

**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,  
TIỀN LƯỢNG HỘI CHỨNG TIM THẬN TYPE 1**

**TÓM TẮT 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**

**Ngành: NỘI KHOA**

**Mã số: 9 72 01 07**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ -2022**

Công trình được hoàn thành tại:

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ**

Người hướng dẫn khoa học:

**GS.TS. HUỲNH VĂN MINH**

**PGS.TS. HOÀNG BÙI BẢO**

Phản biện 1:

.....

Phản biện 2:

.....

Phản biện 3:

.....

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế

Họp tại.....

Vào lúc.....giờ.....ngày.....tháng..... năm 2022

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế
2. Thư viện Quốc gia Việt Nam

# ĐẶT VẤN ĐỀ

## 1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Tổn thương thận cấp là tình trạng thường gặp ở bệnh nhân suy tim cấp và được gọi là hội chứng tim thận type 1. 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. Hậu quả của hội chứng tim thận type 1 làm kéo dài thời gian nằm viện, tăng nguy cơ tái nhập viện, giảm chất lượng cuộc sống và tăng tỷ lệ tử vong. Hiện nay, việc chẩn đoán xác định hội chứng tim thận type 1 chủ yếu dựa vào thay đổi creatinin huyết thanh và lượng nước tiểu theo tiêu chuẩn của KDIGO. Do vậy thường chậm và ít nhạy cảm, dẫn đến phát hiện hội chứng tim thận type 1 thường muộn và làm trì hoãn các can thiệp có lợi cho bệnh nhân. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) là chuỗi polypeptide được sản xuất từ bạch cầu đa nhân trung tính. NGAL có vai trò trong chẩn đoán và tiên lượng hội chứng tim thận. Tại Việt Nam đã có nghiên cứu về NGAL trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và tiên lượng biến cố tim mạch trên bệnh nhân suy thận cấp hoặc suy tim mạn. Tuy nhiên, 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 ***“Nghiên cứu giá trị chất chỉ điểm sinh học NGAL huyết tương trong chẩn đoán và 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 và điểm cắt của NGAL huyết tương trong chẩn đoán và tiên lượng hội chứng tim thận type 1 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.

### **4. ĐÓNG GÓP CỦA ĐỀ TÀI**

Đây là nghiên cứu đầu tiên trong nước về giá trị chất chỉ điểm sinh học NGAL trong chẩn đoán và tiên lượng hội chứng tim thận type 1 (CRS1). Nghiên cứu cung cấp thông tin về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tỷ lệ CRS1. Ngoài ra, bằng cách so sánh hai nhóm, nghiên cứu chứng minh tỷ lệ tử vong ở nhóm có CRS1 cao hơn nhóm không có CRS1. Kết quả của nghiên cứu cũng cho thấy điểm cắt tối ưu của NGAL ngày 1 trong chẩn đoán CRS1 cũng như kiểu phối hợp xét nghiệm giữa NGAL, Cystatin C và NT-proBNP cho hiệu quả chẩn đoán CRS1 cao nhất. Nghiên cứu xây dựng được mô hình gồm 2 biến số là NGAL và Creatinin có thể dự báo CRS 1 với thang điểm và nguy cơ mắc bao nhiêu phần trăm dựa theo toán đồ. Cuối cùng, nghiên cứu tìm ra điểm cắt của NGAL, NT-proBNP, Cystatin C trong dự đoán tử vong nội viện, sau 1 tháng và sau 12 tháng theo dõi.

### **CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN**

Luận án dài 133 trang. Đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 33 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 23 trang, kết quả nghiên cứu 42 trang, bàn luận 29 trang, kết luận 2 trang, hạn chế và kiến nghị 2 trang. Trong luận án có 41 bảng, 22 biểu đồ, 9 hình và 2 sơ đồ. Tài liệu

tham khảo có 130, trong đó có 10 tài liệu tiếng Việt 120 tài liệu tiếng Anh. Có 44 tài liệu tham khảo trong 5 năm gần đây chiếm tỷ lệ 33,6%.

## **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 (ADQI) vào tháng 9 năm 2008 ở Ý đã đưa ra định nghĩa Hội chứng tim thận: “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”

#### **1.1.2. Phân loại hội chứng tim thận type 1**

- Phân type 1: Tổn thương tim mới dẫn đến AKI mới
- Phân type 2: Tổn thương tim mới dẫn đến AKI trên nền mạn
- Phân type 3: Suy tim mất bù cấp dẫn đến AKI
- Phân type 4: Suy tim mất bù cấp dẫn đến AKI trên nền mạn.

#### **1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng tim thận type 1**

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; sóc tim và suy thất phải cấp có creatinin tăng so với lúc nhập viện  $\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/l}$ ) hoặc tăng  $\geq 50\%$ . Siêu âm tim: có rối loạn vận động vùng, dày thất trái, hẹp hở van tim, tràn dịch màng ngoài tim, xếp 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 tùy-vỏ bảo tồn, Doppler tưới máu thận bình thường, có tăng chỉ số kháng trở ( $> 0,8$  cm/s)

#### **1.1.4. Các chất chỉ điểm sinh học trong tổn thương thận cấp**

Các chất chỉ điểm sinh học trong bệnh tim: troponin, BNP, NT-proBNP, CRP, MPO, Copeptin, MR-proADM, Procalcitonin. Các chất chỉ điểm sinh học trong bệnh thận: Creatinin, Albumin niệu vi thể, NGAL, Cystatin C, KIM-1, NAG, Interleukin-18, Exosomes.

### **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. 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).

**1.2.2. Chức năng của NGAL:** liên kết và điều hòa sắt, hóa ứng động bạch cầu, là yếu tố tăng trưởng

**1.2.3. Định lượng NGAL:** kỹ thuật ELISA: dựa vào tính đặc hiệu của kháng nguyên-kháng thể. Cường độ màu của phức hợp kháng nguyên-kháng thể tỷ lệ thuận với nồng độ NGAL có trong mẫu huyết tương bệnh nhân và được đo ở bước sóng 450 nm.

**1.2.4. Vai trò của NGAL:** NGAL là chất chỉ điểm sinh học giúp phát hiện sớm tổn thương thận cấp, từ đó có các biện pháp cứu vãn thận kịp thời giúp bảo tồn chức năng thận, tránh được điều trị thay thế thận (RRT), giảm tỷ lệ mắc AKI và tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân. 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).



Nồng độ NGAL có giá trị tiên lượng điều trị thay thế thận với OR là 12,9; AUC-ROC, 0,782. OR tử vong nội viện là 8,8; AUC-ROC 0,706.

**1.3. Vai trò của NGAL trong hội chứng tim thận type 1:** 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.

#### **1.4. Các nghiên cứu trong và ngoài nước**

Trên thế giới có các nghiên cứu về NGAL trong chẩn đoán và tiên lượng CRS1 như của tác giả Margarida Alvelos, Alan S. Maisel, Nakada. Trong nước, tác giả Phạm Ngọc Huy Tuấn, Trương Phi Hùng cũng thực hiện nghiên cứu về NGAL nhưng trên BN suy thận cấp và hội chứng vành cấp. Do vậy, chưa có nghiên cứu trên CRS1

## **CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Tất cả bệnh nhân nhập khoa Hồi sức tim mạch và khoa 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:** Suy tim cấp hoặc phù phổi cấp hoặc sốc tim, hoặc suy tim mất bù cấp và đồng ý tham gia nghiên cứu

**2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:** Thời gian nằm viện < 2 ngày; suy đa tạng hay sốc nhiễm khuẩn; AKI do thuốc cản quang; đang chạy thận nhân tạo, thẩm phân phúc mạc; ghép thận; viêm gan tiến triển; viêm tụy cấp; sử dụng corticoid liều cao dài ngày, cyclosporin; bệnh lý ác tính.

**2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim cấp theo 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

#### **2.1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp theo KDIGO**

Tăng Creatinin huyết thanh  $\geq 0,3$  mg/dL ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/l}$ ) trong vòng 48 giờ; hoặc tăng 50% Creatinin huyết thanh trong 7 ngày.

#### **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  $\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/l}$ ) trong vòng 48 giờ.

### **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Thiết kế nghiên cứu: đoàn hệ, tiền cứu

**2.2.2. Tính cỡ mẫu:** Ước lượng cỡ mẫu cho mục tiêu 1: cỡ mẫu tối thiểu là 67 bệnh nhân. Ước lượng cỡ mẫu cho mục tiêu 2: cỡ mẫu tổng cộng cả hai nhóm là 104 bệnh nhân. Như vậy, chúng tôi chọn cỡ mẫu để thỏa cho cả 2 mục tiêu là  $\geq 104$  bệnh nhân.

#### **2.2.3. Các bước tiến hành**

Hỏi tiền sử tim mạch hay bệnh nội khoa đi kèm. Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng. Thực hiện các xét nghiệm: Creatinin huyết thanh 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 huyết tương, NT-ProBNP và Cystatin C huyết thanh: 1 lần vào sáng ngày hôm sau nhập viện. Các xét nghiệm khác: Troponin I, khí máu động mạch, công thức máu, glucose máu, ure, điện giải đồ, AST, ALT. Độ lọc cầu thận ước tính eGFRCKDEPI. ECG, X quang ngực thẳng, siêu âm tim. Ghi nhận thuốc bệnh nhân được sử dụng. Kết cục lâm sàng: 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.

#### **2.2.4. Xử lý số liệu**

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS version 26, phần mềm MedCalc version 19.0.5 và phần mềm R studio version 1.2.5001. Biến định lượng: trung bình  $\pm$  độ lệch/ trung vị và khoảng tứ phân vị. Biến định tính: tần số (tỷ lệ %). So sánh sự khác biệt giữa 2 số trung bình: phép kiểm t không ghép cặp hoặc phép kiểm Mann-Whitney U test. So sánh sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ: phép kiểm  $\chi^2$ , Fisher's exact test. 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. Tìm mô hình hồi quy tối ưu bằng phương pháp BMA. Xây dựng toán đồ (nomogram) dự báo CRS 1 bằng gói rms trong phần mềm Rstudio. Phân tích xác suất sống còn: Kaplan-Meier. Tiên lượng sống còn bằng hồi quy Cox. Đánh giá độ chính xác của xét nghiệm bằng vẽ đường cong ROC và tính diện tích dưới đường cong ROC AUC

#### **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. Tất cả bệnh nhân đều tự nguyện tham gia nghiên cứu và đồng ý tham gia bằng văn bản. Các xét nghiệm trong nghiên cứu do nghiên cứu viên chi trả. Tất cả các thông tin bệnh nhân đều được giữ bí mật và sau đó sẽ hủy bỏ toàn bộ số liệu nếu không sử dụng.

### **CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ**

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. Trong đó, 139 ca thỏa tiêu chuẩn nhận và không có tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Tỷ lệ CRS1 là **34,5%** (48 BN). Sau 12 tháng theo dõi, 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**

Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là  $66,11 \pm 15,77$ . Tuổi trung bình nhóm CRS 1 thấp hơn nhóm không CRS 1,  $p > 0,05$ . Nam/nữ =  $70/69 = 1,01$ . Có sự tương đồng về giới tính giữa 2 nhóm. BMI trung bình là  $23,34 \pm 3,14$ . Không có sự khác biệt về BMI giữa 2 nhóm

#### **3.1.2. Đặc điểm lâm sàng**

Nhịp tim nhanh với trung vị là 102 lần/phút (87,75 - 114,0). Chẩn đoán phù phổi cấp chiếm tỷ lệ 43,2%; suy tim mất bù cấp 39,6%; sốc tim 16,5%; NMCT cấp 39,6%, ST chênh lên 9,4% và không ST chênh lên 30,2%. Suy tim EF  $\geq 50\%$  chiếm 50,8%; EF  $< 40\%$  chiếm 27,3%, EF 40-49% chiếm 21,9%. Có sự khác biệt về tỷ lệ phù phổi cấp giữa 2 nhóm CRS 1 và không CRS1,  $p = 0,039$ .

**3.1.3. Tỷ lệ các phân týp của CRS 1:** phân type 1 chiếm tỷ lệ cao nhất (52,1%); kế đến phân týp 3 (22,9%), phân týp 4 (14,6%) và thấp nhất là phân týp 2 (10,4%).

**3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng:** Hình ảnh phù phổi cấp 32,4%; bóng tim to 48,2%; nhịp xoang (77%). Có sự tương đồng về đặc điểm hình ảnh học lúc nhập viện giữa 2 nhóm CRS1 và nhóm không CRS1. EF trong nhóm có CRS 1 thấp hơn nhóm không CRS1,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.7. Kết quả xét nghiệm của nhóm có CRS 1 và không CRS1**

Kết quả xét nghiệm	CRS1		Non-CRS1		Tổng		Giá trị p
	n	Giá trị	n	Giá trị	n	Giá trị	
Ure (mmol/l) <sup>(b)</sup>	47	12,67 8,5- 19,4	87	8,09 5,44 - 11,67	134	9,82 6,18 - 14,70	<0,001**
Creatinin N1 (mg/dl) <sup>(b)</sup>	48	2,44 1,44 - 4,21	91	1,08 0,83 - 1,47	139	1,31 0,99 - 2,24	<0,001**
eGFR <sub>CKD-EPI</sub> N1 <sup>(a)</sup>	48	22,00 13 - 44	91	64,00 38 - 85	139	47,00 23 - 76	<0,001**
Creatinin N3 <sup>(b)</sup>	48	2,84 1,36 - 4,87	91	1,07 0,80 - 1,44	139	1,29 0,87 - 2,34	<0,001**
eGFR <sub>CKD-EPI</sub> N3	48	19,50 10,50- 48,75	91	67,00 38 - 87	139	50,00 23 - 79	<0,001**
Cystatin C (mg/l) <sup>(b)</sup>	48	2,38 1,79 - 3,05	91	1,31 1,06 - 1,63	139	1,47 1,13 - 2,26	<0,001**
NT-proBNP (pg/ml) <sup>(b)</sup>	48	20131,00 5265,5-35000	91	6130,00 2900 - 16144	139	8340,00 3860 - 25217	<0,001**
Troponin I (pg/ml) <sup>(b)</sup>	44	251,60 61,98-5484,4	86	283,40 41,7-3885,4	130	275,05 47,3 - 3928,7	0,553**

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

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

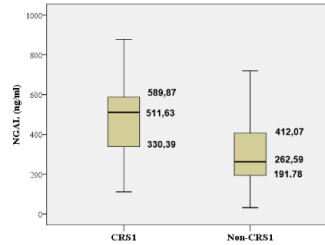
**Nhận xét:** Nồng độ Ure, Creatinin N1 và N3, Cystatin C và NT-proBNP ở nhóm có CRS1 cao hơn nhóm không CRS1,  $p < 0,05$ . Độ lọc cầu thận ước tính theo creatinin ngày 1 và ngày 3 ở nhóm có CRS1 thấp hơn nhóm không CRS1,  $p < 0,05$ .

**3.1.5. Đặc điểm kết cục lâm sàng:** Thời gian nằm viện chung của 2 nhóm trung vị là 9 ngày. Thời gian nằm viện ở nhóm CRS1 tương đồng với nhóm không CRS1. Tỷ lệ tử vong nội viện và tử vong do nguyên nhân tim mạch ở nhóm CRS1 cao hơn nhóm không CRS1,  $p < 0,05$ . Tỷ lệ tử vong trong 30 ngày, tử vong sau 12 tháng ở nhóm CRS1 tương đồng với nhóm không CRS1,  $p > 0,05$ . Tỷ lệ tái nhập viện trong 30 ngày không khác biệt giữa 2 nhóm,  $p > 0,05$ .

## 3.2. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CRS1 CỦA NGAL HUYẾT TƯƠNG

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

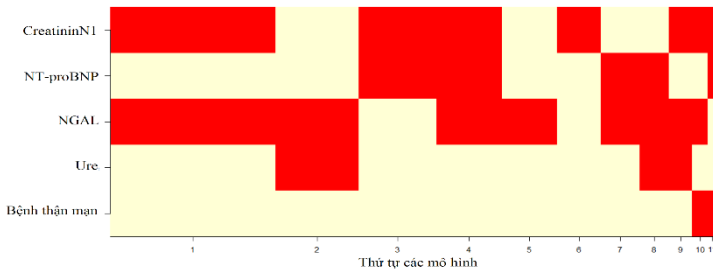
Nồng độ NGAL huyết tương có trung vị là 327,13 ng/ml (205,38-516,66) ng/ml. Nồng độ NGAL huyết tương trong nhóm CRS1 cao hơn nhóm không CRS1,  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.3.** Nồng độ NGAL huyết tương ở nhóm có CRS1 và không có CRS1

### 3.2.2. Mô hình đa biến tối ưu dự báo

**CRS1:** 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 là 0,737. Mô hình 1 với biến CreatininN1 và NGAL là mô hình khả dĩ nhất để dự báo CRS1. Hệ số hồi quy cho từng biến: CreatininN1 ( $7,09 \times 10^{-2}$ ) và NGAL ( $6,72 \times 10^{-4}$ ). Mô hình này giải thích được 20,5% phương sai của giá trị dự báo CRS1 và BIC thấp nhất với -21,0.

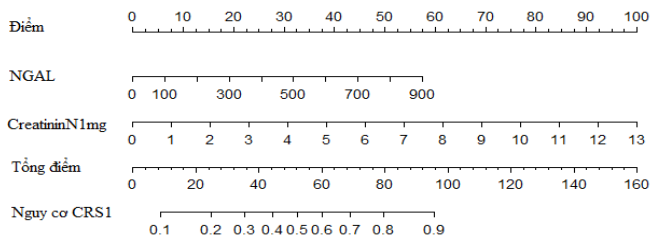


**Biểu đồ 3.9.** Các mô hình được chọn dự báo CRS1 theo BMA

**Nhận xét:** Phân 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. 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.

### 3.2.3. Xây dựng mô hình dự báo CRS1

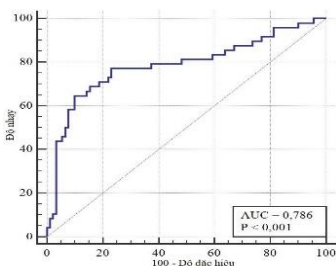
Phương trình dự báo CRS1 như sau: Odds ratio =  $e^y$ , với  $y = -0,119 + 0,0004 \times \text{NGAL} + 0,176 \times \text{CreatininN1}$ .



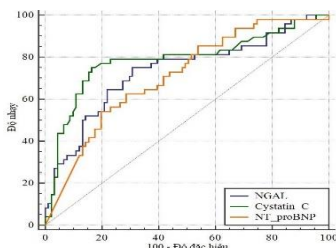
**Hình 3.1.** Toán đồ (nomogram) dự báo CRS1

Độ chính xác: 74,3%, Kappa=0,37; AUC = 0,68. 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) tương ứng 72,7%; 78,4%; 61,1%; 80,6%; 57,9%. Xây dựng nomogram (Toán đồ) chẩn đoán CRS1 dựa vào 2 biến số: Creatinin và NGAL theo Hình 3.1.

### 3.2.4. Giá trị chẩn đoán CRS1 của NGAL huyết tương, Cystatin C và NT-proBNP



**Biểu đồ 3.4.** Đường cong ROC xác suất dự báo CRS1 khi kết hợp NGAL huyết tương với Cystatin C và NT-proBNP (n=139)



**Biểu đồ 3.3.** Đường cong ROC của NGAL huyết tương, Cystatin C, NT-proBNP trong chẩn đoán CRS1 (n=139)

Điểm cắt tối ưu để chẩn đoán CRS1 của NGAL là 353,23 ng/ml, 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%. Khi kết hợp NGAL, Cystatin C và NT-proBNP, xác suất dự báo CRS1 có điểm cắt tối ưu là 0,42311, 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%. Khi phối hợp 2 hoặc 3 chất chỉ điểm sinh học NGAL, Cystatin C và NT-proBNP, độ nhạy của chẩn đoán 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 cao nhất 77,5%, tỷ số khả dĩ cao nhất LR (+) là 6,530.

### **3.3. GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG SỐNG CÒN CỦA NGAL Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG TIM THẬN TYPE 1**

#### **3.3.1. Giá trị tiên lượng tử vong theo nồng độ của NGAL**

Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong nội viện của NGAL là 399,58 ng/ml, 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 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%.

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

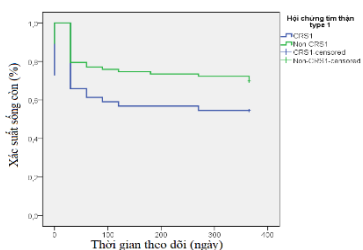
Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy có 3 biến số nồng độ NGAL  $>399,58$  ng/ml, Cystatin C  $>1,59$  mg/l và NT-proBNP  $>7177$  pg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong bệnh



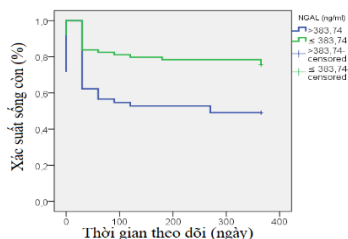
viện với (OR 4,87 (1,76 - 13,53),  $p= 0,002$ ; OR 2,92 (1,10 - 7,76),  $p=0,032$ ; OR 7,11 (1,99 - 25,44),  $p= 0,003$ ). Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến còn 2 biến số nồng độ NGAL >399,58 ng/ml và NT-proBNP >7177 pg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong bệnh viện với (OR 3,76; KTC 95% 1,07 - 13,20;  $p = 0,039$ ; OR 5,54 KTC 95% (1,38 - 22,34);  $p = 0,016$ ). 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

Trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện, nhóm CRS1 có trung bình thời gian sống 214,77 ngày thấp hơn nhóm không CRS1 (276,06 ngày). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ . Thời gian sống trung bình 12 tháng theo dõi sau xuất viện của nhóm NGAL > 383,74 ng/ml thấp hơn nhóm NGAL  $\leq 383,74$ ,  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.8.** Xác suất sống còn ở nhóm có CRS1 và không có CRS1 (n=129)



**Biểu đồ 3.9.** Xác suất sống còn theo điểm cắt NGAL huyết trong (n=129)

**Bảng 3.20.** Mô hình hồi quy Cox đơn biến và đa biến các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong 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)	<b>0,003</b>	2,18 (1,01 - 4,70)	<b>0,046</b>
Cystatin C >1,77 mg/l	0,52 (0,29 - 0,92)	<b>0,025</b>	0,93 (0,35 - 2,45)	0,876
NT-proBNP >7177 pg/ml	3,13 (1,62 - 6,05)	<b>0,001</b>	2,63 (1,25 - 5,55)	<b>0,011</b>
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 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 12 tháng 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).

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG MẪU NGHIÊN CỨU

#### 4.1.1. Đặc điểm dân số học

Tỷ lệ CRS 1 trong nghiên cứu của chúng tôi là 34,5% và thường gặp ở bệnh nhân trên 50 tuổi (81,2%) tương tự với kết quả ghi nhận của các nghiên cứu khác. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 2 nhóm nghiên cứu không khác biệt nhau về tỷ lệ giới và BMI. Khi so sánh với các nghiên cứu khác, tuổi trung bình trong nghiên cứu chúng tôi là:  $66,11 \pm 15,77$  thấp hơn tuổi trung bình trong các nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hoàng Minh Phương ( $74,1 \pm 12,3$  tuổi), Belziti César A  $78 \pm 14$  tuổi, Margarida  $75 \pm 12$  tuổi, Nakada  $74,7 \pm 11,3$  tuổi, Alan S. Maisel  $71 \pm 13,8$  tuổi, cao hơn nghiên cứu của tác giả Aghel ( $61 \pm 15$  tuổi). Điều này là do đặc điểm dân số tại nơi nghiên cứu khác nhau. 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, Margarida, Nakada, Alan S. Maisel.

#### **4.1.2. Đặc điểm lý do nhập viện**

Đa số bệnh nhân nhập viện với lý do khó thở (79,1%), đau ngực (18%). Lý do nhập viện 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. Có 18% nhập viện vì đau ngực phù hợp 39,6% bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp. Có sự tương đồng về lý do nhập viện giữa 2 nhóm có CRS 1 và nhóm không CRS 1 do cả 2 nhóm bệnh nhân nhập viện là suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp.

#### **4.1.3. Đặc điểm tiền căn**

Tiền căn tăng huyết áp ở nhóm CRS 1 cao hơn không CRS. 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, giống với ghi nhận của Wenxu Hu.

#### **4.1.4. Đặc điểm lâm sàng**

Tần số tim nhanh lúc nhập viện tương tự nghiên cứu của Tobias Bredthardt. Huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương thấp hơn kết quả nghiên cứu của Nakada. Độ bão hòa oxy thấp hơn nghiên cứu của Tobias Bredthardt. Có sự tương đồng về dấu hiệu sinh tồn lúc nhập viện, chẩn đoán giữa 2 nhóm có CRS 1 và nhóm không có CRS 1. Điều này cho thấy tình trạng bệnh lúc nhập viện giữa 2 nhóm gần như tương đương nhau. Có sự khác biệt về chẩn đoán giữa nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Nguyễn Hoàng Minh Phương là do đặc điểm bệnh viện nơi lấy mẫu.

#### 4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng

Phân type 1 chiếm tỷ lệ cao nhất do hầu hết bệnh nhân suy tim mới khởi phát và tổn thương thận cấp mới xuất hiện. Chúng tôi không thấy có sự khác biệt về đặc điểm hình ảnh học như XQ ngực, ECG, siêu âm tim giữa 2 nhóm. EF của các bệnh nhân không thấp như trong nghiên cứu của Alvelos do tác giả chỉ chọn những ca suy tim cấp. Các xét nghiệm sinh hóa máu giữa 2 nhóm cũng không có sự khác biệt, cho thấy tình trạng bệnh lúc nhập viện của 2 nhóm khá tương đồng nhau. Nồng độ CreatininN1 và CreatininN3 trung bình của nhóm CRS1 cao hơn nhóm không CRS 1,  $p < 0,001$ . Kết quả này khác nghiên cứu của Alvelos. Tương tự với Cystatin C và NT-proBNP ở nhóm CRS1 cao hơn nhóm không CRS1,  $p < 0,001$ . eGFR theo creatinin ngày 1 và ngày 3 của nhóm CRS1 thấp hơn so với nhóm không CRS1,  $p < 0,001$  do đa số bệnh nhân ở nhóm có CRS1 nhập viện trong tình trạng giảm độ lọc cầu thận nhiều so với nhóm không CRS1. Nồng độ NT-proBNP của nhóm CRS1 tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) so với nhóm không CRS1. Kết quả này cũng tương tự như ghi nhận của De-Qiang Zhang.

#### 4.1.6. Đặc điểm kết cục lâm sàng

Thời gian nằm viện nhóm CRS1 dài hơn nhóm không CRS1. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Alvelos. Tỷ lệ tử vong chung trong bệnh viện (bao gồm cả bệnh nặng xin về) của nghiên cứu chúng tôi là 15,1%, tương tự như ghi nhận của các nghiên cứu trước đây. Trong kết quả nghiên cứu của tác giả Wenxu Hu 23,2% bệnh nhân CRS1 tử vong trong bệnh viện tương tự như ghi nhận của chúng tôi có 25% bệnh nhân CRS1 tử vong nội viện. Tỷ lệ tử vong nội viện của nhóm có CRS1 cao hơn gấp 2,5 lần so với nhóm không CRS1 ( $p = 0,018$ ), cho thấy CRS1 có thể là yếu tố liên quan tiên lượng tử vong nội 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 CRS1 CỦA NGAL HUYẾT TƯƠNG**

### **4.2.1. Nồng độ NGAL huyết tương ở mẫu nghiên cứu**

Nồng độ NGAL huyết tương trong nhóm có CRS 1 cao hơn nhóm không CRS 1,  $p < 0,001$  tương tự như báo cáo của Tecson

### **4.2.2. Mô hình đa biến tối ưu dự báo hội chứng tim thận type 1**

Tiêu chí chung để chúng tôi chọn mô hình tối ưu là mô hình phải đảm bảo các điều kiện sau: đơn giản; đầy đủ; có ý nghĩa thực tế. 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.

### **4.2.3. Xây dựng mô hình dự báo hội chứng tim thận type 1**

Để xây dựng toán đồ, đầu tiên chúng tôi tìm các yếu tố tương quan độc lập với CRS 1 bằng phương trình hồi quy đa biến, sau đó tìm mô hình tối ưu tương quan giữa các biến số và CRS 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 CRS 1 với 2 biến NGAL huyết tương và nồng độ creatinin N1 được phương trình dự báo sau: Odds Ratio =  $e^y$  với  $y = -0,119 + 0,0004 \times \text{NGAL} + 0,176 \times \text{CreatininN1}$  và toán đồ (nomogram) với AUC=0,68. Kết quả này khác kết quả nghiên cứu của Zeyuan Fan nomogram gồm 6 biến: tuổi, đái tháo đường, hsCRP, eGFR, phân độ NYHA và tỷ số

albumin/creatinin nước tiểu, AUC = 0,885; tuy nhiên xét về tính áp dụng thì mô hình của tác giả gồm quá nhiều yếu tố, khó nhớ, khó thực hiện thường quy. Toán đồ dự báo CRS1, 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 CRS1. Với tổng điểm có được ở mỗi bệnh nhân, toán đồ cho phép suy ra nguy cơ mắc CRS 1 từ 10 đến 90%. Nhìn chung, toán đồ này đơn giản và dễ áp dụng trên lâm sàng.

#### **4.2.4. Giá trị chẩn đoán CRS 1 của NGAL huyết tương**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm cắt tối ưu để chẩn đoán CRS 1 của NGAL là 353,23 ng/ml cao hơn Alvelos (170 ng/L) do tác giả Alvelos sử dụng nồng độ NGAL huyết thanh còn chúng tôi thì lấy NGAL huyết tương. Khi so sánh AUC của 3 chất chỉ điểm sinh học NGAL, Cystatin C, NT-proBNP thì AUC 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. NGAL huyết tương tương quan tốt nhất với eGFR. NGAL huyết tương tốt hơn creatinine và cystatin C để dự đoán GFR <78 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>. Tác giả Alberto Palazzuoli cũng ghi nhận tương tự về NGAL như một chỉ điểm tổn thương ống thận và rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân suy tim cấp. 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 tiến triển CRS1. AUC của NGAL là 0,734 và định lượng NGAL duy nhất (ngày đầu tiên) có thể xác định các bệnh nhân xuất hiện CRS 1 trong vòng 48 giờ ở điểm cắt NGAL > 353,23 ng/ml. 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. 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.

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

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.

### **4.3. GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN SUY TIM CẤP HOẶC SUY TIM MẤT BÙ CẤP CỦA NGAL**

#### **4.3.1. Giá trị tiên lượng tử vong theo nồng độ của NGAL**

Độ nhạy, độ đặc hiệu và AUC của NGAL huyết tương trong tiên lượng tử vong nội viện ưu thế hơn Cystatin C và NT-proBNP. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu Stephen Macdonald.

Giá trị tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NGAL huyết tương ở 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, 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%. 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 ( $p=0,001$ ). Trên thực tế, sau khi bệnh nhân ổn định và được xuất viện, hầu hết tình trạng tổn thương thận cấp đều hồi phục, do đó tử vong trong 12 tháng sau xuất viện thường do tình trạng bệnh nền hay các biến cố tim mạch.

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

Tỷ lệ tử vong 30 ngày sau xuất viện ở phân týp 4 cao nhất. Điều này có thể giải thích do phân týp 4 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 týp có 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 và NT-proBNP  $> 7177$  pg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong bệnh viện. Hai 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. 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. Kết quả này cũng tương tự tác giả Alvelos và Phạm Ngọc Huy Tuấn, Trương Phi Hùng.

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

Nhóm bệnh nhân CRS 1 có trung bình thời gian sống thấp hơn nhóm không CRS 1,  $p > 0,05$ . 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  $\leq 383,74$ ,  $p < 0,05$ . Xác suất sống còn ở nhóm có CRS 1 thấp hơn nhóm không CRS1,  $p = 0,064$ . Ngoài ra, trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện, nhóm bệnh nhân thuộc phân týp 4 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 týp 4 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.

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. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả của Nakada.

## KẾT LUẬN

### **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:  $66,12 \pm 15,77$ . 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 CRS 1 là 34,5%. Phân type 1 thường gặp nhất (52%) trong 4 tít của CRS1. Không có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện giữa 2 nhóm có CRS 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 CRS 1 cao hơn nhóm không có CRS 1 ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ tử vong trong bệnh viện ở nhóm có CRS 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 CRS 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. Xây dựng được mô hình chẩn đoán CRS 1 theo phương pháp BMA gồm 2 biến số: giá trị NGAL huyết tương và Creatinin ngày 1. Xây dựng được

toán đồ (nomogram) với 2 biến số NGAL và Creatinin có thể dự báo CRS 1 với thang điểm và nguy cơ mắc bao nhiêu % dựa theo toán đồ.

## **2. Giá trị tiên lượng sống còn của NGAL huyết tương ở bệnh nhân hội chứng tim thận type 1**

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 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%. Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy có 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);  $p = 0,016$ ). 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);  $p = 0,015$ ). 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 2,17; 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 diện 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.

Chúng tôi chỉ đánh giá CRS 1 trong vòng 48 giờ, nên có thể bỏ qua những ca có CRS 1 sau 48 giờ đến 7 ngày.

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.

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 CRS 1 và tiên lượng kết cục bệnh nhân suy tim cấp hay đợt mất bù cấp của suy tim mạn.

## CÁC BÀI BÁO LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

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