân suy tim mất bù cấp. Có sự tương đồng về dấu hiệu sinh tồn lúc nhập viện, chẩn đoán giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1. Điều này cho thấy tình trạng bệnh lúc nhập viện giữa 2 nhóm gần như tương đương nhau.

Chẩn đoán phù phổi cấp chiếm tỷ lệ 43,2%; suy tim mất bù cấp 39,6%; sốc tim 16,5%, nhồi máu cơ tim cấp 39,6%. Ngoài ra, theo tác giả Nguyễn Hoàng Minh Phương thì tỷ lệ suy tim mất bù cấp cao hơn nghiên cứu chúng tôi (52,4%), nhưng tỷ lệ sốc tim thì thấp hơn 6,3%, bệnh mạch vành cấp thấp hơn 22,2% [5]. Có sự khác biệt này có thể là do đặc điểm bệnh viện nơi lấy mẫu, chúng tôi lấy mẫu tại Bệnh viện Nhân dân 115 là bệnh viện lớn ở TP.HCM, nơi nhận nhiều bệnh nặng của thành phố và các tỉnh phía nam nên đa số bệnh nhân vào trong tình trạng nặng

quá khả năng của tuyến trước, trong khi nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hoàng Minh Phương lấy mẫu tại BV tỉnh An Giang vào năm 2012 khi đó vẫn chưa có trung tâm tim mạch can thiệp nên tỷ lệ bệnh nhân sốc tim và nhồi máu cơ tim ít hơn nơi chúng tôi lấy mẫu.

Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận một nửa số bệnh nhân là suy tim EF bảo tồn, còn lại là suy tim EF giảm và suy tim EF trung gian. Điều này cũng phù hợp với ghi nhận trong tiền căn là đa số bệnh nhân không biết bị suy tim trước đó và nhập viện trong tình trạng suy tim cấp. Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim cấp và mạn của Hội tim mạch Châu Âu năm 2021 phân loại suy tim EF trung gian là EF giảm nhẹ (mild reduced EF) [84].

4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng

Trong bảng 3.5, phân type 1 của hội chứng tim thận type 1 chiếm tỷ lệ cao nhất, kế đến là phân type3, phân type4 và thấp nhất là phân type2. Theo tác giả Ronco [103], phân type 1 là bệnh nhân có tổn thương tim mới dẫn đến tổn thương thận mới. Trong dân số nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có tiền căn suy tim mạn và bệnh thận mạn chiếm tỷ lệ thấp (35,3% và 16,5%). Do đó, hầu hết bệnh nhân có suy tim mới khởi phát và tổn thương thận cấp mới xuất hiện. Điều này phù hợp với kết quả phân type 1 của CRS1 trong nghiên cứu chúng tôi thường gặp nhất

Chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về đặc điểm hình ảnh học như XQ ngực, điện tâm đồ, siêu âm tim của nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1.

Trung vị phân suất tống máu của dân số nghiên cứu là 50%, khoảng tứ phân vị 38-61. Như vậy, phân suất tống máu thất trái của các bệnh nhân không thấp nhiều như trong nghiên cứu của tác giả Margarida Alvelos 35 (36-45) [14]. Điều này là do chúng tôi thu nhận những ca suy tim cấp và đợt mất bù cấp của suy tim mạn, còn tác giả Margarida Alvelos chỉ chọn những ca suy tim cấp.

Các xét nghiệm sinh hóa máu thường quy như công thức máu, men gan, troponin I, khí máu động mạch giữa 2 nhóm cũng không có sự khác biệt, cho thấy tình trạng bệnh lúc nhập viện của 2 nhóm khá tương đồng nhau. Sự tương đồng này càng làm nổi rõ hơn vai trò quan trọng của nồng độ Creatinin, NT-proBNP, Cystatin C và NGAL trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 mà sau đây chúng

tôi sẽ bàn luận chi tiết sự biến đổi trong 48 giờ và so sánh giá trị của các chất này trong chẩn đoán CRS1.

Trong bảng 3.7, chúng tôi ghi nhận nồng độ Creatinin ngày 1 (CreatininN1) và ngày 3 (CreatininN3) trung bình của nhóm CRS1 là 2,44 và 2,84 mg/dl cao hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1 là 1,08 và 1,07 mg/dl. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả này khác nghiên cứu của tác giả Margarida Alvelos [14] Creatinin ở nhóm có CRS1 tương tự nhóm không CRS1. Tương tự với Cystatin C và NT-proBNP, nồng độ Cystatin C ở nhóm CRS1 cao hơn gần gấp đôi nhóm không CRS1. NT-proBNP ở nhóm CRS1 cao hơn gấp 3 lần nhóm không CRS1. Sự khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này cho thấy, nồng độ Creatinin, Cystatin C và NT-proBNP có vai trò quan trọng trong chẩn đoán CRS 1.

Ngược lại, nồng độ Natri ở nhóm CRS1 thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không CRS1. Tuy nhiên, nồng độ Natri trung vị của 2 nhóm đều trong giới hạn bình thường. Theo y văn thì hạ Natri máu là bất thường điện giải thường gặp nhất ở bệnh nhân suy tim liên quan đến tiên lượng xấu [105] nhưng trong nghiên cứu này chúng tôi chưa thấy có tình trạng giảm Natri máu đáng kể ở cả 2 nhóm. Điều này có thể do bệnh nhân chúng tôi nhận vào trong tình trạng suy tim cấp nên chưa có rối loạn điện giải do quá tải dịch lâu ngày gây thay đổi áp lực thẩm thấu của huyết tương và hoạt hóa yếu tố thần kinh thể dịch; hay do dùng lợi tiểu kéo dài. Tương tự với kết quả của $HCO3^-$ ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 cũng thấp hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1 ($p=0,03$). Tuy nhiên, sự khác biệt về pH máu, PaCO2, PaO2 giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê. pH trung bình của mẫu nghiên cứu trong giới hạn bình thường (7,40) trong khi PaCO2 giảm nhẹ (35mmHg), cho thấy bệnh nhân có tình trạng kiềm hô hấp do tăng thông khí (thở nhanh do suy tim cấp) và được bù trừ hoàn toàn bởi chuyển hóa ($HCO3^-$ giảm 22 mmol/L) nên đưa pH về bình thường. Riêng sự trao đổi khí ở phổi thì PaO2 trung vị là 76 mmHg giảm nhẹ phù hợp tình trạng sung huyết ở phổi làm giảm trao đổi khí qua màng phế nang mao mạch.

Điểm đáng chú ý trong bảng 3.7 là độ lọc cầu thận ước tính tính theo creatinin ngày 1 và ngày 3 của nhóm có CRS1 thấp hơn nhiều so với nhóm không có CRS1 (22 so với 64 ml/ph/1,73m^2 ở ngày 1, 19 so với 67 ml/ph/1,73m^2 ở ngày 3). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0.001. Điều này cho thấy đa số bệnh nhân ở nhóm 1 (có CRS1) nhập viện trong tình trạng giảm độ lọc cầu thận nhiều so với nhóm 2 (không CRS1) có độ lọc cầu thận bình thường. Nếu xét riêng nhóm 1 thì độ lọc cầu thận ước tính ngày 3 tiếp tục giảm hơn ngày 1 (22 so với 19 ml/ph/1,73m^2) trong khi ở nhóm không có CRS1 thì độ lọc cầu thận ngày 3 cải thiện hơn so với ngày 1. Ghi nhận này phù hợp với có tình trạng tổn thương thận cấp ở nhóm 1 và ngược lại ở nhóm 2.

Trong suy tim cấp hay suy tim mất bù cấp thì nồng độ NT-proBNP và troponin I thường tăng cao [13] và chúng tôi cũng ghi nhận tương tự, trung vị của NT-proBNP và troponin của dân số nghiên cứu đều tăng (8340 pg/ml, 275 pg/ml). Mặt khác, NT-proBNP cũng tăng khi độ lọc cầu thận giảm, do đó nồng độ NT-proBNP của nhóm có CRS1 tăng nhiều hơn có ý nghĩa thống kê (p < 0,001) so với nhóm không có CRS1. Kết quả này cũng tương tự như ghi nhận của tác giả De-Qiang Zhang và cộng sự [130]. Riêng nồng độ troponin I giữa hai nhóm có sự chênh lệch nhưng không có ý nghĩa thống kê (p> 0,05), kết quả này cũng tương tự của tác giả De-Qiang Zhang và cộng sự [130].

4.1.6. Đặc điểm điều trị lúc nhập viện

Đa số bệnh nhân (77%) trong nghiên cứu có sử dụng lợi tiểu quai Furosemide, 23% trường hợp không có sử dụng lợi tiểu là do bệnh nhân bị sốc tim, huyết áp thấp. Liều lợi tiểu Furosemide trung bình lúc nhập viện là 40 mg phù hợp với khuyến cáo của Hội tim mạch Châu Âu là liều lợi tiểu ban đầu trong suy tim cấp hay đợt mất bù cấp suy tim mạn là từ 20-80mg [101]. Sự khác biệt về sử dụng lợi tiểu và liều lợi tiểu của 2 nhóm có và không có CRS1 không có ý nghĩa thống kê (p > 0.05). Điều này có thể giải thích là do tất cả bệnh nhân ban đầu đều được tiếp cận, xử trí như nhau theo hướng dẫn chẩn đoán, điều trị suy tim cấp và mạn của hội tim mạch Châu Âu 2016 [101] cùng với phác đồ của Bệnh viện Nhân dân 115.

Nitrates được sử dụng ở 85 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 61,2%. Chỉ có 2 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 1,4% có sử dụng ức chế beta, trong khi đó có tới 18% bệnh nhân được sử dụng Noradrenaline. Tỷ lệ sử dụng ức chế men chuyển/ức chế thụ thể chiếm tỷ lệ 10,8%. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của tác giả Nakada và cộng sự: tỷ lệ sử dụng ức chế beta tới 40,8%; sử dụng ức chế men chuyển/ức chế thụ thể 6,6%; nhưng tỷ lệ sử dụng thuốc lợi tiểu trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn là 77,7% so với 60,8% [90].

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có sự tương đồng về việc sử dụng thuốc điều trị, thở oxy, thở máy không xâm lấn và thở máy xâm lấn lúc nhập viện giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1. Ghi nhận này là những thuận lợi ban đầu của nghiên cứu vì giúp chúng tôi loại được các yếu tố gây nhiễu quan trọng là việc sử dụng thuốc nhất là thuốc lợi tiểu có thể dẫn đến hội chứng tim thận type 1 sau thời gian theo dõi.

Trong quá trình theo dõi, có hai bệnh nhân của nghiên cứu phải điều trị thay thế thận liên tục. Hai bệnh nhân này diễn tiến nặng, tổn thương thận cấp tiến triển và độ lọc cầu thận giảm < 15ml/phút/1,73m^2, do đó đã được chỉ định thêm điều trị thay thế thận ngoài các điều trị cơ bản khác. Kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Salvatore Di Somma và cộng sự có 2 bệnh nhân điều trị thay thế thận [38].

4.1.7. Đặc điểm kết cục lâm sàng

Thời gian nằm viện chung của 2 nhóm với trung vị là 9 ngày và khoảng tứ phân vị (7-12) ngày, trong nhóm CRS1 thời gian nằm viện là 10 (7-12) ngày và nhóm Non-CRS1 thời gian nằm viện là 8 (7-12,75). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Margarida Alvelos và cộng sự với thời gian nằm viện chung là 9 (8-13) ngày, nhóm CRS1 8 (5-13) ngày và nhóm Non-CRS1 9 (6-13) ngày [14]. Thời gian nằm viện ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 dài hơn ở nhóm không có hội chứng tim thận type 1, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê p > 0,05.

Tỷ lệ tử vong chung trong bệnh viện (bao gồm cả bệnh nặng xin về) của nghiên cứu chúng tôi là 15,1%. Kết quả này tương tự như ghi nhận của tác giả Akihiro Shirakabe tỷ lệ tử vong chung là 18,2%[114]. Tuy nhiên tỷ lệ tử vong trong

nghiên cứu của chúng tôi lại cao hơn của tác giả Margarida Alvelos và cộng sự (6,7%)[14]. Tỉ lệ tử vong cao hơn chủ yếu ở nhóm không có CRS1 (9,9% so với 2,9%) còn nhóm có CRS1 thì tỉ lệ tử vong của chúng tôi lại thấp hơn (25% so với 35,7%). Sở dĩ có sự khác biệt này có thể do đặc điểm tình trạng bệnh nặng lúc nhập viện của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu chúng tôi hơn một phần ba là có tổn thương thận cấp trên nền suy tim cấp, 80% có suy hô hấp cần thở oxy, gần 20% cần thông khí hỗ trợ. Trong kết quả nghiên cứu của tác giả Wenxu Hu và cộng sự có 23,2% bệnh nhân CRS1 tử vong trong bệnh viện [55] tương tự như ghi nhận của chúng tôi có 25% bệnh nhân CRS1 tử vong nội viện.

Ngoài ra, việc sử dụng thuốc lợi tiểu là yếu tố bảo vệ trong tiên lượng CRS1 ở bệnh nhân lớn tuổi, nhưng lại là yếu tố nguy cơ đối với tỷ lệ mắc CRS1. Thuốc lợi tiểu quai giúp cải thiện tình trạng sung huyết có liên quan đến việc phục hồi chức năng thận chậm và cải thiện hoạt hóa tế bào thần kinh, tăng lợi tiểu không chỉ cải thiện sung huyết mà còn có thể làm giảm sự giãn nở của tâm thất, cải thiện chức năng cơ tim do giảm sức căng thành tâm thất, giảm thiếu máu cục bộ cơ tim dưới nội mạc và giảm hở van hai lá chức năng [15]. Phát hiện này gợi ý rằng sử dụng thuốc lợi tiểu đúng cách (không lạm dụng) có thể bảo vệ bệnh nhân lớn tuổi khỏi tử vong. Tuy nhiên, theo ghi nhận của chúng tôi thì tỷ lệ sử dụng thuốc ức chế beta thấp hơn nhiều so với tác giả Margarida Alvelos và cộng sự (1,4% so với 50,4%) và tỷ lệ bệnh nhân được dùng lợi tiểu cũng như liều lợi tiểu thấp hơn (77% so với 89%, 40mg so với 80mg). Như vậy, yếu tố được tác giả Doron Aronson chứng minh là bảo vệ trong suy tim cấp có CRS1 hay không có CRS1 thì không được áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi và có thể giải thích phần nào tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của các tác giả này.

Khi so sánh giữa 2 nhóm thì tỷ lệ tử vong nội viện của nhóm có CRS1 cao hơn gấp 2,5 lần so với nhóm không CRS1, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,018$), cho thấy CRS1 có thể là yếu tố liên quan tiên lượng tử vong trong bệnh viện ở bệnh nhân suy tim cấp. Tuy nhiên, tỷ lệ tái nhập viện và tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày hay 12 tháng sau xuất viện thì chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Điều này có thể giải thích là do bệnh nhân CRS1 là

tổn thương thận cấp trong thời gian ngắn (48 giờ đến 7 ngày), nếu bệnh nhân hồi phục hoàn toàn do điều trị thì tiên lượng sau xuất viện giống với bệnh nhân không có CRS1.

4.2. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG TIM THẬN TYPE 1 CỦA CHỈ ĐIỂM SINH HỌC NGAL HUYẾT TƯƠNG

4.2.1. Nồng độ NGAL huyết tương ở mẫu nghiên cứu

Nồng độ NGAL huyết tương trong nhóm có hội chứng tim thận type 1 cao hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0,001. Ghi nhận này cũng tương tự như báo cáo của tác giả Tecson và cộng sự (2017) [67], đo duy nhất một lần nồng độ NGAL trong máu hoặc nước tiểu, có khả năng trong dự đoán khả năng bị tổn thương thận cấp từ trung bình đến nặng và tổn thương thận cấp kéo dài (48 giờ liên tục hoặc lâu hơn). NGAL đo hàng ngày có khả năng tiên lượng tổn thương thận kéo dài. Tác giả Tecson cũng thấy rằng NGAL nước tiểu và huyết tương có nồng độ khác nhau; tuy nhiên, trong mỗi loại, điểm cắt dự đoán tổn thương thận cấp giai đoạn 2 và giai đoạn 3 hoặc tổn thương thận kéo dài thì kết quả giống nhau, thực hiện các phép đo hàng ngày và sử dụng một điểm cắt duy nhất, với điều kiện có sự thống nhất trong quy trình xử lý và cùng một thuốc thử. Cũng theo nhóm tác giả Tecson, sử dụng NGAL huyết tương trong nghiên cứu, không phải NGAL nước tiểu vì theo một nghiên cứu quan sát trước đó, cho thấy khả năng của NGAL huyết tương tốt hơn NGAL nước tiểu trong chẩn đoán tổn thương thận cấp, với AUC cao tới 0,84 [107]. Vì vậy, theo nhóm tác giả Tecson để dễ sử dụng, NGAL huyết tương có nhiều khả năng được sử dụng thường quy trong lâm sàng hơn NGAL nước tiểu [67]. Đó cũng là lý do tại sao nghiên cứu của chúng tôi cũng sử dụng NGAL huyết tương để chẩn đoán CRS1 và tiếp theo dưới đây chúng tôi sẽ bàn luận về sự tương quan giữa nồng độ NGAL với một số yếu tố quan trọng trong chẩn đoán và tiên lượng hội chứng tim thận type 1.

4.2.2. Nồng độ NGAL huyết tương theo tuổi và giới tính

Nồng độ NGAL huyết tương của nhóm có hội chứng tim thận type 1 các lớp tuổi < 50 tuổi, 50-75 tuổi và trên 75 tuổi cao hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1. Nồng độ NGAL huyết tương tăng theo lớp tuổi < 50 tuổi, 50-75 tuổi, trên 75 tuổi trong cùng nhóm, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ NGAL huyết tương trung bình ở nữ cao hơn nam trong cùng nhóm, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Nồng độ NGAL huyết tương theo giới nam, nữ ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 cao hơn có ý nghĩa ở nhóm không có hội chứng tim thận type 1 ($p < 0,05$).

4.2.3. Nồng độ NGAL huyết tương theo đặc điểm tiền căn và hình ảnh học

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ NGAL huyết tương trung bình ở bệnh nhân có tiền căn tăng huyết áp, đái tháo đường và bệnh thận mạn cao hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân không ghi nhận tiền căn mắc các bệnh này ($p < 0.05$). Điều này cũng tương tự như ghi nhận của tác giả Yasuki Nakada và cộng sự là nồng độ NGAL cao gặp ở đa số bệnh nhân có tiền căn đái tháo đường type2, tăng huyết áp, rung nhĩ [90].

Ngược lại, cũng trong bảng 3.13, nồng độ NGAL huyết tương giữa các nhóm có hay không có tiền căn BTTMCB và suy tim thì không có sự khác biệt ($p>0.05$). Kết quả này cũng giống báo cáo của tác giả Yasuki Nakada và cộng sự (2017) về nồng độ NGAL tương tự nhau ở bệnh nhân suy tim có hay không có bệnh tim thiếu máu cục bộ [90]

Kết quả bảng 3.14 về nồng độ trung bình của NGAL huyết tương theo các đặc điểm hình ảnh học, chúng tôi cũng không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p> 0.05$) giữa các nhóm có hay không có tổn thương trên XQ ngực thẳng như hình ảnh phù phổi, bóng tim to, tăng tuần hoàn phổi, thâm nhiễm nhu mô phổi, tràn dịch màng phổi và bất thường trên điện tâm đồ.

4.2.4. Mối tương quan giữa nồng độ NGAL huyết tương theo một số yếu tố

Kết quả nồng độ NGAL theo phân typecủa CRS1 cho thấy cao nhất ở phân type 4 và phân type 2. Điều này có thể giải thích là do phân type 4 và 2 là nhóm bệnh nhân có tổn thương thận cấp trên nền bệnh thận mạn, mà NGAL là chất chỉ điểm sinh học tăng trong tổn thương thận cấp và bệnh thận mạn.

Khi xét mối tương quan giữa NGAL và các yếu tố ở bảng 3.16 và 3.17, chúng tôi nhận thấy nồng độ NGAL tương quan thuận có ý nghĩa ($p < 0,001$) với huyết áp tâm thu ($r= 0,30$), tâm trương ($r= 0,25$), huyết áp trung bình ($r= 0,28$), nồng độ Ure ($r= 0,34$), Creatinin N1 ($r= 0,66$), Creatinin N3 ($r= 0,62$), Cystatin C ($r= 0,7$) và NT-

proBNP (r= 0,47). Sự tương quan thuận này cũng được tác giả ML Patel [99] và cộng sự (2013) chứng minh trong nghiên cứu của mình. Theo đó, NGAL huyết thanh có mối liên quan thuận với huyết áp tâm thu (r= 0,36), huyết áp tâm trương (r= 0,37). NGAL có tương quan thuận đáng kể với creatinin khi hệ số tương quan là 0,4. Tác giả giải thích cho mối tương quan trực tiếp này có thể là hậu quả của rối loạn chức năng nội mô mà có thể phụ thuộc vào tăng huyết áp và protein niệu.

Sự tương quan thuận này cũng tìm thấy trong kết quả nghiên cứu của tác giả Phạm Ngọc Huy Tuấn về nồng độ NGAL huyết tương và nước tiểu ở bệnh nhân suy thận cấp. Thật vậy, tác giả Phạm Ngọc Huy Tuấn đưa ra được số liệu của nồng độ NGAL trong huyết tương và nước tiểu ở bệnh nhân suy thận cấp cao hơn so nhóm tham chiếu và chứng minh có mối liên quan của NGAL huyết tương và nước tiểu với một số đặc điểm lâm sàng: Nồng độ NGAL huyết tương và nước tiểu tăng dần theo mức độ nặng của suy thận cấp. Nồng độ NGAL huyết tương và nước tiểu có tương quan thuận mức độ vừa đến chặt với nồng độ ure, creatinin huyết thanh. Nồng độ NGAL huyết tương và nước tiểu có tương quan thuận mức độ chặt với nhau ở nhóm suy thận cấp bảo tồn nước tiểu và nhóm suy thận cấp vô niệu, thiểu niệu [8].

Ngược lại, cũng theo kết quả của bảng 3.17 thì nồng độ NGAL huyết tương trung bình có tương quan nghịch với độ lọc cầu thận ước tính $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ N1}$ (r= -0,67, p < 0.001), $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ N3}$ (r= -0,64, p< 0.001), Hb (r= -0,40, p < 0.001) và $HCO3^-$ (r= -0,19, p= 0.036). Ghi nhận của chúng tôi cũng tương tự tác giả Humberto Villacorta [122] và cộng sự là NGAL có tương quan nghịch với eGFR (r = −0,47; p = 0,0001).

Ngoài ra, trong bảng 3.17 chúng tôi cũng nhận thấy số lượng bạch cầu hạt trung tính trung bình không tương quan có ý nghĩa với nồng độ NGAL huyết tương trung bình (p > 0,05). Như chúng ta đã biết, NGAL có nguồn gốc từ bạch cầu hạt trung tính và có thể bị ảnh hưởng bởi số lượng Neutrophil. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận có sự tương quan này, điều này có thể giải thích là do nồng độ NGAL trong dân số của chúng tôi tăng từ nguồn khác đó là tế bào ống thận bị tổn thương, còn thành phần bạch cầu hạt trung tính trong nghiên cứu

trong giới hạn bình thường (7,84 K/µL). Tương tự, giải thích lý do nồng độ NGAL cũng không tương quan với men gan, ure, điện giải, PaO2, PaCO2. Riêng đối với nồng độ troponin I chúng tôi cũng không thấy có sự tương quan với nồng độ NGAL huyết tương (r= 0,06, p = 0,48), ghi nhận này tương tự báo cáo của tác giả Yousef Kadry và cộng sự trong nghiên cứu "NGAL huyết thanh trong tổn thương thận cấp và mối tương quan với Troponin T ở bệnh nhân bệnh tim và bệnh thận"[60]

4.2.5. Mô hình đa biến tối ưu dự báo hội chứng tim thận type 1

Có nhiều phương pháp để xây dựng mô hình đa biến tối ưu dự báo biến số kết cục. Dưới đây chúng tôi bàn luận về lý do nghiên cứu này chọn phương pháp BMA để xây dựng mô hình tối ưu dự báo hội chứng tim thận type 1

Thật vậy, tiêu chí chung để chúng tôi chọn mô hình tối ưu là mô hình phải đảm bảo các điều kiện sau: Đơn giản (Mô hình phải có ít yếu tố ảnh hưởng, vì nếu có quá nhiều yếu tố ảnh hưởng sẽ dẫn đến khó khăn trong giải thích kết quả và không thực tiễn); đầy đủ (Mô hình mô tả dữ liệu một cách tốt nhất, nghĩa là kết quả mô hình gần đúng nhất với dữ liệu quan sát và có độ chính xác cao); có ý nghĩa thực tế (Các yếu tố ảnh hưởng trong mô hình phải giải thích được bằng lý thuyết và bằng thực tiễn [6]. Hiện nay, có các thuật toán để tìm mô hình tối ưu như: Stepwise (Forward, Backward), Deviance, AIC (Akaike Information Criterion), BIC (Bayesian Information Criterion) và BMA (Bayesian Model Average). Một mô hình đơn giản và đầy đủ phải là mô hình có trị số AIC hoặc BIC càng thấp càng tốt và các biến độc lập phải có ý nghĩa thống kê. Do đó, vấn đề đi tìm một mô hình đơn giản và đầy đủ là thật sự đi tìm một (hay nhiều) mô hình với trị số AIC hay BIC thấp nhất hay gần thấp nhất. Trong các thuật toán này, thuật toán BMA không chỉ đưa ra một mô hình tối ưu nhất mà còn cho biết một vài mô hình tối ưu khác có thể để lựa chọn cho phù hợp với điều kiện thực tế [6]. Cũng như trường hợp của phân tích hồi quy tuyến tính đa biến và phân tích hồi quy logistic đa biến, vấn đề tìm một mô hình "tối ưu" để tiên đoán biến cố trong điều kiện có nhiều biến độc lập là một vấn đề nan giải. Phần lớn sách giáo khoa thống kê học trình bày ba phương án chính để tìm một mô hình tối ưu: forward algorithm, backward algorithm, và tiêu chuẩn AIC. Với phương án forward algorithm, chúng ta khởi đầu tìm biến độc lập x có

ảnh hướng lớn đến biến phụ thuộc y, rồi từng bước thêm các biến độc lập khác x cho đến khi mô hình không còn cải tiến thêm nữa. Với phương án backward algorithm, chúng ta khởi đầu bằng cách xem xét tất cả biến độc lập x trong dữ liệu có thể có ảnh hướng lớn đến biến phụ thuộc y, rồi từng bước loại bỏ từng biến độc lập x cho đến khi mô hình chỉ còn lại những biến có ý nghĩa thống kê. Hai phương án trên (forward và backward algorithm) dựa vào phần dư (residual) và trị số P để xét một mô hình tối ưu. Một phương án thứ ba là dựa vào tiêu chuẩn Akaike Information Criterion (AIC) [6]. Phương pháp xây dựng mô hình dựa vào tiêu chuẩn AIC là đi tìm một mô hình sao cho ít thông số nhất nhưng có khả năng tiên đoán biến phụ thuộc đầy đủ nhất. Nhưng cả ba phương án trên có vấn đề là mô hình "tối ưu" nhất được xem là mô hình sau cùng, và tất cả suy luận khoa học đều dựa vào ước số của mô hình đó. Trong thực tế, bất cứ mô hình nào (kể cả mô hình "tối ưu") cũng có độ bất định, và khi chúng ta có thêm số liệu, mô hình tối ưu chưa chắc là mô hình sau cùng, và do đó suy luận có thể sai lầm. Một cách tốt hơn và có triển vọng hơn để xem xét đến yếu tố bất định này là Bayesian Model Average (BMA). Với phân tích BMA, thay vì chúng ta hỏi yếu tố độc lập x ảnh hưởng đến biến phụ thuộc có ý nghĩa thống kê hay không, chúng ta hỏi: xác suất mà biến độc lập x có ảnh hưởng đến y là bao nhiêu. Để trả lời câu hỏi đó BMA xem xét tất cả các mô hình có khả năng giải thích y, và xem trong các mô hình đó, biến x xuất hiện bao nhiêu lần [6].

Qua kết quả chọn mô hình hồi quy tối ưu theo phương pháp BMA được 5 mô hình, trong đó mô hình 1 với BIC nhỏ nhất (-21) và post prob cao nhất 0,273 được xem là mô hình tối ưu nhất gồm có 2 biến số: CreatininN1 và nồng độ NGAL huyết tương có tương quan với hội chứng tim thận type 1. Đây là nghiên cứu đầu tiên sử dụng phương pháp BMA để tìm mô hình tối ưu ở bệnh nhân suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp.

Trong bảng 3.18, chúng tôi xây dựng được 5 mô hình hồi quy tối ưu theo phương pháp BMA, trong đó mô hình 1 với BIC nhỏ nhất (-21) và xác suất sau test (post prob) cao nhất (0,273). Như vậy, mô hình 1 được xem là mô hình tối ưu nhất gồm có 2 biến số: CreatininN1 và nồng độ NGAL huyết tương có tương quan với

hội chứng tim thận type 1. Đây là nghiên cứu đầu tiên sử dụng phương pháp BMA để tìm mô hình tối ưu ở bệnh nhân suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp. Điều này đúng là thách thức cho chúng tôi và cũng là cơ hội để chúng tôi xem xét, cân nhắc tìm những yếu tố để có được mô hình "đẹp". Thật vậy, việc xây dựng mô hình thống kê "đẹp" là một nghệ thuật. Bởi vì một mô hình "đẹp" là mô hình mô tả sát với thực tế. Tuy nhiên nếu một mô hình phản ánh 100% thực tế thì đó không còn là "mô hình" nữa, hay quá phức tạp không thể ứng dụng được. Ngược lại một mô hình mô tả quá ít thực tế thì cũng không thể sử dụng được. Xây dựng mô hình "đẹp" phải làm sao tìm điểm cân bằng cho hai thái cực đó. Đó là một yêu cầu rất cao, cho nên xây dựng mô hình không chỉ tùy thuộc vào các phép tính thống kê, toán học, mà còn phải xem xét đến các yếu tố thực tế để bảo đảm cho sự hữu ích của mô hình. Nhà thống kê học nổi tiếng George Box cho rằng: "Mô hình nào cũng sai so với thực tế, nhưng trong số các mô hình sai đó, có một vài mô hình có ích"[6]. Do vậy, theo quan điểm này, các mô hình còn lại (mô hình 2, 3, 4) chưa thật sự là mô hình "đẹp". Chẳng hạn như mô hình 2 gồm hai yếu tố NGAL và Ure thì trong đó có Ure không là yếu tố giúp chẩn đoán tổn thương thận cấp trên lâm sàng. Mô hình 3 gồm Creatinin N1 và NT-proBNP, tuy có hai yếu tố quan trọng để chẩn đoán tổn thương tim và thận nhưng BIC lại cao hơn hơn mô hình 1 và xác suất hậu định (postprob) thấp hơn mô hình 1. Đối với mô hình 4 gồm Creatinin N1, NT-proBNP và NGAL, mô hình này gồm cả ba yếu tố mà trên thực tế hiếm khi được bác sĩ lâm sàng chỉ định thực hiện cùng lúc trừ khi họ đang nghiên cứu, có lẽ là do tốn kém nhiều chi phí cho bệnh nhân, mặt khác BIC và xác suất hậu định (postprob) của mô hình này chưa phải là tối ưu so với mô hình 1. Còn lại là mô hình 5, mô hình chỉ gồm có NGAL, mà NGAL trong hội chứng tim thận type 1 hiện còn đang nghiên cứu để chứng minh giá trị chẩn đoán và tiên lượng, thêm vào đó chỉ số BIC và xác suất hậu định của mô hình 5 cũng không ưu việt hơn mô hình 1. Tóm lại, dựa trên lý luận mô hình có được không chỉ nhìn vào các con số thống kê mà còn quan trọng hơn là xem xét đến các thực tế lâm sàng để bảo đảm cho tính khả thi của mô hình thì chúng tôi chỉ chọn được mô hình 1 đó là mô hình gồm hai biến tối ưu

NGAL và Creatinin N1 dự báo hội chứng tim thận type 1 theo phương pháp BMA (BIC = -21, postprob = 0,273)

4.2.6. Xây dựng mô hình dự báo hội chứng tim thận type 1

Hội chứng tim thận type 1 đặc trưng bởi suy tim cấp dẫn đến tổn thương thận cấp và liên quan đến tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim cấp [106]. Việc phát hiện sớm hội chứng tim thận type 1 có thể góp phần trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng ở bệnh nhân suy tim cấp. Tuy nhiên, hiện tại rất ít nghiên cứu xây dựng mô hình chẩn đoán và tiên lượng hội chứng tim thận type 1. Việc sử dụng thường quy các thông số lâm sàng và xét nghiệm creatinin đã được nghiên cứu nhiều [43]. Vì vậy chúng tôi thực hiện việc xây dựng mô hình tiên đoán hội chứng tim thận type 1 với NGAL huyết tương bằng phương trình dự báo và bằng toán đồ (nomogram) ngoài thông số lâm sàng và creatinin.

Để xây dựng toán đồ, đầu tiên chúng tôi tìm các yếu tố tương quan độc lập với hội chứng tim thận type 1 bằng phương trình hồi quy đa biến được 2 biến số có tương quan là creatinin và NGAL huyết tương. Sau đó chúng tôi tìm mô hình tối ưu tương quan giữa các biến số và hội chứng tim thận type 1 bằng phương pháp BMA như trên và được mô hình 1 gồm hai biến số Creatinin N1 và NGAL huyết tương.

Chúng tôi xây dựng mô hình dự báo hội chứng tim thận type 1 với 2 biến NGAL huyết tương và nồng độ creatinin N1 được phương trình dự báo sau: Odds Ratio = e^y với y = -0,119+ 0,0004 x NGAL + 0,176 x CreatininN1 và toán đồ (nomogram) như hình 3.1. Chúng tôi đánh giá độ chính xác của mô hình bằng cách kiểm định trong bộ huấn luyện “training set” với độ chính xác AUC=0,68 và kiểm định trong bộ thử nghiệm “testing set” so với kết quả thực tế với độ chính xác 74,3%. Kết quả này khác kết quả nghiên cứu của tác giả Zeyuan Fan và cộng sự (2018) nomogram gồm 6 biến: tuổi, đái tháo đường, hsCRP, eGFR, phân độ NYHA và tỷ số albumin/creatinin nước tiểu; độ chính xác của kiểm định trong là AUC = 0,885 và kiểm định ngoài là AUC = 0,823 [43]. Tuy AUC của monogram trong nghiên cứu tác giả Zeyuan Fan cao hơn chúng tôi nhưng xét về tính áp dụng thì mô hình của tác giả gồm quá nhiều yếu tố, khó nhớ, khó thực hiện thường quy do đòi

hỏi bác sĩ phải cho nhiều xét nghiệm và tính toán nhiều thông số. Mặt khác, mô hình này cũng không đề cập đến NGAL hiện là yếu tố đang được quan tâm trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1. Như vậy, nếu xét về tính dễ áp dụng và thuận tiện thì mô hình trong nghiên cứu của chúng tôi có thể ưu việt hơn và dễ chấp nhận hơn trên lâm sàng.

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Wenxu Hu và cộng sự (2016) cho thấy chức năng thận cơ bản, tình trạng dinh dưỡng, bệnh đi kèm, tiền sử bệnh thận mạn, chức năng tim cơ bản, sử dụng thuốc lợi tiểu và liều thuốc lợi tiểu sẽ góp phần nguy cơ hội chứng tim thận type 1 trong bệnh viện bằng phân tích đơn biến [55]. Zehra Eren và cộng sự (2012) báo cáo: tuổi cao, tiền sử nhồi máu cơ tim, bệnh thận mạn, giảm nồng độ Hb và eGFR có liên quan đáng kể với tổn thương thận cấp ở bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp (ACS) [129]. Valerio Verdiani và cộng sự cũng chỉ ra rằng trên 75 tuổi, có tiền sử suy thận mạn tính, nhịp tim tăng (rối loạn nhịp nhĩ hoặc xoang với nhịp tim 100 lần/phút), Creatinin huyết thanh tăng và eGFR thấp có liên quan đến suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân suy tim cấp [121]. Trong nghiên cứu của chúng tôi các yếu tố dự báo hội chứng tim thận type 1 là creatinin ngày thứ 1 và nồng độ NGAL huyết tương ngày thứ 1. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu này và nghiên cứu của chúng tôi là chúng tôi sử dụng phương pháp BMA để tìm mô hình tối ưu để dự báo CRS1. Trong khi đó tác giả Wenxu Hu và cộng sự (2016) cho thấy điểm CCI ≥ 3, thang điểm NYHA, sử dụng thuốc lợi tiểu, liều cao của thuốc lợi tiểu quai là những yếu tố tiên lượng cho tỷ lệ mắc CRS1. Ngoài ra bệnh đi kèm, chức năng tim, thuốc có thể liên quan đến tỷ lệ mắc CRS1 ở bệnh nhân lớn tuổi [55].

Ở hình 3.1: toán đồ dự báo hội chứng tim thận type 1, xây dựng dựa trên 2 biến số là giá trị NGAL huyết tương và Creatinin ngày1. Giá trị của mỗi biến số tương ứng với điểm trên thang điểm. Tổng điểm của 2 biến số sẽ được xác định trên "Tổng điểm" và đối chiếu xuống thang "Nguy cơ CRS1" để xác định xác suất mắc hội chứng tim thận type 1. Với tổng điểm có được ở mỗi bệnh nhân, toán đồ cho

phép suy ra nguy cơ mắc hội chứng tim thận type 1 từ 10 đến 90%. Nhìn chung, toán đồ này đơn giản và dễ áp dụng trên lâm sàng.

4.2.7. Giá trị chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP

Các nghiên cứu gần đây ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng nằm ở khoa hồi sức tích cực cho thấy NGAL là một yếu tố dự báo mạnh mẽ của rối loạn chức năng thận cấp tính [124]. Trong một nghiên cứu ở bệnh nhân nhi với phản ứng viêm toàn thân hoặc sốc nhiễm trùng, NGAL huyết thanh đã được tìm thấy có độ nhạy cao (89%) nhưng không đặc hiệu (39%) để phát hiện sớm rối loạn chức năng thận cấp tính [124]. Quan sát này có thể liên quan đến bạch cầu hạt trung tính, một nguồn tiết NGAL được biết đến. NGAL nước tiểu cũng đã được báo cáo là rất nhạy (91%) và đặc hiệu (95%) đối với rối loạn chức năng thận cấp tính ở bệnh nhân đa chấn thương nằm chăm sóc tích cực dành cho người lớn [66]. Ngoài ra, một nghiên cứu lâm sàng cỡ mẫu lớn ở bệnh nhân khoa cấp cứu kết quả cho thấy NGAL nước tiểu là dấu hiệu sớm của rối loạn chức năng thận cấp: AUC là 0,9, và độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 99%, với điểm cắt NGAL tốt nhất (130 ng/ml) [91].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bảng 3.20, điểm cắt tối ưu để chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 của NGAL là 353,23 ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,734 (KTC 95%: 0,652 - 0,805, p < 0,001), độ nhạy 75,0%, độ đặc hiệu 69,2%, giá trị dự đoán dương 56,3%, giá trị dự đoán âm 84,0%. Điểm cắt tối ưu để chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 của Cystatin C là 1,81 mg/l, diện tích dưới đường cong AUC là 0,787 (KTC 95%: 0,710 - 0,852, p < 0,001), độ nhạy 75,0%, độ đặc hiệu 83,5%, giá trị dự đoán dương 70,6%, giá trị dự đoán âm 86,4%. Điểm cắt tối ưu để chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 của NT-proBNP là 17681 pg/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,710 (KTC 95%: 0,627 - 0,784, p < 0,001), độ nhạy 54,2%, độ đặc hiệu 80,2%, giá trị dự đoán dương 59,1%, giá trị dự đoán âm 76,8%.

Theo tác giả Margarida Alvelos và cộng sự (2011)[14], giá trị ngưỡng NGAL 170 ng/L xác định được hội chứng tim-thận loại 1 với độ nhạy là 100% và độ đặc hiệu là 86,7%. Diện tích dưới đường cong ROC của NGAL là 0,93 và của cystatin C là 0,68. Ghi nhận này khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi vì tác giả

Margarida Alvelos sử dụng nồng độ NGAL huyết thanh còn chúng tôi thì lấy NGAL huyết tương. Riêng nồng độ Cystatin C thì diện tích dưới đường cong ROC trong nghiên cứu chúng tôi (AUC= 0,787, KTC 95%: 0,710 - 0,852, p < 0,001) cao hơn tác giả Margarida Alvelos (AUC=0,68) cũng như tác giả Tobias Breidthardt [20] (AUC= 0,67; 95%CI 0,58 - 0,76). Lý do có sự khác biệt này có thể do việc lựa chọn điểm cắt khác nhau (1,81 so với 2 mg/L) dẫn đến độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 khác nhau. Ngoài ra, trong nghiên cứu của tác giả Margarida Alvelos, một nửa số bệnh nhân có nồng độ NGAL > 170 ng/ml không bị hội chứng tim mạch type 1 dựa trên creatinin huyết tương. Những bệnh nhân này có thể bị stress thận nhẹ và không thể tăng nồng độ creatinin huyết tương. Tăng NGAL như vậy có thể do viêm hệ thống và không liên quan đến rối loạn chức năng thận. Trên thực tế, trong nghiên cứu của tác giả Margarida Alvelos NGAL huyết thanh tương quan với bạch cầu hạt trung tính [14], trong khi nghiên cứu của chúng tôi NGAL không tương quan với bạch cầu hạt trung tính. Ngoài ra, theo tác giả Yndestad và cộng sự (2009), NGAL cũng có thể biểu hiện sự tái tạo cơ tim vì biểu hiện gen tăng đáng kể nhờ các phản ứng miễn dịch bẩm sinh như thụ thể giống Toll (2 và 4) và chất chủ vận IL-1β trong mô hình thử nghiệm về suy tim dẫn đến giảm chất nền ngoại bào [128].

Khi so sánh AUC của 3 chất chỉ điểm sinh học NGAL, Cystatin C, NT-proBNP thì diện tích dưới đường cong ROC của Cystatin C cao hơn NGAL và thấp nhất là NT-proBNP. Tuy nhiên, khi xét về độ nhạy trong chẩn đoán thì nồng độ NGAL có giá trị tương đương với cystatin C trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1. Theo y văn, NGAL có vai trò trong đánh giá tổn thương tế bào ống thận còn Cystatin C chủ yếu để đánh giá mức lọc cầu thận [94]. Mặt khác, theo một số nghiên cứu như của tác giả Fatemeh Gharishvandi và cộng sự (2015) [48] chứng minh rằng NGAL huyết tương, cystatin C và creatinine đều có tương quan đáng kể với eGFR, và NGAL huyết tương tương quan tốt nhất với eGFR. Diện tích dưới đường cong ROC của NGAL huyết tương là một chất chỉ thị tốt hơn creatinine và cystatin C để dự đoán GFR <78 ml/phút/1,73 m^2. Độ nhạy và độ đặc hiệu đối với NGAL là 96% và 100%, đối với cystatin C là 92% và 60% và đối với creatinin lần lượt là 76% và 47%.

Tác giả Alberto Palazzuoli và cộng sự (2015) [96] cũng ghi nhận tương tự khi tiến hành nghiên cứu về NGAL ở bệnh nhân suy tim cấp như một dấu hiệu chỉ điểm tổn thương ống thận và rối loạn chức năng thận. Tác giả đề cập đến vai trò của NGAL trong việc dự đoán sớm AKI và so sánh NGAL với cystatin C, peptid lợi niệu natri loại B (BNP), chức năng thận và BUN để dự đoán kết quả. Tác giả đề nghị điểm cut-off của NGAL là 134 ng/ml có liên quan đến AKI với độ nhạy và độ đặc hiệu tốt (tương ứng 85% và 80%; diện tích dưới đường cong ROC 0,81, p <0,001). BNP có tăng nhẹ (1.000 - 906 so với 746 - 580 pg / ml, p = 0,03) nhưng cystatin C không tăng. Khi tác giả phân tích diện tích dưới đường cong ROC, tác giả nhận thấy giá trị NGAL tăng lên có liên quan đến tỷ lệ tử vong tăng (ngưỡng cắt 170 ng/ml, độ nhạy 60%, độ đặc hiệu 82%, độ chính xác 71%, diện tích dưới đường cong 0,77, p <0,001). Tác giả kết luận rằng nồng độ NGAL huyết tương là một công cụ hợp lý để dự đoán AKI trong quá trình nhập viện. Điều này cho thấy vai trò tiên lượng của NGAL ngoài rối loạn chức năng thận còn có vai trò quan trọng trong tổn thương ống thận.

Trên thực tế, nhu cầu về một chất chỉ điểm sinh học đơn giản, chính xác và xâm lấn tối thiểu để chẩn đoán tổn thương thận cấp là một vấn đề khó khăn. Mặc dù nồng độ creatinin trong huyết thanh là một chất chỉ điểm sinh học trong tổn thương thận cấp, nhưng có những hạn chế do phụ thuộc vào tuổi, giới tính và khối lượng cơ. Hạn chế của creatinin để theo dõi chức năng thận trong hoàn cảnh cấp tính đã được biết rõ. Creatinin thiếu độ nhạy để phát hiện những thay đổi nhỏ trong độ lọc cầu thận và sự gia tăng bị chậm trễ do nhu cầu tích lũy sau khi giảm độ lọc cầu thận. Trong số một số chỉ điểm sinh học thận mới đặc trưng gần đây, NGAL đã nhận được nhiều sự quan tâm nhất. Việc sử dụng NGAL để phát hiện sớm các quá trình sinh lý, bệnh lý mà trước đây không thể phát hiện được bằng các dấu hiệu thông thường có tầm quan trọng trên lâm sàng. Điều này cho thấy rằng tổn thương ống thận đang diễn ra hoặc trước đó được phát hiện khi đo NGAL nhập viện tăng cao là yếu tố hướng đến suy giảm chức năng thận khi nhập viện. Tuy nhiên, ngay cả những bệnh nhân có creatinin huyết thanh nhập viện bình thường nhưng NGAL nhập viện tăng cao có nhiều khả năng tăng creatinin huyết thanh > 0,3 mg/dL trong

thời gian nằm viện. Điều này có thể gợi ý rằng các biện pháp can thiệp để điều trị sung huyết trong khi nhập viện (lợi tiểu) gây ra một số lượng lớn bệnh nhân bị tổn thương ống thận tại thời điểm nhập viện. Đây có thể là cơ chế mà NGAL nhập viện có thể dự đoán suy giảm chức năng thận tiếp theo [12].

Như vậy, giá trị tiên đoán của NGAL trong tổn thương thận cấp đã được báo cáo rất nhiều trên các nghiên cứu đoàn hệ quan sát [52]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã đánh giá NGAL để chẩn đoán sớm hội chứng tim thận type 1 ở bệnh nhân suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp. Kết quả của chúng tôi cho thấy NGAL có thể là một công cụ hỗ trợ trong việc nhận biết sớm các bệnh nhân suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp sẽ phát triển hội chứng tim thận type 1. Diện tích dưới đường cong (AUC) của NGAL là 0,734 và định lượng NGAL duy nhất (ngày đầu tiên) có thể xác định các bệnh nhân phát triển hội chứng tim thận type 1 trong vòng 48 giờ ở điểm cắt NGAL 353,23 ng/ml với độ nhạy là 75%, độ đặc hiệu 69,2%, giá trị dự đoán dương 56,3%, giá trị dự đoán âm 84 %.

Khi nhìn lại y văn về các cơ chế có thể gây suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân suy tim, không thể phủ nhận có rất nhiều cơ chế và còn nhiều vấn đề chưa hoàn toàn sáng tỏ [104]. Một trong những yếu tố dự báo được công nhận nhất là tiền căn có bệnh thận hoặc suy thận lúc nhập viện [86]. Các yếu tố nguy cơ quan trọng khác gây suy giảm chức năng thận là: lớn tuổi [18], huyết áp tâm thu cao [93], đái tháo đường, phù phổi, phân độ NYHA, phân suất tống máu, sử dụng liều cao Furosemide [32] và sử dụng thuốc chẹn kênh canxi [25]. Giải thích thông thường về các cơ chế gây suy giảm chức năng thận trong suy tim mất bù cấp bao gồm lợi tiểu quá mức, dẫn đến giảm tưới máu thận và suy tim cung lượng tim thấp dẫn đến tổn thương ống cấp tính. Những điều này có thể dẫn đến kích hoạt quá mức thần kinh thể dịch và thay đổi phản hồi cầu ống thận. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu gần đây đã chứng minh mối liên quan giữa sung huyết tĩnh mạch thay vì cung lượng tim thấp ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận trong đợt mất bù suy tim cấp [125]. Rõ ràng, không có cơ chế duy nhất nào có thể giải thích sự tương tác sinh lý, bệnh lý phức tạp này giữa suy tim và suy thận, đặc biệt là khi bị nhầm lẫn với mục tiêu do thầy thuốc để làm giảm sung huyết mà không có hướng dẫn sinh lý đáng tin cậy. Do tính

không đồng nhất của bệnh nhân suy giảm chức năng thận, việc sử dụng các chỉ điểm sinh học nhạy và sớm chức năng thận như NGAL có thể cho phép xác định các nhóm bệnh nhân khác nhau trong khái niệm rộng về suy giảm chức năng thận. Các nghiên cứu trước đây đã xác định NGAL tăng sớm có liên quan đến tổn thương thận cấp ở nhiều bệnh nhân nhập viện cấp cứu [91]. Dựa trên những ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi, NGAL có thể giúp chẩn đoán tổn thương thận cấp và mở ra các hướng nghiên cứu trong tương lai để kiểm tra giả thuyết rằng các chiến lược trị liệu khác nhau được hướng dẫn bởi các chỉ điểm sinh học như NGAL có thể có khả năng đóng góp làm giảm tỷ lệ suy giảm chức năng thận.

4.2.8. Giá trị chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 khi phối hợp NGAL huyết tương với các chất chỉ điểm sinh học

Khi kết hợp NGAL và Cystatin C, xác suất dự báo hội chứng tim thận type 1 có diện tích dưới đường cong AUC là 0,787, độ nhạy giảm 72,92%, độ đặc hiệu tăng 86,81%, giá trị dự đoán dương tăng 74,5%, giá trị dự đoán âm giảm 85,9% so với dùng 1 chất chỉ điểm sinh học.

Khi kết hợp NGAL và NT-proBNP, xác suất dự báo hội chứng tim thận type 1 có diện tích dưới đường cong AUC là 0,756, độ nhạy tăng 77,1%, độ đặc hiệu giảm 69,2%, giá trị dự đoán dương 56,9%, giá trị dự đoán âm tăng 85,1% so với dùng 1 chất chỉ điểm sinh học.

Khi kết hợp Cystatin C và NT-proBNP, xác suất dự báo hội chứng tim thận type 1 có diện tích dưới đường cong AUC là 0,788, độ nhạy 70,8%, độ đặc hiệu tăng 85,7%, giá trị dự đoán dương tăng 72,3%, giá trị dự đoán âm giảm 84,9% so với dùng 1 chất chỉ điểm sinh học.

Khi kết hợp NGAL, Cystatin C và NT-proBNP, xác suất dự báo hội chứng tim thận type 1 có diện tích dưới đường cong AUC là 0,786, độ nhạy giảm 64,6 %, độ đặc hiệu tăng 90,1%, giá trị dự đoán dương tăng 77,5%, giá trị dự đoán âm giảm 82,8%, tỷ số chênh cao nhất LR (+) là 6,530 so với dùng 1 chất chỉ điểm sinh học.

Như vậy, ở bảng 3.25, diện tích dưới đường cong (AUC) của kiểu phối hợp NGAL - Cystatin C và kiểu phối hợp Cystatin C - NT-proBNP có giá trị cao nhất. Tuy nhiên, nếu xét về tỷ số khả dĩ dương LR (+) thì kiểu phối hợp NGAL với NT-

proBNP LR (+) = 5,53 cao hơn các phối hợp hai yếu tố khác. Nếu chỉ quan tâm đến độ nhạy thì kết hợp NGAL và Cystatin C có độ nhạy cao nhất (Se = 77,1%). Còn nếu xét về độ đặc hiệu thì phối hợp NGAL và 2 yếu tố còn lại cho độ đặc hiệu cao nhất (Sp=90,1%). Khi phối hợp cả 3 yếu tố NGAL, Cystatin C, NT-proBNP thì diện tích dưới đường cong ROC không tăng thêm, nhưng tỷ số khả dĩ dương (LR (+) = 6,53) và độ đặc hiệu là cao nhất (Sp=90,1%). Như vậy, theo kết quả của nghiên cứu này thì các kiểu phối hợp có NGAL đều cho kết quả ưu việt hơn trong chẩn đoán CRS1 so với kiểu phối hợp không có NGAL và tối ưu nhất là phối hợp cả ba NGAL-Cystatin C-NT-proBNP. Đó cũng là lý do nghiên cứu của chúng tôi ngoài các xét nghiệm thường thực hiện trong chẩn đoán suy tim cấp còn có thêm xét nghiệm Cystatin C.

Giá trị của Cystatin C cũng được tác giả Đặng Anh Đào ghi nhận trong nghiên cứu mức lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân tiền đái tháo đường và đái tháo đường típ 2. Tác giả nhận thấy, nồng độ Cystatin C có độ nhạy, độ đặc hiệu, ROC cao hơn creatinin trong dự báo GFR < 60ml/phút/1,73m^2 theo công thức ước đoán và Cystatin C có khả năng chẩn đoán giai đoạn sớm bệnh thận mạn [3]. Nghiên cứu này tác giả thực hiện trên đối tượng đái tháo đường và tiền đái tháo đường không phải trên đối tượng suy tim cấp và đánh giá nồng độ cystatin C huyết thanh trong khi nghiên cứu chúng tôi khảo sát nồng độ NGAL huyết thanh, và Cystatin C chúng tôi có xét nghiệm cùng lúc với NGAL để đánh giá chức năng thận và tổn thương thận ở bệnh nhân suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp.

4.3. GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG TIM THẬN TYPE 1 CỦA CHỈ ĐIỂM SINH HỌC NGAL HUYẾT TƯƠNG

4.3.1. Giá trị tiên lượng tử vong theo nồng độ của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP

Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về của NGAL là 399,58 ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,657 (KTC 95%: 0,572 - 0,736, p < 0,05), độ nhạy 71,4%, độ đặc hiệu 66,1%, giá trị dự đoán dương 27,3%, giá trị dự đoán âm 92,9%.

Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về của Cystatin C là 1,59 mg/l, diện tích dưới đường cong AUC là 0,591 (KTC 95%: 0,504 - 0,674, p > 0,05), độ nhạy 66,7%, độ đặc hiệu 59,3%, giá trị dự đoán dương 22,6%, giá trị dự đoán âm 90,9%. Tuy nhiên p > 0,05 và AUC 0,591 nên không có giá trị trong tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về.

Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về của NT-proBNP là 7177 pg/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,735 (KTC 95%: 0,654 - 0,806, p < 0,001), độ nhạy 85,7%, độ đặc hiệu 54,2%, giá trị dự đoán dương 25%, giá trị dự đoán âm 95,5%.

Kết quả ở bảng 3.25 cho thấy NT-proBNP có độ nhạy và diện tích dưới đường cong ROC trong tiên lượng tử vong trong bệnh viện cao nhất (Se=85,7%, AUC= 0,735), tuy nhiên độ đặc hiệu lại thấp nhất (Sp = 54,2%). Độ nhạy và AUC đứng thứ 2 sau NT-proBNP là của NGAL với Se = 71,4%, AUC = 0,657. Mặc dù, độ nhạy và AUC thấp hơn NT-proBNP nhưng độ đặc hiệu của NGAL là cao nhất (Sp= 66,1%). Như vậy, nếu xét cả về độ nhạy, độ đặc hiệu và AUC thì giá trị tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về của NGAL huyết tương ưu thế hơn Cystatin C và NT-proBNP. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu Stephen Macdonald [79] về NGAL dự đoán tổn thương thận trong suy tim mất bù cấp tính và tiên đoán tử vong trong bệnh viện. Tác giả ghi nhận có 7 bệnh nhân tử vong. NGAL tăng đáng kể ở những người phát triển AKI và những người tử vong (trung bình 136 ng/ml so với 68 ng/ml, p = 0,005). NGAL dự đoán AKI với độ nhạy 68% và độ đặc hiệu là 70% với diện tích dưới đường cong ROC là 0,71 (0,58-0,84). Sau khi điều chỉnh chức năng thận ban đầu, tỷ số chênh (OR) đối với AKI là 3,73 (1,26-11,01) nếu nhập viện NGAL > 89 ng/ml. Mặc dù độ chính xác chẩn đoán vừa phải, tác giả kết luận NGAL tăng cao khi nhập viện có liên quan đến AKI nhập viện và tử vong trong bệnh viện ở bệnh nhân suy tim mất bù cấp.

Đối với ghi nhận của nghiên cứu về giá trị tiên lượng tử vong trong vòng 30 ngày của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP (bảng 3.27), cả 3 chất chỉ điểm sinh học này đều có AUC # 0,5 và p > 0,05 nên không có giá trị tiên lượng tử vong trong vòng 30 ngày. Tuy nhiên, theo nhận xét của của tác giả Margarida

Alvelos với nồng độ NGAL ≥ 167,5 ng/ml tăng nguy cơ tử vong gấp 2,7 lần sau thời gian theo dõi 3 tháng, tăng nguy cơ tử vong hay nhập viện lần đầu gấp 2,9 lần sau thời gian theo dõi 3 tháng [14].

Khác với tác giả Margarida Alvelos quan tâm kết cục sau 3 tháng, nghiên cứu chúng tôi quan tâm giá trị tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP (bảng 3.28). Trong 129 bệnh nhân còn tiếp tục theo dõi được sau nghiên cứu (10 ca mất theo dõi) chúng tôi xác định được điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NGAL là 383,74 ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,651 (KTC 95%: 0,558 - 0,736, p < 0,05), độ nhạy 62,8%, độ đặc hiệu 68,4%, giá trị dự đoán dương 52,9%, giá trị dự đoán âm 76,5%. Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của Cystatin C là 1,55 mg/l, diện tích dưới đường cong AUC là 0,568 (KTC 95%: 0,474 - 0,659, p > 0,05), độ nhạy 62,8%, độ đặc hiệu 60,5%, giá trị dự đoán dương 47,4%, giá trị dự đoán âm 74,2%. Tuy nhiên p > 0,05 và AUC 0,568 nên không có giá trị trong tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện. Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NT-proBNP là 7177 pg/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,692 (KTC 95%: 0,601 - 0,774, p < 0,001), độ nhạy 79,1%, độ đặc hiệu 56,6%, giá trị dự đoán dương 50,8%, giá trị dự đoán âm 82,7%. Kết quả nghiên cứu cho thấy hai trong ba yếu tố có giá trị tiên lượng tử vong trong vòng 12 tháng sau xuất viện là NGAL (p=0,01) và NT-proBNP (p=0,001). Khi xét độ nhạy và diện tích dưới đường cong ROC, chúng tôi nhận thấy NT-proBNP (Se=73,9%, AUC=0,67) cao hơn NGAL, tuy nhiên độ đặc hiệu của NGAL (Sp=68,7%) lại cao hơn NT-proBNP. Trên thực tế, sau khi bệnh nhân ổn định và được xuất viện, hầu hết tình trạng tổn thương thận cấp trong thời gian suy tim cấp hay đợt mất bù cấp của suy tim mạn đều hồi phục chức năng thận, do đó tử vong trong vòng 12 tháng sau xuất viện thường do tình trạng bệnh nền hay các biến cố tim mạch là chủ yếu. Điều này có thể giải thích vì sao NT-proBNP lại ưu thế hơn NGAL trong tiên lượng tử vong dài hạn của nghiên cứu này. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với báo cáo của nghiên cứu ADHERE về NT-proBNP là những yếu tố tiên đoán mạnh mẽ về kết

cục lâm sàng ngắn hạn và dài hạn; NT-proBNP nhập viện> 986 pg/mL có liên quan đến sự gia tăng gần như gấp ba lần tỷ lệ tử vong trong một năm (tỷ số rủi ro đã hiệu chỉnh HR 2,88) [56].

4.3.2. Mối liên quan giữa các chỉ điểm sinh học đến tử vong trong bệnh viện và 30 ngày sau xuất viện

Trong bảng 3.29, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ tử vong 30 ngày sau xuất viện ở phân type4 cao nhất. Điều này có thể giải thích tương tự như trên là do phân type4 là nhóm có tiền căn bệnh nền nặng nhất. Tỷ lệ tử vong nội viện và tử vong 12 tháng sau xuất viện không khác biệt giữa các phân typecó ý nghĩa thống kê (p>0,05). Điều này có thể giải thích do cỡ mẫu của nhóm CRS1 chưa đủ lớn để ghi nhận có sự khác biệt theo từng phân nhóm.

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy có 2 biến số nồng độ NGAL >399,58 ng/ml (OR 3,76; KTC 95% 1,07 - 13,20; p = 0,039) và NT-proBNP >7177 pg/ml (OR 5,54 KTC 95% (1,38 - 22,34); p = 0,016) là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong bệnh viện. Hai biến số nồng độ NGAL >399,58 ng/ml (OR 5,26; KTC 95% 1,07 – 25,77; p = 0,041) và Cystatin C >1,59 mg/ml OR 13,22 KTC 95% (1,65 – 106,22); p = 0,015) là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong 30 ngày sau xuất viện. Như vậy, cả tiên lượng nội viện và 1 tháng sau xuất viện thì nếu nồng độ NGAL lớn hơn điểm cắt của nghiên cứu, tỷ lệ tử vong sẽ tăng tương ứng 3,7 lần và 5,2 lần so với nhóm NGAL thấp hơn điểm cắt này. Phát hiện này cũng tương tự tác giả Margarida Alvelos với điểm cắt nồng độ NGAL ≥ 167,5 ng/ml tăng nguy cơ gấp 2,7 lần nguy cơ tử vong sau thời gian theo dõi 3 tháng, tăng nguy cơ gấp 2,9 lần nguy cơ tử vong hay nhập viện lần đầu sau thời gian theo dõi 3 tháng [14].

Theo tác giả Phạm Ngọc Huy Tuấn thực hiện "Nghiên cứu nồng độ NGAL huyết tương và nước tiểu ở bệnh nhân suy thận cấp". Kết quả nghiên cứu chứng minh được nồng độ NGAL trong huyết tương và nước tiểu có giá trị tiên lượng tử vong và tác giả báo cáo điểm cắt tiên lượng tử vong của NGAL huyết tương là 491,025 ng/ml (diện tích dưới đường cong 0,840, độ nhạy 75,0%, độ đặc hiệu 72,8%). Điểm cắt này cao hơn chúng tôi vì đối tượng nghiên cứu của tác giả là những bệnh nhân suy thận cấp nhập khoa cấp cứu [8].

Ngoài ra, giá trị tiên lượng của NGAL cũng được tác giả Trương Phi Hùng nghiên cứu ở bệnh nhân hội chứng vành cấp. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ NGAL máu có khả năng tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân và các biến cố tim mạch chính ở thời điểm nội viện và 6 tháng sau ra viện. Nồng độ NGAL máu cao (> 125 ng/mL) có giá trị tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân, với HR = 1,38; khoảng tin cậy (KTC) 95% = 1,05 - 5,44; p = 0,048. Nồng độ NGAL máu cao (≥ 108 ng/mL) có giá trị tiên đoán các biến cố tim mạch chính, với HR = 1,83; KTC 95% = 1,06 – 4,37; p = 0,045 [4]. Ghi nhận này cũng tương tự kết quả của chúng tôi nhưng điểm cắt của NGAL thấp hơn do đối tượng trong nghiên cứu của tác giả là bệnh nhân hội chứng vành cấp.

Alan S Maisel và cộng sự nghiên cứu "công cụ tiên lượng NGAL huyết tương ở bệnh nhân suy tim cấp tính: Sự kết hợp NGAL cùng với BNP trong thử nghiệm suy tim mất bù cấp tính (GALLANT)". Theo đó, tác giả đánh giá công dụng của NGAL huyết tương, một mình và kết hợp với BNP, như một dấu hiệu nguy cơ sớm (30 ngày) kết cục bất lợi. Những bệnh nhân gặp biến cố có mức NGAL cao hơn những người không có (134 so với 84 ng / mL, P <0,001). Đối tượng có cả BNP và NGAL tăng cao đều có nguy cơ tử vong đáng kể (HR = 16,85, p = 0,006) so với bệnh nhân có BNP thấp và NGAL cao (HR = 9,95, p = 0,036). Tác giả kết luận NGAL huyết tương là một thước đo tổn thương thận mà tại thời điểm xuất viện là một chỉ số tiên lượng mạnh mẽ về kết cục trong 30 ngày ở những bệnh nhân nhập viện vì suy tim cấp [81].

Còn trong báo cáo của tác giả Vincent M. van Deursen và cộng sự về giá trị tiên lượng liên quan đến tử vong của NGAL ở 562 bệnh nhân suy tim cho kết quả là tử vong do mọi nguyên nhân trong vòng 36 tháng theo dõi với NGAL huyết tương > 85 ng/mL có liên quan độc lập với tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân, ở bệnh nhân có và không có bệnh thận mạn tính (OR = 1,51[1,06–2,16]; p = 0,023). Tương tự, cả ở những bệnh nhân có cystatin C cao và thấp. Tác giả kết luận rằng NGAL huyết tương dự đoán tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim, cả ở bệnh nhân có và không bệnh thận mạn tính và là một yếu tố dự báo tỷ lệ tử vong mạnh hơn so với các chỉ số chức năng thận eGFR và cystatin C [119].

4.3.3. Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện

Trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện, nhóm bệnh nhân hội chứng tim thận type 1 có trung bình thời gian sống là 207,62 ngày thấp hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1 với trung bình thời gian sống là 269,22 ngày. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê p > 0,05.

Biểu đồ 3.18. cho thấy xác suất sống còn ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 thấp hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1. Chẳng hạn như tại thời điểm theo dõi 10 tháng (ngày thứ 300), trên đường cong Kaplan Meier chúng tôi nhận thấy xác suất sống còn ở nhóm CRS1 (< 0.6) thấp hơn nhóm không CRS1 (xác suất gần 0.8). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê p = 0,064.

Ngoài ra, trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện, nhóm bệnh nhân thuộc phân type4 của CRS1 có trung bình thời gian sống ngắn nhất và xác suất sống còn thấp nhất. Điều này cũng có thể giải thích do đặc điểm bệnh nhân của phân type4 là có bệnh nền nặng nhất trong 4 phân type. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê p > 0,05, có thể do cỡ mẫu của nhóm CRS1 chưa đủ lớn để cho thấy có sự khác biệt khi chia nhỏ thành 4 phân type

Thời gian sống trung bình trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của nhóm có nồng độ NGAL (ng/ml) > 383,74 thấp hơn nhóm có nồng độ NGAL ≤ 383,74, p < 0,05. Thời gian sống trung bình trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của nhóm có nồng độ Cystatin C (mg/l) > 1,77 thấp hơn nhóm có nồng độ NGAL ≤ 1,77 (mg/l); p < 0,05. Thời gian sống trung bình trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của nhóm có nồng độ NT-proBNP (pg/ml) > 7177 thấp hơn nhóm có nồng độ NGAL ≤ 7177 (mg/l); p < 0,05.

Biểu đồ 3.20. cho thấy xác suất sống còn theo điểm cắt NGAL huyết tương. Nếu NGAL cao hơn điểm cắt 383,74, xác suất sống còn thấp hơn NGAL thấp hơn điểm cắt này. Chẳng hạn như tại thời điểm theo dõi 10 tháng (ngày thứ 300), trên đường cong Kaplan Meier chúng tôi nhận thấy xác suất sống còn ở nhóm có NGAL cao hơn điểm cắt (xác suất < 0.6) thấp hơn nhóm NGAL thấp (xác suất hơn 0.8), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0.001. Ghi nhận tương tự với đường cong Kaplan

Meier của Cystatin C và NT-proBNP trong biểu đồ 3.21 và 3.22, xác suất sống còn thấp hơn ở nhóm có Cystatin C và NT-proBNP cao hơn điểm cắt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Khi xem xét tỉ lệ tử vong theo thời gian, chúng tôi tiến hành phân tích hồi quy Cox đa biến, kết quả cho thấy có 2 biến số nồng độ NGAL và NT-proBNP là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện với HR 2,17; KTC 95% 1,00-4,70; p = 0,049 và HR 2,90 KTC 95% (1,34 – 6,25); p = 0,007. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả của tác giả Yasuki Nakada và cộng sự trong nghiên cứu giá trị tiên lượng của NGAL trong nước tiểu vào ngày đầu tiên nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp tính mất bù. Kết cục chính của nghiên cứu là tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong do tim mạch, và nhập viện vì suy tim. Thời gian theo dõi trung bình là 18,6 tháng. Tác giả phân tích Kaplan-Meier cho rằng nhóm NGAL cao có tiên lượng xấu hơn so với nhóm NGAL thấp về tử vong do mọi nguyên nhân (HR 2,07; KTC 95% 1,38-3,12, p = 0,0004), tử vong do tim mạch (HR 2,29; KTC 95% 1,28-4,24, p = 0,0052), và nhập viện suy tim (HR 1,77; KTC 95% 1,13-2,77, P = 0,0119). Nghiên cứu đưa ra kết luận ở bệnh nhân suy tim mất bù cấp, nồng độ NGAL nước tiểu tăng cao vào ngày đầu tiên nhập viện có liên quan đến sự phát triển của tổn thương thận cấp trên lâm sàng và liên quan độc lập với tiên lượng tử vong dài hạn [90].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu giá trị của NGAL huyết tương ở bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp tại Khoa Hồi sức tim mạch và Tim mạch can thiệp bệnh viện nhân dân 115, so sánh giữa nhóm có CRS 1 và Non-CRS 1, chúng tôi có một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nồng độ, giá trị chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 của NGAL huyết tương ở bệnh nhân hội chứng tim thận type 1

- Tuổi trung bình: 66,12 ± 15,77. Tỷ lệ bệnh nhân nam và nữ tương đương nhau.
- Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu nhập viện vì phù phổi cấp và suy tim mất bù cấp (43%, 40%), còn lại là sốc tim. 51% bệnh nhân có EF bảo tồn.
- Tỷ lệ hội chứng tim thận type 1 là 34,5%. Phân type 1 thường gặp nhất (52%) trong 4 phân typecủa CRS1
- Không có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận type 1 và nhóm không có hội chứng tim thận type 1
- Nồng độ Ure, Creatinin ngày 1 và ngày 3, NT-proBNP, Cystatin C, NGAL huyết tương ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 cao hơn nhóm không có hội chứng tim thận type 1 ($p < 0,05$).
- Tỷ lệ tử vong trong bệnh viện ở nhóm có hội chứng tim thận type 1 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có hội chứng tim thận type 1, $p < 0,05$.
- NGAL huyết tương ngày 1 > 353,23 ng/ml có giá trị chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 với độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 69,2%, diện tích dưới đường cong ROC AUC= 0,734, $p < 0,001$.
- Phối hợp cả 3 chất chỉ điểm sinh học NGAL, Cystatin C và NT-proBNP thì độ đặc hiệu của chẩn đoán là cao nhất 90,1%, giá trị dự đoán dương là cao nhất 77,5%, tỷ số khả dĩ LR (+) là 6,530.
- Mô hình chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 theo phương pháp BMA gồm 2 biến số: giá trị NGAL huyết tương và Creatinin ngày 1

- Toán đồ (nomogram) với 2 biến số NGAL và Creatinin ngày 1 có thể dự báo hội chứng tim thận type 1 với thang điểm và nguy cơ mắc bao nhiêu % dựa theo toán đồ.

2. Giá trị tiên lượng hội chứng tim thận type 1 của NGAL huyết tương

- Giá trị tối ưu để tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về của NGAL là > 399,58 ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,657 (KTC 95%: 0,572 - 0,736, p < 0,05), độ nhạy 71,4%, độ đặc hiệu 66,1%, giá trị dự đoán dương 27,3%, giá trị dự đoán âm 92,9%.

- Giá trị tối ưu để tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NGAL là > 383,74 ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,651 (KTC 95%: 0,558 - 0,736, p < 0,05), độ nhạy 62,8%, độ đặc hiệu 68,4%, giá trị dự đoán dương 52,9%, giá trị dự đoán âm 76,5%.

- Nồng độ NGAL > 399,58 ng/ml và NT-proBNP > 7177 pg/ml là 2 yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong bệnh viện với (OR 3,76; KTC 95% 1,07 - 13,20; p = 0,039; OR 5,54 KTC 95% (1,38 - 22,34); p = 0,016).

- Nồng độ NGAL > 399,58 ng/ml và Cystatin C >1,59 mg/ml là 2 yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong 30 ngày sau xuất viện với (OR 5,26; KTC 95% 1,07 – 25,77; p = 0,041; OR 13,22 KTC 95% (1,65 – 106,22); p = 0,015).

- Nồng độ NGAL và NT-proBNP là 2 yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong sau 12 tháng theo dõi sau xuất viện với (HR 2,17; KTC 95% 1,00-4,70; p = 0,049; HR 2,90 KTC 95% (1,34 – 6,25); p = 0,007).

HẠN CHẾ

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện tại một trung tâm đó là khoa Hồi sức tim mạch và Tim mạch can thiệp của bệnh viện nhân dân 115, nên dân số trong mẫu nghiên cứu chưa đại điện cho toàn bộ bệnh nhân suy tim cấp hay đợt mất bù cấp của suy tim mạn.

Chúng tôi không đo lượng nước tiểu để đánh giá có tổn thương thận cấp theo tiêu chuẩn KDIGO do lượng nước tiểu có thể thay đổi do điều trị, vì vậy có thể bỏ sót một số bệnh nhân.

Do hạn chế về nguồn nhân lực nên chúng tôi chỉ đánh giá hội chứng tim thận type 1 trong vòng 48 giờ, vì vậy có thể bỏ qua những ca có hội chứng tim thận type 1 sau 48 giờ đến 7 ngày.

Do hạn chế về tài chính nên chúng tôi chỉ xét nghiệm nồng độ NGAL huyết tương 1 lần trong ngày đầu tiên mà không xét nghiệm sau 48 giờ và trước khi xuất viện để đánh giá sự biến thiên của nồng độ NGAL huyết tương so với nồng độ creatinin để tiên lượng tử vong/bệnh nặng xin về và sau 12 tháng theo dõi.

Do có 1 số bệnh nhân ở tỉnh xa nên số bệnh nhân mất theo dõi sau 12 tháng là 10 ca chiếm tỷ lệ 7,2% nên có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong sau 12 tháng.

KIẾN NGHỊ

Qua những kết quả nghiên cứu, chúng tôi đề xuất kiến nghị sau:

Trong thực hành lâm sàng, nên cho thêm chỉ định xét nghiệm chất chỉ điểm sinh học NGAL huyết tương trong chẩn đoán hội chứng tim thận type 1 và tiên lượng kết cục bệnh nhân suy tim cấp hay đợt mất bù cấp của suy tim mạn.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

1. **Phan Thái Hảo**, Huỳnh Văn Minh, Hoàng Bùi Bảo. Nghiên cứu vai trò chất chỉ điểm sinh học NGAL huyết tương trong chẩn đoán hội chứng tim thận típ 1. Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 9, số 6+7, tháng 12/2019, tr.74-81.
2. **Hao Thai Phan**, Tien Anh Hoang, Bao Bui Hoang, Minh Van Huynh. Value of plasma NGAL in the 12-month all-cause mortality prognosis of acute heart failure or acute decompensated heart failure. Medical Science, 2020, 24(105), pp. 3385-3394.
3. **Hao Thai Phan**, Bao Bui Hoang, Minh Van Huynh. Value of plasma NGAL in the in-hospital all-cause mortality prognosis of acute heart failure or acute decompensated heart failure. Medical Science, 2020, 24(105), pp. 2968-2978.
4. **Phan Thai H**, Hoang Bui B, Hoang Anh T, Huynh Van M. Value of Plasma NGAL and Creatinine on First Day of Admission in the Diagnosis of Cardiorenal Syndrome Type 1. Cardiol Res Pract. 2020 Oct 6;2020:2789410. doi: 10.1155/2020/2789410. PMID: 33083054; PMCID: PMC7559494.
5. **Phan Thái Hảo**, Huỳnh Văn Minh, Hoàng Bùi Bảo. Nghiên cứu vai trò NGAL huyết tương trong chẩn đoán và tiên lượng hội chứng tim thận típ 1. Tạp chí y học TP.HCM-Tập 25, số 4, 2021, tr. 311-322.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2018), *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh*, Số 7034/QĐ-BYT, ngày 21 tháng 11 năm 2018, Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2019), *Thông tư quy định Hệ thống chỉ tiêu thống kê cơ bản ngành y tế*, Số 20/2019/TT-BYT, Ngày 31 tháng 7 năm 2019, Hà Nội.
3. Đặng Anh Đào (2019), *Nghiên cứu mức lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân tiền đái tháo đường và đái tháo đường típ 2*, Luận án Tiến sĩ, Trường Đại Học Y-Dược, Đại Học Huế.
4. Trương Phi Hùng (2019), *Nghiên cứu giá trị của Neutrophil gelatinaseassociated - lipocalin (NGAL) trong tiên đoán các biến cố tim mạch ở bệnh nhân hội chứng vành cấp*, Luận án Tiến sĩ, Trường Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
5. Nguyễn Hoàng Minh Phương and Nguyễn Thành Tuyên (2012), "Nghiên cứu rối loạn chức năng thận ở người bệnh suy tim cấp", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 16(1), tr. 101-105.
6. Nguyễn Văn Tuấn (2014), *Phân tích dữ liệu với R*, Nhà xuất bản Tổng Hợp thành phố Hồ Chí Minh.
7. Nguyễn Văn Tuấn (2015), *Y học Thực chứng*, Nhà xuất bản Y Học.
8. Phạm Ngọc Huy Tuấn (2018), *Nghiên cứu nồng độ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) huyết tương và nước tiểu ở bệnh nhân suy thận cấp*, Luận án Tiến sĩ, Học Viện Quân Y.
9. Tạ Anh Tuấn (2012), *Nghiên cứu nguyên nhân, mức độ và vai trò của Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin trong thương tổn thận cấp ở bệnh nhi nặng*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
10. Nguyễn Lân Việt, Phạm Việt Tuân, Phạm Mạnh Hùng, et al. (2010), "Nghiên cứu mô hình bệnh tật ở bệnh nhân điều trị nội trú tại Viện Tim Mạch Việt Nam trong thời gian 2003-2007", *Tạp Chí Tim mạch học Việt Nam*. 52, tr. 11-8.

TIẾNG ANH

11. Abraham William T. , Fonarow Gregg C. , Albert Nancy M. , et al. (2008), "Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: Insights from the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF)", *J Am Coll Cardiol.* 52, pp. 347-56.
12. Aghel Arash , Shrestha Kevin , and Mullens Wilfried (2010), "Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure", *J Card Fail*. 16, pp. 49-54.
13. Aimo Alberto, Januzzi James L., Jr., Mueller Christian, et al. (2019), "Admission high-sensitivity troponin T and NT-proBNP for outcome prediction in acute heart failure", *International Journal of Cardiology*. 293, pp. 137-142.
14. Alvelos Margarida (2011), "Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in the Diagnosis of Type 1 Cardio-Renal Syndrome in the General Ward", *Clin J Am Soc Nephrol*. 6(3), pp. 476-481.
15. Aronson D. (2012), "Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure", *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 10(2), pp. 177-89.
16. Atici A., Emet S., Cakmak R., et al. (2018), "TypeI cardiorenal syndrome in patients with acutely decompensated heart failure: the importance of new renal biomarkers", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 22(11), pp. 3534-3543.
17. Bazzano Lydia A , Dongfeng Gu, RKristi eynolds, et al. (2007), "Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men", *Ann Neurol*. 62(6), pp. 569-78.
18. Belziti A César, Rodrigo Bagnati, Ledesma Paola, et al. (2010), "Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure: incidence, risk factors and prognostic implications", *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 63(3), pp. 294-302.

19. Berger T., Togawa A., Duncan G. S., et al. (2006), "Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to Escherichia coli infection but not to ischemia-reperfusion injury", *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103(6), pp. 1834-9.
20. Breidthardt T., Sabti Z., Ziller R., et al. (2017), "Diagnostic and prognostic value of cystatin C in acute heart failure", *Clin Biochem*. 50(18), pp. 1007-1013.
21. Breidthardt Tobias, Socrates Thenral, Noveanu Markus, et al. (2011), "Effect and clinical prediction of worsening renal function in acute decompensated heart failure", *Am J Cardiol*. 107(5), pp. 730-5.
22. Buderer Nancy M Fenn (1996), "Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity", *Academic Emergency Medicine*. 3(9), pp. 895-900.
23. Buonafine M., Martínez-Martínez E., Amador C., et al. (2018), "Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin from immune cells is mandatory for aldosterone-induced cardiac remodeling and inflammation", *J Mol Cell Cardiol*. 115, pp. 32-38.
24. Buonafine M., Martinez-Martinez E., and Jaisser F. (2018), "More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases", *Clin Sci (Lond)*. 132(9), pp. 909-923.
25. Butler Javed , Forman Daniel E, Abraham William T, et al. (2004), "Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients", *American heart journal*. 147(2), pp. 331-338.
26. Buttgereit F., da Silva J. A., Boers M., et al. (2002), "Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology", *Ann Rheum Dis*. 61(8), pp. 718-22.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009), "Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation - United States, 2008", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 58(44), pp. 1227-32.
28. Chakraborty Subhankar , Kaur Sukhwinder , Guha Sushovan , et al. (2012), "The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer", *Biochim Biophys Acta*. 1826(1), pp. 129-69.

29. Charlton Jennifer R. , Portilla Didier , and Okusa Mark D. (2014), "A basic science view of acute kidney injury biomarkers", *Nephrol Dial Transplant*. 29(7), pp. 1301-11.
30. Cheng Hong and Chen Yi-pu (2015), "Clinical prediction scores for type 1 cardiorenal syndrome derived and validated in chinese cohorts", *Cardiorenal medicine*. 5(1), pp. 12-19.
31. Correa Simón, Morrow David, Braunwald Eugene, et al. (2018), "Cystatin C for Risk Stratification in Patients After an Acute Coronary Syndrome", *Journal of the American Heart Association*. 7.
32. Cowie Martin R. , Komajda Michel , Thomas Tarita Murray, et al. (2006), "Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH)", *Eur Heart J*. 27(10), pp. 1216-22.
33. Cullis Brett , Abdelraheem Mohamed , Abrahams Georgi , et al. (2014), "Peritoneal dialysis for acute kidney injury", *Peritoneal Dialysis International*. 34, pp. 494-517.
34. Damman K., Masson S., Hillege H. L., et al. (2011), "Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure", *Eur Heart J*. 32(21), pp. 2705-12.
35. Damman K., Ng Kam Chuen M. J., MacFadyen R. J., et al. (2011), "Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function", *J Am Coll Cardiol*. 57(22), pp. 2233-41.
36. Delanaye Pierre , Rozet Eric , Krzesinski Jean-Marie , et al. (2011), "Urinary NGAL measurement: biological variation and ratio to creatinine", *Clin Chim Acta*. 412(3-4), p. 390.
37. Devireddy Laxminarayana R., Gazin Claude, Zhu Xiaochun, et al. (2005), "A Cell-Surface Receptor for Lipocalin 24p3 Selectively Mediates Apoptosis and Iron Uptake", *Cell*. 123(7), pp. 1293-1305.

38. Di Somma Salvatore, Magrini Laura, De Berardinis Benedetta, et al. (2013), "Additive value of blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin to clinical judgement in acute kidney injury diagnosis and mortality prediction in patients hospitalized from the emergency department", *Critical Care*. 17(1), p. R29.
39. Ding L., Hanawa H., Ota Y., et al. (2010), "Lipocalin-2/neutrophil gelatinase-B associated lipocalin is strongly induced in hearts of rats with autoimmune myocarditis and in human myocarditis", *Circ J*. 74(3), pp. 523-30.
40. Dizin Eva, Hasler Udo, Nlandu-Khodo Stellor, et al. (2013), "Albuminuria induces a proinflammatory and profibrotic response in cortical collecting ducts via the 24p3 receptor", *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 305(7), pp. F1053-F1063.
41. Eriksen B. O., Mathisen U. D., Melsom T., et al. (2010), "Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population", *Kidney Int*. 78(12), pp. 1305-11.
42. Fabbian F. , Pala M. , Giorgi A. De , et al. (2011), "Clinical Features of Cardio-Renal Syndrome in a Cohort of Consecutive Patients Admitted to an Internal Medicine Ward", *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 5, pp. 220-225.
43. Fan Zeyuan , Li Yang , Ji Hanhua , et al. (2018), "Nomogram Model to Predict Cardiorenal Syndrome Type 1 in Patients with Acute Heart Failure", *Kidney Blood Press Res*. 43(6), pp. 1832-1841.
44. Felker G. Michael , Mentz Robert J. , Cole Robert T. , et al. (2017), "Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure", *J Am Coll Cardioll*. 69, pp. 1399-406.
45. Felker G. Michael Teerlink John R. (2019), *Diagnosis and Management of Acute Heart Failure*, Eleventh Edition ed, Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Vol. 1, Elsevier.
46. Fonarow Gregg C. , Adams Kirkwood F. , Abraham William T. , et al. (2015), "ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: Classification and regression tree analysis", *JAMA*. 293, pp. 572-80.

47. Forman Daniel E. , Butler Javed , Wang Yongfei , et al. (2004), "Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure", *J Am Coll Cardiol*. 43(1), pp. 61-7.
48. Gharishvandi F., Kazerouni F., Ghanei E., et al. (2015), "Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension", *Iran Biomed J*. 19(2), pp. 76-81.
49. Goetz D. H., Holmes M. A., Borregaard N., et al. (2002), "The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition", *Mol Cell*. 10(5), pp. 1033-43.
50. Goldberger Ary L., Goldberger Zachary D., and Shvilkin Alexei (2018), "Goldberger's Clinical Electrocardiography (Ninth Edition)", in Goldberger, Ary L., Goldberger, Zachary D., and Shvilkin, Alexei, Editors, Elsevier, pp. 122-129.
51. Gwira J. A., Wei F., Ishibe S., et al. (2005), "Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro", *J Biol Chem*. 280(9), pp. 7875-82.
52. Haase Michael, Bellomo Rinaldo, Devarajan Prasad, et al. (2009), "Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis", *American Journal of Kidney Diseases*. 54(6), pp. 1012-1024.
53. Han W. K., Waikar S. S., Johnson A., et al. (2008), "Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury", *Kidney Int*. 73(7), pp. 863-9.
54. Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Hüsing J., et al. (2004), "Early detection of acute renal failure by serum cystatin C", *Kidney Int*. 66(3), pp. 1115-22.
55. Hu Wenxue , Wenke Hao, Wenna He, et al. (2016), "Risk Factors and Prognosis of Cardiorenal Syndrome Type 1 in Elderly Chinese Patients: A Retrospective Observational Cohort Study", *Kidney Blood Press Res*. 41(5), pp. 672-679.

56. Januzzi J. L., van Kimmenade R., Lainchbury J., et al. (2006), "NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study", *Eur Heart J*. 27(3), pp. 330-7.
57. Jencks Stephen F. , Williams Mark V. , and Coleman Eric A. (2009), "Rehospitalizations among patients in the medicare fee-forservice program", *N Engl J Med*. 360, pp. 1418-28.
58. John A Kellum, Norbert Lameire, Peter Aspelin, et al. (2012), "KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury", *Kidney Int*. 2(1), p. 138.
59. John R. Teerlink, Adriaan A. Voors, Piotr Ponikowski, et al. (2017), "Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study", *Eur J Heart Fail*. 19(6), pp. 800-809.
60. Kadry Yousef, El Sayed Mohamed, Al-Barshomy Said M, et al. (2016), "Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in acute kidney injury and its relation to troponin T in cardiac and renal patients", *Int J Adv Res (Indore)*. 4, pp. 499-505.
61. Karen A. Hicks, Kenneth W. Mahaffey, Roxana Mehran, et al. (2018), "2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials", *Circulation*. 137, pp. 961-972.
62. Karen Tan and Sunil K. Sethi (2014), "Biomarkers in cardiorenal syndromes", *Transl Res*. 164(2), pp. 122-34.
63. Kellum J.A. , Bellomo R. , Ronco C. , et al. (2005), "The 3rd International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)", *Int J Artif Organs*. 28, pp. 441-444.
64. Kevin Damman, Dirk J. van Veldhuisen, Gerjan Navis, et al. (2008), "Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure", *European Journal of Heart Failure*. 10, pp. 997-1000.
65. Kirchner Johannes (2011), *Chest Radiology: A Resident's manual* Thieme.

66. Konstantinos Makris, Effimia Evodia, and Eleni Dimopoulou (2009), "Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients", *Clin Chem Lab Med*. 47(1), pp. 79-82.

67. Kristen M Tecson, Elisabeth Erhardtsen, Peter M Eriksen, et al. (2017), "Optimal cut points of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury among critically ill adults: retrospective determination and clinical validation of a prospective multicentre study", *BMJ Open*, pp. 1-8.

68. Kurt W. Prins, Thenappan Thenappan, Jeremy S. Markowitz, et al. (2015), "Cardiorenal syndrome type 1: Renal Dysfunction in Acute Decompensated Heart Failure", *J Clin Outcomes Manag*. 22(10), pp. 443-454.

69. Langelueddecke C., Roussa E., Fenton R. A., et al. (2012), "Lipocalin-2 (24p3/neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)) receptor is expressed in distal nephron and mediates protein endocytosis", *J Biol Chem*. 287(1), pp. 159-69.

70. Lassus J., Harjola V. P., Sund R., et al. (2007), "Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP", *Eur Heart J*. 28(15), pp. 1841-7.

71. Lassus J. P., Nieminen M. S., Peuhkurinen K., et al. (2010), "Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome", *Eur Heart J*. 31(22), pp. 2791-8.

72. Lassus Johan P.E. , Nieminen Markku S. , Peuhkurinen Keijo , et al. (2010), "Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome", *Eur Heart J*. 31, pp. 2791-2798.

73. Levin Adeera , Paul E Stevens, and Rudy W Bilous (2013), "KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease", *Kidney International Supplements*. 1(3).

74. Liang K. V., Williams A. W., Greene E. L., et al. (2008), "Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome", *Crit Care Med*. 36(1 Suppl), pp. S75-88.

75. Liangos Orfeas, Tighiouart Hocine, Perianayagam Mary C., et al. (2009), "Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass", *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 14(6), pp. 423-431.

76. Linssen G. C. M., Jaarsma T., Hillege H. L., et al. (2018), "A comparison of the prognostic value of BNP versus NT-proBNP after hospitalisation for heart failure", *Netherlands Heart Journal*. 26(10), pp. 486-492.

77. Lippi Giuseppe and Plebani Mario (2012), "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): the laboratory perspective", *Clin Chem Lab Med*. 0(0), pp. 1-5.

78. Lumlertgul Nuttha, Amprai Monpraween, Tachaboon Sasipha, et al. (2020), "Urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) for Prediction of Persistent AKI and Major Adverse Kidney Events", *Scientific Reports*. 10(1), p. 8718.

79. Macdonald Stephen, Arendts Glenn, Nagree Yusuf, et al. (2012), "Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) predicts renal injury in acute decompensated cardiac failure: a prospective observational study", *BMC Cardiovascular Disorders*. 12(1), p. 8.

80. Maddox Thomas M., Januzzi James L., Allen Larry A., et al. (2021), "2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction", *Journal of the American College of Cardiology*. 0(0).

81. Maisel Alan S. , Mueller Christian, Fitzgerald Robert , et al. (2011), "Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin in patients with acute heart failure: The NGAL EvaLuation Along with B-typeNaTriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial", *European Journal of Heart Failure*. 13, pp. 846-851.

82. Marvin A. Konstam, Michael Kiernan, Arthur Chandler, et al. (2017), "Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload", *J Am Coll Cardioll*. 69, pp. 1409-19.

83. McCullough Peter A. (2011), "Cardiorenal Syndromes: Pathophysiology to Prevention", *International Journal of Nephrology,*, pp. 1-10.

84. McDonagh Theresa A, Metra Marco, Adamo Marianna, et al. (2021), "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC", *European Heart Journal*. 42(36), pp. 3599-3726.

85. McNeely Jennifer , Strauss Shiela M. , Shana Wright, et al. (2014), "Test-retest reliability of a self-administered Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) in primary care patients", *Journal of substance abuse treatment*. 47(1), pp. 93-101.

86. Metra Marco , Nodari Savina , Parrinello Giovanni , et al. (2008), "Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance", *European journal of heart failure*. 10, pp. 188-95.

87. Mill-Ferreyra E, Cameno-Carrillo V, Saúl-Gordo H, et al. (2017), "Estimation of body mass index based on brachial circumference in patients with permanent or temporary incapacity", *Semergen*. 44(5), pp. 304-309.

88. Mohebali D. Grandin E.W (2020), *Acute Decompensated Heart Failure. In: Wells B., Quintero P., Southmayd G. (eds) Handbook of Inpatient Cardiology*, Springer, Cham.

89. Mundell Lewis, Lindemann Roberta, and Douglas James (2017), "Monitoring long-term oral corticosteroids", *BMJ Open Quality*. 6(2), p. e000209.

90. Nakada Yasuki, Rika Kawakami, Masaru Matsui, et al. (2017), "Prognostic Value of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin on the First

Day of Admission for Adverse Events in Patients With Acute Decompensated Heart Failure", *J Am Heart Assoc*. 6, p. e004582.

91. Nickolas Thomas L. , Matthew J. O'Rourke, Jun Yang, et al. (2008), "Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury", *Ann Intern Med*. 148(11), pp. 810-9.
92. Nikolic Tomislav , Radovanovic Milan , Miodrag Sreckovic, et al. (2017), "Cardiorenal syndrome type 1: definition, etiopathogenesis, diagnostics and treatment", *Ser J Exp Clin Res*, pp. 1-1.
93. Nohria Anju , Hasselblad Vic , Stebbins Amanda , et al. (2008), "Cardiorenal Interactions: Insights From the ESCAPE Trial", *Journal of the American College of Cardiology*. 51(13), pp. 1268-1274.
94. Ostermann M., Zarbock A., Goldstein S., et al. (2020), "Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement", *JAMA Netw Open*. 3(10), p. e2019209.
95. Packer M. , C. O'Connor, J.J.V. McMurray, et al. (2017), "On behalf of the TRUE-AHF Investigators. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure", *N Engl J Med*. 376, pp. 1956-64.
96. Palazzuoli A., Ruocco G., Pellegrini M., et al. (2015), "Comparison of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Versus B-TypeNatriuretic Peptide and Cystatin C to Predict Early Acute Kidney Injury and Outcome in Patients With Acute Heart Failure", *Am J Cardiol*. 116(1), pp. 104-11.
97. Parikh C. R., Abraham E., Ancukiewicz M., et al. (2005), "Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit", *J Am Soc Nephrol*. 16(10), pp. 3046-52.
98. Parissis J. T., Nikolaou M., Mebazaa A., et al. (2010), "Acute pulmonary oedema: clinical characteristics, prognostic factors, and in-hospital management", *Eur J Heart Fail*. 12(11), pp. 1193-202.

99. Patel Ml, Sachan Rekha, Gangwar Radheyshyam, et al. (2013), "Correlation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin with acute kidney injury in hypertensive disorders of pregnancy", *International journal of nephrology and renovascular disease*. 6, pp. 181-186.

100. Patrick T. Murray, Ravindra L. Mehta, Andrew Shaw, et al. (2014), "Current Use of Biomarkers in Acute Kidney Injury: Report and Summary of Recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference", *Kidney Int.* 85(3), pp. 513-521.

101. Ponikowski Piotr , Voors Adriaan A., Stefan D. Anker, et al. (2016), "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure", *European Heart Journal*. 37, pp. 2129-200.

102. Ronco Claudio and Luca Di Lullo (2016), "Cardiorenal Syndrome in Western Countries: Epidemiology, Diagnosis and Management Approaches", *Kidney Dis,*. 2, pp. 151-163.

103. Ronco Claudio, Mariantonietta Cicoira, and Peter A. McCullough (2012), "Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure", *J Am Coll Cardiol.* 60(12), pp. 1031-1042.

104. Ronco Claudio, Mikko Haapio, Andrew A. House, et al. (2008), "Cardiorenal Syndrome", *J Am Coll Cardiol.* 52(19), pp. 1527-39.

105. Ruocco G., Verbrugge F. H., Nuti R., et al. (2018), "Hyponatremia in Acute Heart Failure in Relation to Hematocrit Levels: Clinical Relevance and Prognostic Implication", *Cardiorenal Medicine*. 8(4), pp. 259-270.

106. Sarraf Mohammad , Masoumi Amirali , and Schrier Robert W. (2009), "Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure", *Clin J Am Soc Nephrol*. 4(12), pp. 2013-26.

107. Schley Gunnar , Köberle Carmen , Manuilova Ekaterina , et al. (2015), "Comparison of Plasma and Urine Biomarker Performance in Acute Kidney Injury", *PloS one*. 10(12), pp. e0145042-e0145042.

108. Schmidt-Ott K. M., Mori K., Li J. Y., et al. (2007), "Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin", *J Am Soc Nephrol*. 18(2), pp. 407-13.

109. Schroll A., Eller K., Feistritzer C., et al. (2012), "Lipocalin-2 ameliorates granulocyte functionality", *Eur J Immunol*. 42(12), pp. 3346-57.

110. Sehatbakhsh S., Kushnir A., Furlan S., et al. (2018), "Importance of a Risk Stratification Strategy to Identify High-risk Patients Presenting With Cocaine-associated Acute Coronary Syndrome", *Crit Pathw Cardiol*. 17(3), pp. 147-150.

111. Senaviratna NAMR and Cooray TMJA (2019), "Diagnosing Multicollinearity of Logistic Regression Model", *Asian Journal of Probability and Statistics*, pp. 1-9.

112. Shao S., Cao T., Jin L., et al. (2016), "Increased Lipocalin-2 Contributes to the Pathogenesis of Psoriasis by Modulating Neutrophil Chemotaxis and Cytokine Secretion", *J Invest Dermatol*. 136(7), pp. 1418-1428.

113. Shihui Fu, Shaopan Zhao, Ping Ye, et al. (2018), "Biomarkers in Cardiorenal Syndromes", *BioMed Research International*. 2018, p. 8.

114. Shirakabe Akihiro , Hata Noritake , Kobayashi Nobuaki , et al. (2013), "Prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure", *Circ J*. 77(3), pp. 687-96.

115. Singer Mervyn, Deutschman Clifford S., Seymour Christopher Warren, et al. (2016), "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)", *JAMA*. 315(8), pp. 801-810.

116. Söderberg E., Eriksson M., Larsson A., et al. (2017), "The impact of hydrocortisone treatment on neutrophil gelatinase-associated lipocalin release in porcine endotoxemic shock", *Intensive Care Medicine Experimental*. 5(1), p. 4.

117. Taub P. R., Borden K. C., Fard A., et al. (2012), "Role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome", *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 10(5), pp. 657-67.

118. Thind G. S., Loehrke M., and Wilt J. L. (2018), "Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications", *Cleve Clin J Med*. 85(3), pp. 231-239.

119. van Deursen Vincent M., Damman Kevin, Voors Adriaan A., et al. (2014), "Prognostic Value of Plasma Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin for Mortality in Patients With Heart Failure", *Circulation: Heart Failure*. 7(1), pp. 35-42.

120. Van Diepen Sean, Katz Jason N., Albert Nancy M., et al. (2017), "Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association", *Circulation*. 136(16), pp. e232-e268.

121. Verdiani Valerio , Lastrucci Vieri , and Carlo Nozzoli (2010), "Worsening renal function in patients hospitalized with acute heart failure: risk factors and prognostic significances", *Int J Nephrol*. 2011, p. 785974.

122. Villacorta Humberto, Martins Santos Rochele Alberto, Baco Marroig Marcelle Alves, et al. (2015), "Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with heart failure", *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 34(7), pp. 473-478.

123. Wang G., Ma N., Meng L., et al. (2015), "Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway is involved in lipocalin-2-promoted human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation", *Mol Cell Biochem*. 410(1-2), pp. 207-13.

124. Wheeler Derek S. , Devarajan Prasad , Ma Qing , et al. (2008), "Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock", *Crit Care Med*. 36(4), pp. 1297-303.

125. Wilfried Mullens, Zuheir Abrahams, and Gary S. Francis (2009), "Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure", *J Am Coll Cardiol*. 53(7), pp. 589-596.

126. Yancy W. Clyde, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, et al. (2017), "ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure", *Journal of the American College of Cardiology*, pp. 1-47.

127. Yancy W. Clyde, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, et al. (2013), "ACCF/AHA Heart Failure Guideline", *Journal of the American College of Cardiology*. 62, pp. 147-239.

128. Yndestad Arne , Landrø Linn , Ueland Thor , et al. (2009), "Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure", *Eur Heart J*. 30(10), pp. 1229-36.

129. Zehra Eren, Olcay Ozveren, Buvukoner Elif , et al. (2012), "A Single-Centre Study of Acute Cardiorenal Syndrome: Incidence, Risk Factors and Consequences", *Cardiorenal Medicine*. 2(3), pp. 168-176.

130. Zhang De-Qiang, Li Hong-Wei, Chen Hai-Ping, et al. (2018), "Combination of Amino-Terminal Pro-BNP, Estimated GFR, and High-Sensitivity CRP for Predicting Cardiorenal Syndrome Type 1 in Acute Myocardial Infarction Patients", *Journal of the American Heart Association*. 7(19), p. e009162.

PHỤ LỤC

BỆNH ÁN MINH HỌA

Bệnh nhân: Hồ Thị Y, 78 tuổi nhập viện vì khó thở

Bệnh sử: cách nhập viện 3 ngày bệnh nhân thấy nặng ngực từng cơn kèm khó thở 2 thì, khó thở khi nằm, giảm khi ngồi, tiểu ít và phù chân và mặt. Bệnh nhân không ho, không sốt, tiêu phân vàng. Bệnh nhân nhập bệnh viện Thủ Đức 2 ngày, tình trạng bệnh nhân không bớt, vẫn còn khó thở phải ngồi nên được chuyển lên BVND 115.

Tiền căn: Tăng huyết áp-Đái tháo đường type2-Bệnh tim thiếu máu cục bộ-Suy tim-Hở van 2 lá.

Tình trạng lúc nhập viện: tỉnh, tiếp xúc được, thở co kéo cơ hô hấp phụ. Tim đều, phổi thô, ran ẩm 2 đáy phổi. Bụng mềm, không dấu thần kinh định vị. Sinh hiệu lúc nhập viện: HA: 160/80 mmHg, M: 110l/p, Nhịp thở 24 l/p, spO2: 85% (thở khí trời).

Chẩn đoán tại cấp cứu: Suy hô hấp cấp-Suy tim mất bù cấp-Tăng huyết áp-Đái tháo đường type2- Bệnh tim thiếu máu cục bộ- Suy tim

Chẩn đoán phân biệt: Hội chứng vành cấp

Xử trí tại cấp cứu:

Nằm đầu cao 60 độ

Thở Oxy 10l/p qua mask

Mắc monitor theo dõi HA, M, spO2

Lập đường truyền tĩnh mạch giữ vein NaCl 0.9% 500ml TTM XXg/p

Furosemide 20mg 2 ống tiêm mạch chậm

Glyceryl trinitrate 10mg 2 ống pha NaCl 0.9% đủ 50 ml bơm tiêm điện 3ml/giờ. Kết quả siêu âm tim với EF# 34% bệnh nhân được điều trị thêm Dobutamin 250mg/50ml bơm tiêm điện tốc độ 3ml/giờ (liều 5µg/kg/phút).

Bệnh nhân được chuyển **khoa Hồi sức tim mạch** với chẩn đoán: Suy tim mất bù cấp thể "ướt-lạnh". Hở van hai lá nặng-Bệnh tim thiếu máu cục bộ-THA.

Kết quả xét nghiệm: Creatinin lần 1 là 0,860 mg/dl, lần 2 cách lần 1 48 giờ là 1,54 mg/dl. Mức tăng Creatinin = 1,54-0,860 = 0,68 mg/dl > 0,3mg/dl theo đúng

tiêu chuẩn chẩn đoán của KDIGO là có tổn thương thận cấp trên bệnh nhân suy tim mất bù cấp nên bệnh nhận bị hội chứng tim thận type 1. Troponin I tăng > 20% cách 3 giờ so với lúc nhập viện có tổn thương cơ tim và có đau ngực, khó thở cấp trên bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ, tăng huyết áp, đái tháo đường type2 thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim theo tiêu chuẩn định nghĩa toàn cầu lần thứ 4.

Chẩn đoán xác định: Hội chứng tim thận type 1- Nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên-Suy tim mất bù cấp-Hở van hai lá nặng-Bệnh tim thiếu máu cục bộ-Tăng huyết áp

Sau quá trình điều trị 8 ngày, bệnh nhân ổn định xuất viện.

Sau theo dõi 30 ngày sau xuất viện bệnh có tái nhập viện

Sau 12 tháng sau xuất viện bệnh nhân vẫn còn sống sót

Các xét nghiệm của bệnh nhân có nồng độ NGAL huyết tương là 354,02 ng/ml < 399,58 ng/ml, NT-proBNP là 6084 pg/ml < 7177 pg/ml, Cystatin C là 0,9 mg/l < 1,59 mg/l. Tất cả 3 giá trị đều nhỏ hơn điểm cắt tiên lượng tử vong trong bệnh viện, sau 30 ngày và sau 12 tháng phù hợp với kết quả của nghiên cứu.

CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC - LAB)
Hotline: (08) 3834 9593 - 1900 6497
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM
Tel: (08) 3927 0284 (Ext:1134) - Fax: (08) 3927 1224
Email: admin@medic-lab.com
www.medic-lab.com /www.medic-lab.com.vn

ID Hồ sơ: **5218432** S.T.T: **2147**
Ngày ĐK: **30/11/18** Giờ lấy mẫu: **17:25:15**
Giờ ĐK: **17:04:15** Giờ in lần 1: **01:22:43**

PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

(BM.TTXN.XN.02.1 - Phiên bản: 2.0)

Họ tên: **HỒ THỊ Y** Năm sinh: **1940** Phái: **Nữ** ĐT:
Đơn vị: ***Medic*** Bác sĩ chỉ định:
Địa chỉ: **32/11 KP5 P LINH XUÂN Q. THỦ ĐỨC** Loại mẫu: **Máu**

TÊN XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	KHOẢNG THAM CHIẾU
Độ Lọc Cầu Thận (CKD-EPI)	*	
Creatinin/Serum	**0.860**	(M: 0.6 - 1.3; F:0.5 - 1.1 mg/dL)
CKD-EPI	**65**	(≥ 90 mL/min/1.73 m²)
NT - ProBNP II	***6084 H***	
< 75 years old	.	(≤ 125 pg/mL)
≥ 75 years old	.	(≤ 450 pg/mL)
CYSTATIN C	**0.900**	(0.56 - 0.95 mg/L)
NGAL TEST	*	
Urine	.	(< 131.7 ng/mL)
Plasma	***354.02 H***	(< 250 ng/mL)

Ngày: 02/12/18
Khoa Xét nghiệm

BS. *Nguyễn Bảo Toàn*

CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC - LAB)
Hotline: (08) 3834 9593 - 1900 6497
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM
Tel: (08) 3927 0284 (Ext:1134) - Fax: (08) 3927 1224
Email: admin@medic-lab.com
www.medic-lab.com /www.medic-lab.com.vn

ID Hồ sơ: **5219595** S.T.T: **2175**
Ngày ĐK: **01/12/18** Giờ lấy mẫu: **16:07:10**
Giờ ĐK: **15:37:02** Giờ in lần 1: **16:58:19**

PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

(BM.TTXN.XN.02.1 - Phiên bản: 2.0)

Họ tên: **HỒ THỊ Y** Năm sinh: **1940** Phái: **Nữ** ĐT: **000**
Đơn vị: ***Medic*** Bác sĩ chỉ định:
Địa chỉ: **THỦ ĐỨC** Loại mẫu: **Máu**

TÊN XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	KHOẢNG THAM CHIẾU
Độ Lọc Cầu Thận (CKD-EPI)	*	
Creatinin/Serum	***1.54 H***	(M: 0.6 - 1.3; F:0.5 - 1.1 mg/dL)
CKD-EPI	***32 L***	(≥ 90 mL/min/1.73 m²)

Ngày: 01/12/18
Khoa Xét nghiệm

BS. *Nguyễn Bảo Toàn*

Phiếu số:……

Phụ lục 1: PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

- Bệnh viện Nhân dân 115. Khoa: 1. Hồi sức tim mạch 2. Tim mạch can thiệp
- Số hồ sơ: …….
- Ngày giờ nhập viện: …… giờ ….. phút. Ngày ….. tháng ….. năm ……...
- Ngày giờ xuất viện: …… giờ ….. phút. Ngày ….. tháng ….. năm……

A - HÀNH CHÁNH

A1. Họ tên:……..

A2. Giới tính: 1. Nam 2. Nữ

A3. Địa chỉ: 1. Tỉnh: …… 2. Thành phố

A4. Năm sinh: ……

A5. Nghề nghiệp: ……..

B. LÝ DO NHẬP VIỆN:

1. Khó thở 2. Đau ngực 3. Lơ mơ 4. Hôn mê 5. Ngất 6. Khác: ……..

C. TIỀN CĂN:

C1. Tăng huyết áp	1. Có	2. Không
C2. Đái tháo đường	1. Có	2. Không
C3. Rối loạn lipid máu	1. Có	2. Không
C4. Hút thuốc lá	1. Có	2. Không
C5. Uống rượu bia	1. Có	2. Không
C6. Bệnh tim thiếu máu cục bộ	1. Có	2. Không

- Kết quả chụp mạch vành

……

C7. Bệnh cơ tim giãn nở	1. Có	2. Không
C8. Bệnh cơ tim khác	1. Có	2. Không
C9. Tiền căn Phẫu thuật bắc cầu mạch vành	1. Có	2. Không
C10. Tiền căn Can thiệp mạch vành qua da	1. Có	2. Không
C11. Bệnh van tim	1. Có	2. Không

C12. Suy tim 1. Có 2. Không

- Giai đoạn suy tim: 1. NYHA I 2. NYHA II 3. NYHA III 4. NYHA IV 5. Không

C13. Bệnh thận mạn 1. Có 2. Không

- Giai đoạn bệnh thận mạn:

0. Không phân GĐ 1. GĐ I 2. GĐ II 3. GĐ III 4. GĐ IV 5. GĐ V

C14. Tai biến mạch máu não cũ 1. Có 2. Không

C15. Nhồi máu cơ tim cũ 1. Có 2. Không

C16. Tiền căn khác ……..

D. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

D1. Mạch (l/p) ……..

D2. Huyết áp tâm thu (mmHg) …….

D3. Huyết áp tâm trương (mmHg) ……

D4. Nhịp thở (l/p) ……

D5. SpO2 (%) …….

D6. Chiều cao (cm) ……

D7. Cân nặng (kg) …….

D8. BMI (kg/m^2) ……...

D9. Tim to trên khám lâm sàng 1. Có 2. Không

D10. Ran ở phổi 1. Có 2. Không

D11. Âm thổi ở tim 1. Có 2. Không

D12. Tĩnh mạch cổ nổi 1. Có 2. Không

D13. Phản hồi gan tĩnh mạch cảnh dương tính 1. Có 2. Không

D14. Phù chân 1. Có 2. Không

D15. Chẩn đoán: 1. Phù phổi cấp 2. Sốc tim 3. Suy tim mất bù cấp

4. NMCT cấp ST chênh lên 5.NMCT cấp không ST chênh lên

6. Đau thắt ngực không ổn định 7. Khác ……

E. ĐẶC ĐIỂM XQ NGỰC THẲNG

E1. Phù phổi 1. Có 2. Không

E2. Bóng tim to 1. Có 2. Không

E3. Tăng tuần hoàn phổi 1. Có 2. Không

E4. Thâm nhiễm nhu mô phổi 1. Có 2. Không

E5. Tràn dịch màng phổi 1. Có 2. Không

F. ĐẶC ĐIỂM ECG

F1. Tần số tim (l/p) ……..

F2. Nhịp tim: 1. Nhịp xoang 2. Rung nhĩ 3. Nhanh thất 4. Ngoại tâm thu 5. Khác……

G. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM TIM EF thất trái (%) (TM; Simpson): ……

H. ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM

Chỉ số lúc nhập viện

H1. Neutrophil (K/µL) ……..

H2. Hb (g/dl) ……

H3. AST (UI/l) …….

H4. ALT (UI/l) ……

H5. Ure (mmol/l) …….

H6. Na+ (mmol/l) ……

H7. K+ (mmol/l) …….

H8. Troponin I (pg/ml) ……...

H9. pH ……

H10. HCO3- (mmol/l) ……....

H11. pCO2 (mmHg) ……..

H12. pO2 (mmHg) …….

Chỉ số ngày thứ 1

H13. Cystatin C (mg/l) ……..

H14. NT-proBNP (pg/ml) …….

H15. Creatinin N1 (mg/dl) ……..…..

H16. $eGFR_{CKD-EPI}$ N1…….....

H17. NGAL (ng/ml)……..

Chỉ số ngày thứ 3

H18. Creatinin N3 ……

H19. $eGFR_{CKD-EPI}$ N3……

I. ĐIỀU TRỊ

I1. Furosemide 1. Có 2. Không

I2. Liều Furosemide (mg) ……

I3. Ức chế men chuyển 1. Có 2. Không

I4. Ức chế thụ thể 1. Có 2. Không

I5. Ức chế beta 1. Có 2. Không

I6. Dobutamin 1. Có 2. Không

I7. Dopamine 1. Có 2. Không

I8. Adrenaline 1. Có 2. Không

I9. Noradrenalin 1. Có 2. Không

I10. Nitrates 1. Có 2. Không

I11. Thở Oxy 1. Có 2. Không

I12. Thở máy không xâm lấn (CPAP, BiPAP)1. Có 2. Không

I13. Thở máy xâm lấn 1. Có 2. Không

I14. Điều trị thay thế thận liên tục (CRRT) 1. Có 2. Không

K. KẾT CỤC LÂM SÀNG

K1. Thời gian nằm viện (ngày) …….

K2. Tử vong trong bệnh viện 1. Có 2. Không

K3. Tử vong trong vòng 30 ngày 1. Có 2. Không

K4. Tử vong sau 12 tháng xuất viện 0. Sống 1. Tử vong 2. Mất theo dõi

- Thời gian theo dõi (ngày) ……

K5. Tái nhập viện trong 30 ngày 1. Có 2. Không

TpHCM, Ngày tháng năm

Người thu thập số liệu

Phan Thái Hảo

Phụ lục 2: PHIẾU TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên người tham gia nghiên cứu:.....

Tuổi : .....

Địa chỉ : .....

Sau khi được bác sĩ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của người tham gia vào nghiên cứu: NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC NGAL HUYẾT TƯƠNG TRONG CHẨN ĐOÁN, TIÊN LƯỢNG HỘI CHỨNG TIM THẬN TYPE 1

Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tham gia vào nghiên cứu này (đồng ý lấy máu để xét nghiệm). Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

TpHCM, ngày ..... tháng ..... năm

Họ tên của người tham gia

(Ký và ghi rõ họ tên)

Phụ lục 3: DANH SÁCH BỆNH NHÂN

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

STT	Họ tên bệnh nhân	Số hồ sơ bệnh án	Năm sinh	Giới	Ghi chú
1.	NGUYỄN THỊ D	17652277	1938	Nữ	HSTM
2.	PHAN VĂN V	18684792	1944	Nam	HSTM
3.	MAI THỊ V	18684970	1952	Nữ	HSTM
4.	TRẦN THỊ MINH T	18685117	1976	Nữ	TMCT
5.	THÁI VĂN H	13037694	1941	Nam	HSTM
6.	TRƯƠNG CẨM S	18686303	1951	Nam	HSTM
7.	NGUYỄN VĂN H	18686119	1946	Nam	HSTM
8.	NGUYỄN THỊ L	18686562	1922	Nữ	HSTM
9.	NGUYỄN THỊ L	18686945	1949	Nữ	HSTM
10.	MAI THỊ L	18661527	1938	Nữ	HSTM
11.	HỒ VĂN U	18687268	1938	Nam	TMCT
12.	ĐẶNG VĂN P	17209961	1937	Nam	HSTM
13.	LÊ VĂN C	18687471	1958	Nam	IISTM
14.	NGUYỄN THỊ M	18689441	1959	Nữ	HSTM
15.	PHẠM THỊ BẠCH T	18684800	1968	Nữ	TMCT
16.	NGUYỄN VĂN S	18690845	1954	Nam	HSTM
17.	PHAN CHÂU L	18690209	1967	Nam	HSTM
18.	NGUYỄN TRỌNG C	18690928	1932	Nam	HSTM
19.	LÊ THỊ S	18691297	1943	Nữ	HSTM
20.	NGUYỄN THỊ T	17075087	1953	Nữ	HSTM
21.	ĐỖ THỊ C	18692268	1953	Nữ	TMCT
22.	VŨ QUANG C	18692956	1957	Nam	TMCT
23.	LÊ VĂN H	18692929	1965	Nam	HSTM

24.	HỒ THỊ D	18694595	1958	Nữ	HSTM
25.	NGUYỄN VĂN T	18694916	1967	Nam	HSTM
26.	HỒ THỊ MỸ D	11681881	1961	Nữ	HSTM
27.	NGUYỄN THỊ H	18694609	1939	Nữ	HSTM
28.	ĐỖ THỊ BẠCH T	18649259	1945	Nữ	HSTM
29.	LÊ THỊ X	16602286	1958	Nữ	HSTM
30.	VÕ THỊ LỆ T	18696766	1979	Nữ	HSTM
31.	TRẦN THỊ G	16606848	1943	Nữ	HSTM
32.	NGUYỄN VĂN U	18697267	1950	Nam	TMCT
33.	HUỲNH THỊ N	10871052	1941	Nữ	HSTM
34.	TRƯƠNG TẤN H	18697145	1974	Nam	HSTM
35.	NGUYỄN THỊ H	09765559	1950	Nữ	HSTM
36.	NGUYỄN THỊ N	18699790	1958	Nữ	HSTM
37.	TRẦN CHÁNH T	18699854	1969	Nam	TMCT
38.	TRẦN THỊ V	18700535	1980	Nữ	HSTM
39.	PHẠM TRỌNG T	18701344	1972	Nam	HSTM
40.	LÊ QUANG T	18702516	1959	Nam	HSTM
41.	NGUYỄN THỊ C	18702979	1953	Nữ	HSTM
42.	ĐÀO KHẮC T	12710161	1950	Nam	HSTM
43.	NGUYỄN THỊ TRÚC L	18703608	1951	Nữ	HSTM
44.	ĐINH THỊ T	13726726	1945	Nữ	HSTM
45.	NGUYỄN VĂN N	18703814	1944	Nam	HSTM
46.	NGUYỄN VĂN Đ	18704413	1982	Nam	HSTM
47.	PHẠM PHONG D	18706458	1988	Nam	HSTM
48.	NGUYỄN THỊ B	18706799	1942	Nữ	HSTM
49.	LÊ VĂN N	16609520	1970	Nam	HSTM
50.	HỒ VĂN K	1877443	1941	Nam	HSTM

51.	ĐÀO VĂN N	18707825	1945	Nam	HSTM
52.	LA QUÝ A	13769218	1958	Nam	HSTM
53.	NGUYỄN THỊ B	18709002	1939	Nữ	HSTM
54.	NGUYỄN THỊ N	18230754	1957	Nữ	HSTM
55.	KHÂU SAM N	18709434	1994	Nam	HSTM
56.	VÕ THỊ L	18709575	1960	Nữ	HSTM
57.	HỒ THỊ Y	18708632	1940	Nữ	HSTM
58.	NGUYỄN HỮU Đ	18710212	1972	Nam	HSTM
59.	NGUYỄN VĂN G	18285234	1934	Nam	HSTM
60.	PHAN VĂN D	18710239	1938	Nam	HSTM
61.	ĐỖ ĐỨC C	18712633	1977	Nam	HSTM
62.	NGUYỄN THỊ T	15013333	1950	Nữ	HSTM
63.	PHAN CHI H	17608604	1968	Nam	HSTM
64.	NGUYỄN VĂN H	18714019	1964	Nam	HSTM
65.	DƯƠNG THÀNH Đ	18260057	1976	Nam	HSTM
66.	VŨ THỊ H	10147786	1940	Nữ	HSTM
67.	TRẦN VĂN C	18174823	1940	Nam	HSTM
68.	TRƯƠNG THẮNG P	18716043	1988	Nam	HSTM
69.	TRỊNH VĂN T	18626303	1932	Nam	HSTM
70.	NGHIÊM NGỌC H	18716565	1983	Nam	HSTM
71.	NGUYỄN THANH L	18716373	1944	Nam	HSTM
72.	NGUYỄN THỊ T	18717047	1955	Nữ	HSTM
73.	NGUYỄN THỊ L	18717506	1953	Nữ	HSTM
74.	HỒ THỊ C	14010657	1949	Nữ	HSTM
75.	NGUYỄN THỊ S	17699305	1938	Nữ	HSTM
76.	NGUYỄN THỊ L	18718551	1955	Nữ	HSTM
77.	PHAN VĂN S	18718350	1956	Nam	HSTM

78.	ƯNG M	18718993	1989	Nam	HSTM
79.	CHÂU NHÂN T	18719674	1936	Nam	HSTM
80.	NGUYỄN THỊ T	17165517	1930	Nữ	HSTM
81.	NGUYỄN THỊ S	19600318	1943	Nữ	HSTM
82.	PHẠM VĂN H	17711828	1965	Nam	HSTM
83.	HUỲNH VĂN T	19601037	1963	Nam	HSTM
84.	LÊ VĂN L	19602338	1949	Nam	HSTM
85.	ĐẶNG VĂN S	19603674	1931	Nam	HSTM
86.	NGUYỄN THỊ K	14075781	1941	Nữ	HSTM
87.	LÊ THỊ H	13720581	1932	Nữ	HSTM
88.	TĂNG THÀNH T	1960541	1955	Nam	HSTM
89.	NGUYỄN VĂN L	18713565	1951	Nam	HSTM
90.	NGUYỄN THỊ C	15016248	1950	Nữ	HSTM
91.	NGUYỄN THỊ H	19605545	1944	Nữ	HSTM
92.	THÁI HOÀNG S	14100918	1985	Nam	HSTM
93.	TRẦN THỊ Q	16970787	1941	Nữ	HSTM
94.	NGUYỄN THỊ H	08011334	1932	Nữ	HSTM
95.	TRƯƠNG THỊ NGỌC L	1966362	1978	Nữ	HSTM
96.	DƯƠNG QUỐC V	19607254	1971	Nam	HSTM
97.	QUÁCH KHA H	19607293	1950	Nam	HSTM
98.	HỒ THỊ CẨM V	19607658	1955	Nữ	HSTM
99.	HUỲNH VĂN Q	18719219	1940	Nam	HSTM
100.	TRƯƠNG QUANG K	19602892	1951	Nam	HSTM
101.	NGUYỄN VĂN R	19608281	1940	Nam	HSTM
102.	LÊ THỊ TUYẾT X	17071546	1960	Nữ	HSTM
103.	TRƯƠNG THỊ B	19609379	1936	Nữ	HSTM
104.	LÊ THỊ X	19609962	1928	Nữ	HSTM

105.	LÂM THỊ L	19601961	1967	Nữ	HSTM
106.	NGUYỄN VĂN T	19613812	1962	Nam	HSTM
107.	PHÙNG THỊ B	19614686	1941	Nữ	HSTM
108.	TRẦN VĂN T	17684148	1964	Nam	HSTM
109.	PHẠM VĂN S	1303621	1936	Nam	HSTM
110.	LÊ VĂN N	19615013	1955	Nam	HSTM
111.	NGUYỄN THỊ S	19614986	1947	Nữ	HSTM
112.	ĐỖ VĂN N	19615069	1948	Nam	HSTM
113.	VÕ THỊ X	18666471	1943	Nữ	HSTM
114.	NGÔ VĂN T	19615568	1925	Nam	HSTM
115.	LÂM THỊ YẾN N	18660412	1955	Nữ	HSTM
116.	PHAN THÀNH G	19616160	1987	Nam	HSTM
117.	LÌU A C	19616170	1955	Nam	HSTM
118.	NGÔ THỊ Đ	16976703	1933	Nữ	HSTM
119.	NGUYỄN THỊ U	19617194	1937	Nữ	HSTM
120.	ĐÀO P	13714739	1935	Nam	HSTM
121.	TRẦN THỊ N	15219919	1931	Nữ	HSTM
122.	TRỊNH HOÀNG D	19618398	1962	Nam	HSTM
123.	DƯƠNG VĂN P	19619004	1957	Nam	HSTM
124.	NGUYỄN CÔNG T	1438057	1928	Nam	HSTM
125.	NGÔ THỊ S	11002162	1940	Nữ	HSTM
126.	NGUYỄN THỊ T	19620285	1930	Nữ	HSTM
127.	LÊ THỊ R	19621027	1953	Nữ	HSTM
128.	NGUYỄN THỊ T	19621279	1939	Nữ	HSTM
129.	LƯU THỊ T	19621377	1958	Nữ	HSTM
130.	ÂU THỊ H	19604976	1928	Nữ	HSTM
131.	LÊ HOÀNG L	19623019	1965	Nam	HSTM

132.	LÊ THỊ Q	13041057	1937	Nữ	HSTM
133.	NGUYỄN VĂN A	15590060	1964	Nam	HSTM
134.	NGUYỄN THỊ L	18760473	1948	Nữ	HSTM
135.	HOÀNG P	19627135	1957	Nam	HSTM
136.	LÊ THỊ BÍCH T	19627227	1973	Nữ	HSTM
137.	PHẠM VĂN U	19627670	1949	Nam	HSTM
138.	NGUYỄN P	19628026	1949	Nam	HSTM
139.	LÊ THỊ B	19628851	1943	Nữ	HSTM

Xác nhận của bệnh viện

Ngày 26 tháng 12 năm 2019

PHÓ GIÁM ĐỐC

SỞ Y TẾ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
BỆNH VIỆN NHÂN DÂN 115

TS.BS ĐỖ QUỐC HUY