

ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGUYỄN THÀNH TRUNG

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT  
THANH TRONG CHẨN ĐOÁN TỔN THƯƠNG THẬN  
CẤP VÀ TIÊN LƯỢNG TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN  
XƠ GAN MẮT BÙ

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Huế, năm 2026

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

**NGUYỄN THÀNH TRUNG**

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT  
THANH TRONG CHẨN ĐOÁN TỔN THƯƠNG THẬN  
CẤP VÀ TIÊN LƯỢNG TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN  
XƠ GAN MẮT BÙ**

**CHUYÊN NGÀNH: NỘI KHOA**

**Mã số: 972 01 07**

**Người hướng dẫn khoa học:**  
**PGS.TS. TRẦN XUÂN CHƯƠNG**

**Huế, năm 2026**

## LỜI CẢM ƠN

*Để hoàn thành luận án này, tôi chân thành gửi lời cảm ơn đến:*

Ban Giám đốc Đại học Huế, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Dược, Ban Đào tạo Đại học Huế, Phòng Đào tạo Sau đại học, Trường Đại học Y Dược đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi được theo học và thực hiện nghiên cứu sinh tại Đại học Huế.

Ban Chủ nhiệm và quý Thầy Cô trong Bộ môn Nội đã tận tình giảng dạy, truyền đạt kiến thức và kinh nghiệm quý báu cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến thầy PGS.TS.BS Trần Xuân Chương – người đã tận tình hướng dẫn, chỉ bảo và đồng hành cùng tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến thầy GS.TS.BS Trần Văn Huy đã quan tâm sâu sát, chỉ bảo và có những lời khuyên quý báu trong quá trình nghiên cứu.

Tôi xin cảm ơn Ban Giám đốc, khoa Nội tiêu hoá - Gan mật và các Khoa Phòng liên quan của Bệnh viện Đà Nẵng đã luôn giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình công tác, học tập và thực hiện luận án này.

Cảm ơn quý bệnh nhân đã tình nguyện tham gia và hợp tác với chúng tôi trong suốt quá trình nghiên cứu.

Xin cảm ơn bạn bè, đồng nghiệp đã luôn động viên, chia sẻ và khích lệ tôi trong suốt hành trình học tập và công việc.

Trên hết, tôi xin gửi lời tri ân sâu sắc đến cha mẹ, vợ con, anh chị em – những người thân yêu đã luôn là chỗ dựa tinh thần, là nguồn động lực to lớn giúp tôi vượt qua mọi khó khăn trong học tập và cuộc sống.

Huế, tháng 10 năm 2025

**Tác giả luận án**

**Nguyễn Thành Trung**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu khoa học do chính tôi thực hiện. Các số liệu, kết quả trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào khác.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về tính trung thực và nguyên bản của nội dung luận án này.

**Tác giả luận án**

**Nguyễn Thành Trung**

## KÍ HIỆU VIẾT TẮT

<b>TIẾNG ANH</b>		
<b>Chữ viết tắt</b>	<b>Nguồn gốc</b>	<b>Nghĩa tiếng việt</b>
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases	Hội nghiên cứu Bệnh Gan Hoa Kỳ
ACLF	Acute-on-chronic liver failure	Đợt cấp trên nền suy gan mạn
ACR	Albumin-to-Creatinin Ratio	Tỷ số albumin/creatinin
AD	Acute Decompensation	Mất bù cấp
ADH	Antidiuretic hormone	Hóc-môn chống bài niệu
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative	Nhóm sáng kiến chất lượng lọc thận cấp
AKI	Acute Kidney Injury	Tổn thương thận cấp
AKIN	Acute Kidney Injury Network	Mạng lưới tổn thương thận cấp
ALT	Alanine aminotransferase	ALT
Anti-HCV	Antibody to Hepatitis C Virus	Kháng thể kháng virus viêm gan C
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	Thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa
AST	Aspartate aminotransferase	AST
ATN	Acute Tubular Necrosis	Hoại tử ống thận cấp
AUDIT	Alcohol use disorders indentification test	Bảng điểm xác định tình trạng lạm dụng rượu
CKD	Chronic kidney disease	Bệnh thận mạn

CKD-EPI	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration	Hợp tác dịch tễ học bệnh thận mạn
CLD	Chronic Liver Disease	Bệnh gan mạn tính
Cr	Creatinin huyết thanh	
CTP	Child-Turcotte-Pugh	Thang điểm Child-Pugh
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	Mức lọc cầu thận ước đoán
ELISA	Enzymelinked immunosorbent assay	Xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym
ESKD	End-stage kidney disease	Bệnh thận giai đoạn cuối
GFR	Glomerular filtration rate	Mức lọc cầu thận
HBV	Hepatitis B virus	Vi-rút viêm gan B
HCC	Hepatocellular carcinoma	Ung thư biểu mô tế bào gan
HCV	Hepatitis C virus	Vi-rút viêm gan C
HE	Hepatic Encephalopathy	Bệnh não gan
HRS	Hepatorenal syndrome	Hội chứng gan thận
HRS-AKI	Hepatorenal syndrome acute kidney injury	Hội chứng gan thận thể tổn thương thận cấp
HRS-CKD	Hepatorenal syndrome - chronic kidney disease	Hội chứng gan thận thể bệnh thận mạn
ICA	International Club of Ascites	Hội bàng bụng quốc tế
INR	International Normalized Ratio	Tỷ số chuẩn hóa quốc tế
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	Bệnh thận: Cải thiện kết cục toàn cầu

MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Study	Nghiên cứu về điều chỉnh chế độ ăn trong bệnh thận
MELD	Model for End-stage Liver Disease	Mô hình bệnh gan giai đoạn cuối
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease	Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu
NSAID	Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs	Thuốc kháng viêm không steroid
RAAS	Renin Angiotensin Aldosterone System	Hệ renin angiotensin aldosterone
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease	Nguy cơ, tổn thương, suy, mất chức năng thận và bệnh thận giai đoạn cuối
ROC	Receiver Operating Characteristic	
RRT	Renal Replacement Therapy	Liệu pháp thay thế thận
SBP	Spontaneous bacterial peritonitis	Viêm phúc mạc do vi khuẩn tự phát
SCr	Serum creatinine	Creatinine huyết thanh
WHO	World Health Organization	Tổ Chức Y Tế Thế Giới
<b>TIẾNG VIỆT</b>		
BN	Bệnh nhân	
BNXG	Bệnh nhân xơ gan	
GTMTQ	Giãn tĩnh mạch thực quản	
HCGT	Hội chứng gan thận	
LN	Lớn nhất	

NN	Nhỏ nhất
TC	Tiền căn
TTTC	Tôn thương thận cấp
UTBMTBG	Ung thư biểu mô tế bào gan
ƯCMC	Thuốc ức chế men chuyển
VPMNKTP	Viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tự phát
XG	Xơ gan
XGMB	Xơ gan mất bù
XHTH	Xuất huyết tiêu hoá

## MỤC LỤC

Trang phụ bìa	
Lời cảm ơn	
Lời cam đoan	
Các chữ viết tắt	
Mục lục	
Danh mục bảng	
Danh mục biểu đồ	
Danh mục sơ đồ, hình ảnh	
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
1. Tính cấp thiết của đề tài .....	1
2. Mục tiêu nghiên cứu.....	3
3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài .....	3
3.1. Ý nghĩa khoa học .....	3
3.2. Ý nghĩa thực tiễn.....	4
4. Đóng góp của luận án.....	4
<b>Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>5</b>
1.1. TỔNG QUAN VỀ XƠ GAN .....	5
1.1.1. Diễn tiến tự nhiên của xơ gan .....	5
1.1.2. Xơ gan mất bù và tiên lượng.....	6
1.2. TỔN THƯƠNG THẬN CẤP Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN .....	12
1.2.1. Định nghĩa tổn thương thận cấp và hội chứng gan thận .....	12
1.2.2. Các hệ thống định nghĩa và phân loại về tổn thương thận cấp.....	13
1.2.3. Sinh lý bệnh.....	19
1.2.4. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ của tổn thương thận cấp.....	22
1.2.5. Đánh giá chức năng thận.....	25
1.2.6. Tiên lượng của tổn thương thận cấp trong xơ gan.....	27

1.3. TỔNG QUAN VỀ CYSTATIN C HUYẾT THANH .....	29
1.3.1. Lịch sử, cấu trúc và chức năng sinh học của cystatin C .....	29
1.3.2. Chuyển hóa và nồng độ cystatin C trong các dịch cơ thể.....	31
1.3.3. Các phương pháp định lượng và hiệu suất lâm sàng của cystatin C ....	33
1.3.4. Vai trò của cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù.....	34
1.4. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐỀ TÀI.....	37
1.4.1. Nghiên cứu về TTTC ở bệnh nhân xơ gan.....	37
1.4.2. Nghiên cứu về cystatin C trong đánh giá chức năng thận và tiên lượng TTTC .....	38
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>43</b>
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	43
2.1.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	43
2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh .....	43
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ .....	43
2.1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán.....	44
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	48
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	48
2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu .....	48
2.2.3. Các biến số nghiên cứu .....	50
2.2.4. Các bước tiến hành.....	65
2.2.5. Xử lý số liệu .....	68
2.2.6. Sơ đồ nghiên cứu.....	71
2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	72
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>73</b>
3.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	73
3.1.1. Đặc điểm về tuổi .....	73

3.1.2. Đặc điểm về giới .....	74
3.1.3. Nguyên nhân xơ gan .....	74
3.1.4. Các yếu tố thúc đẩy của tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan .....	75
3.1.5. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu .....	75
3.1.6. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu .....	76
3.2. NỒNG ĐỘ CYSTATIN C HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MÁT BÙ. ....	78
3.2.1. Đặc điểm nồng độ cystatin C ở đối tượng nghiên cứu .....	78
3.2.2. Nồng độ cystatin C ở đối tượng nghiên cứu theo giới.....	79
3.2.3. Mối liên quan giữa cystatin C với các yếu tố ở bệnh nhân XGMB.....	79
3.2.4. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với GFR ước tính theo công thức CKD-EPI 2021 dựa vào creatinin-cystatin C.....	80
3.2.5. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm GFR ước tính theo công thức CKD-EPI 2021 (creatinin–cystatin C). ....	81
3.2.6. Mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với các thang điểm tiên lượng của bệnh nhân XGMB .....	83
3.3. GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG CHẨN ĐOÁN TỔN THƯƠNG THẬN CẤP Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MÁT BÙ .....	85
3.3.1. Đặc điểm tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù .....	85
3.3.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù. ....	88
3.4. GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG TIÊN LƯỢNG TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MÁT BÙ .....	92
3.4.1. Đặc điểm tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù .....	92
3.4.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong tiên lượng tử vong 30 ngày ở bệnh nhân xơ gan mất bù. ....	94

3.4.3. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong tiên lượng tử vong 3 tháng ở bệnh nhân XGMB .....	96
3.4.4. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong tiên lượng tử vong 6 tháng ở bệnh nhân XGMB .....	99
3.4.5. Giá trị cystatin C huyết thanh trong tiên lượng tử vong 12 tháng ở bệnh nhân XGMB .....	102
<b>Chương 4. BÀN LUẬN .....</b>	<b>105</b>
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	105
4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới .....	105
4.1.2. Đặc điểm về nguyên nhân xơ gan.....	106
4.1.3. Các yếu tố thúc đẩy tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù.....	107
4.1.4. Đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện .....	108
4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng lúc nhập viện.....	110
4.1.6. Đặc điểm các thang điểm tiên lượng ở bệnh nhân xơ gan mất bù.....	111
4.1.7. Đặc điểm giãn tĩnh mạch thực quản qua nội soi dạ dày .....	113
4.2. NỒNG ĐỘ CYSTATIN C HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MẤT BÙ.....	114
4.2.1. Nồng độ cystatin C huyết thanh ở các đối tượng nghiên cứu.....	114
4.2.2. Mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh và các triệu chứng lâm sàng.....	115
4.2.3. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm mức lọc cầu thận ở bệnh nhân xơ gan mất bù. ....	116
4.2.4. Mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh và các thang điểm tiên lượng ở bệnh nhân xơ gan.....	117
4.3. GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG CHẨN ĐOÁN TỔN THƯƠNG THẬN CẤP Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MẤT BÙ.....	118

4.3.1. Tỷ lệ và giai đoạn tổn thương thận cấp trong nghiên cứu .....	118
4.3.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù .....	120
<b>4.4. GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG TIÊN LƯỢNG TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MẤT BÙ. ....</b>	<b>125</b>
4.4.1. Mối liên quan giữa cystatin C huyết thanh và tử vong 30 ngày .....	125
4.4.2. Mối liên quan giữa cystatin C huyết thanh và tử vong 3 tháng .....	128
4.4.3. Mối liên quan giữa cystatin C và tử vong 6 tháng .....	130
4.4.4. Mối liên quan giữa cystatin C huyết thanh và tử vong 12 tháng .....	132
<b>4.5. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....</b>	<b>134</b>
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>135</b>
1. Nồng độ cystatin C huyết thanh và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan mất bù.....	135
2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù .....	135
2.1. Giá trị chẩn đoán tổn thương thận cấp.....	135
2.2. Giá trị tiên lượng tử vong .....	136
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>137</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ.....</b>	<b>138</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC BẢNG

<b>Bảng 1.1.</b> Thang điểm CTP và giá trị tiên lượng .....	9
<b>Bảng 1.2.</b> Tiên lượng của điểm MELD .....	10
<b>Bảng 1.3.</b> Định nghĩa và phân loại RIFLE trong tổn thương thận cấp theo ADQI 2004.....	14
<b>Bảng 1.4.</b> Định nghĩa và phân loại tổn thương thận cấp theo AKIN 2007 ....	15
<b>Bảng 1.5.</b> Định nghĩa và phân loại TTTC theo KDIGO 2012 .....	16
<b>Bảng 1.6.</b> Định nghĩa và phân loại tổn thương thận cấp trong xơ gan theo...	17
<b>Bảng 1.7.</b> Các yếu tố nguy cơ đối với tổn thương thận cấp .....	24
<b>Bảng 1.8.</b> Nồng độ Cystatin C trong dịch cơ thể người trưởng thành .....	32
<b>Bảng 2.1.</b> Creatinin huyết thanh nền giả định theo tuổi và giới (MDRD, GFR = 75 mL/phút/1,73 m <sup>2</sup> ) .....	47
<b>Bảng 2.2.</b> Giai đoạn tổn thương thận cấp theo KDIGO (2012).....	47
<b>Bảng 2.3.</b> Phân loại bệnh não gan theo tiêu chuẩn WEST HAVEN.....	54
<b>Bảng 2.4.</b> Công thức CKD-EPI 2021-creatinin.....	62
<b>Bảng 2.5.</b> Công thức CKD-EPI 2012-cystatin C.....	63
<b>Bảng 2.6.</b> Công thức CKD-EPI 2021 – Kết hợp creatinin và cystatin C .....	63
<b>Bảng 3.1.</b> Đặc điểm về tuổi .....	73
<b>Bảng 3.2.</b> Nguyên nhân xơ gan theo giới tính.....	74
<b>Bảng 3.3.</b> Các yếu tố thúc đẩy của tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan	75
<b>Bảng 3.4.</b> Đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện .....	75
<b>Bảng 3.5.</b> Đặc điểm xét nghiệm công thức máu - đông máu .....	76
<b>Bảng 3.6.</b> Đặc điểm xét nghiệm sinh hoá liên quan đến đối tượng nghiên cứu.	76
<b>Bảng 3.7.</b> Đặc điểm giãn tĩnh mạch thực quản qua nội soi dạ dày .....	78
<b>Bảng 3.8.</b> Đặc điểm nồng độ cystatin C lúc nhập viện.....	78
<b>Bảng 3.9.</b> Đặc điểm nồng độ cystatin C ở đối tượng nghiên cứu theo giới ...	79

<b>Bảng 3.10.</b> Hồi quy tuyến tính đơn biến các yếu tố liên quan đến cystatin C ở bệnh nhân XGMB .....	79
<b>Bảng 3.11.</b> Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với GFR ước tính theo công thức CKD-EPI 2021 dựa vào creatinin-cystatin C.....	80
<b>Bảng 3.12.</b> Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC- ROC của cystatin C trong ước tính giảm GFR < 90 ml/phút/1,73m <sup>2</sup> theo công thức CKD-EPI 2021 (creatinin–cystatin C). .....	81
<b>Bảng 3.13.</b> Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC- ROC của cystatin C trong ước tính giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m <sup>2</sup> theo công thức CKD-EPI 2021(cre –cys C)	82
<b>Bảng 3.14.</b> Mối liên quan giữa cystatin C và phân độ Child-Pugh và điểm số MELD, MELD-Na .....	83
<b>Bảng 3.15.</b> Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với các thang điểm tiên lượng của bệnh nhân XGMB .....	83
<b>Bảng 3.16.</b> Tỷ lệ và giai đoạn TTTC theo KDIGO .....	85
<b>Bảng 3.17.</b> Đặc điểm nghiên cứu của bệnh nhân XGMB theo TTTC .....	86
<b>Bảng 3.18.</b> Tỷ lệ tăng nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm TTTC .....	88
<b>Bảng 3.19.</b> Hồi quy logistic nhị phân đơn biến các yếu tố liên quan đến TTTC ở bệnh nhân XGMB .....	88
<b>Bảng 3.20.</b> Hồi quy logistic nhị phân đa biến các yếu tố liên quan đến TTTC ở bệnh nhân XGMB .....	89
<b>Bảng 3.21.</b> Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C huyết thanh trong dự báo tổn thương thận cấp.....	90
<b>Bảng 3.22.</b> Tình hình tử vong ở đối tượng nghiên cứu .....	92
<b>Bảng 3.23.</b> Đặc điểm nghiên cứu của bệnh nhân XGMB theo tử vong .....	92
<b>Bảng 3.24.</b> Hồi quy Cox đơn biến các yếu tố liên quan đến tử vong 30 ngày ở bệnh nhân XGMB .....	94

<b>Bảng 3.25.</b> Hồi quy Cox đa biến các yếu tố liên quan đến tử vong 30 ngày ở bệnh nhân XGMB .....	95
<b>Bảng 3.26.</b> Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C và một số yếu tố trong dự báo tử vong 30 ngày .....	95
<b>Bảng 3.27.</b> Hồi quy Cox đơn biến các yếu tố liên quan đến tử vong 3 tháng ở bệnh nhân XGMB .....	96
<b>Bảng 3.28.</b> Hồi quy Cox đa biến các yếu tố liên quan đến tử vong 3 tháng ở bệnh nhân XGMB .....	97
<b>Bảng 3.29.</b> Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C và một số yếu tố trong dự báo tử vong 3 tháng .....	97
<b>Bảng 3.30.</b> Hồi quy Cox đơn biến các yếu tố liên quan đến tử vong 6 tháng ở bệnh nhân XGMB .....	99
<b>Bảng 3.31.</b> Hồi quy Cox đa biến các yếu tố liên quan đến tử vong 6 tháng ở bệnh nhân XGMB .....	100
<b>Bảng 3.32.</b> Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C và một số yếu tố trong dự báo tử vong 6 tháng .....	100
<b>Bảng 3.33.</b> Hồi quy Cox đơn biến các yếu tố liên quan đến tử vong 12 tháng ở bệnh nhân XGMB .....	102
<b>Bảng 3.34.</b> Hồi quy Cox đa biến các yếu tố liên quan đến tử vong 12 tháng ở bệnh nhân XGMB .....	102
<b>Bảng 3.35.</b> Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C trong dự báo tử vong 12 tháng ở bệnh nhân XGMB .....	103

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

<b>Biểu đồ 3.1.</b> Phân bố giới tính .....	74
<b>Biểu đồ 3.2.</b> Mối tương quan giữa cystatin C và GFR ước tính theo công thức CKD-EPI 2021 (creatinin–cystatin C) .....	80
<b>Biểu đồ 3.3.</b> So sánh giá trị cystatin C và creatinin trong tiên lượng giảm GFR < 90 ml/phút/1,73m <sup>2</sup> ước tính theo công thức CKD-EPI 2021(creatinin–cystatin C) .....	81
<b>Biểu đồ 3.4.</b> So sánh giá trị cystatin C và creatinin trong tiên lượng giảm mức lọc cầu thận < 60 ml/phút ước tính theo công thức CKD-EPI 2021(cre-cys C). ....	82
<b>Biểu đồ 3.5.</b> Mối tương quan giữa cystatin C và Child-Pugh .....	84
<b>Biểu đồ 3.6.</b> Mối tương quan giữa cystatin C và MELD .....	84
<b>Biểu đồ 3.7.</b> Mối tương quan giữa cystatin C và MELD-Na .....	85
<b>Biểu đồ 3.8.</b> Điểm cắt cystatin C dự báo tổn thương thận cấp .....	91
<b>Biểu đồ 3.9.</b> Mối tương quan giữa cystatin C và tử vong 3 tháng .....	98
<b>Biểu đồ 3.10.</b> Xác suất sống còn 3 tháng của cystatin C .....	98
<b>Biểu đồ 3.11.</b> Mối tương quan giữa cystatin C và tử vong 6 tháng .....	101
<b>Biểu đồ 3.12.</b> Xác suất sống còn 6 tháng của cystatin C .....	101
<b>Biểu đồ 3.13.</b> Mối tương quan giữa cystatin C và tử vong 12 tháng .....	104
<b>Biểu đồ 3.14.</b> Xác suất sống còn 12 tháng của cystatin C .....	104

## DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ, HÌNH ẢNH

### Sơ đồ

<b>Sơ đồ 1.1.</b> Diễn tiến của bệnh gan mạn tính .....	5
<b>Sơ đồ 1.2.</b> Diễn biến lâm sàng của xơ gan: Xác suất kết cục 1 năm theo các giai đoạn lâm sàng.....	7
<b>Sơ đồ 3.1.</b> Lược đồ theo dõi sống còn của BN XGMB nhập viện .....	73

### Hình ảnh

<b>Hình 1.1.</b> Tỷ lệ sống sót sau một năm và năm năm ở bệnh nhân xơ gan còn bù hoặc mất bù. ....	8
<b>Hình 1.2.</b> Sinh lý bệnh của hội chứng gan thận và tổn thương thận cấp (HRS-AKI) ở bệnh nhân xơ gan.....	20
<b>Hình 1.3.</b> Nguyên nhân của TTTC .....	23
<b>Hình 1.4.</b> Tổng quan về các dấu ấn sinh học thận.....	27
<b>Hình 1.5.</b> Cấu trúc phân tử cystatin C lần lượt bậc 1, 2, 3, 4.....	30
<b>Hình 2.1.</b> Nguyên lý xét nghiệm cystatin C .....	61
<b>Hình 2.2.</b> Phân độ giãn tĩnh mạch thực quản .....	65

## ĐẶT VẤN ĐỀ

### 1. Tính cấp thiết của đề tài

Xơ gan là giai đoạn cuối của các bệnh gan mạn tính, đặc trưng bởi sự thay thế nhu mô gan lành bằng mô xơ và các nốt tái tạo, dẫn đến biến đổi cấu trúc gan và suy giảm chức năng gan tiến triển, với khả năng hồi phục rất hạn chế, đặc biệt ở giai đoạn mất bù. Đây là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn cầu, với khoảng 2,2 triệu ca tử vong mỗi năm, bên cạnh đó, xơ gan còn gây tác động đáng kể đến sức khỏe toàn cầu do gánh nặng năm sống điều chỉnh theo mức độ tàn tật [43]. Tại Việt Nam, xơ gan vẫn là vấn đề y tế quan trọng do tỷ lệ mắc cao, chủ yếu liên quan đến viêm gan vi-rút, lạm dụng rượu và các rối loạn chuyển hóa [114].

Xơ gan tiến triển dẫn đến các biến chứng nặng nề liên quan đến rối loạn chức năng gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Bốn biến chứng được xem là các mốc đánh dấu sự chuyển từ xơ gan còn bù sang xơ gan mất bù, với tỷ lệ xuất hiện hằng năm khoảng 5–7%, bao gồm: Báng bụng, xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản – dạ dày, bệnh não gan và vàng da nặng [138]. Xơ gan mất bù là nhóm bệnh có tỷ lệ nhập viện cao, tiên lượng xấu và tử vong đáng kể [138].

Trong đó, tổn thương thận cấp (TTTC) là một biến chứng thường gặp và đặc biệt nghiêm trọng ở bệnh nhân xơ gan mất bù. TTTC có thể khởi phát do nhiều cơ chế phối hợp như giảm tưới máu thận trong xuất huyết tiêu hóa, sử dụng thuốc lợi tiểu, tiêu chảy kéo dài do lactulose, nhiễm trùng và hiện tượng co mạch thận [33]. Một phân tích tổng quan gần đây trên 30 nghiên cứu với 18.474 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ TTTC ở bệnh nhân xơ gan mất bù lên đến 29%; ở các bệnh nhân nặng, tỷ lệ này có thể tăng tới 45–50% [147]. TTTC không chỉ làm kéo dài thời gian nằm viện và gia tăng chi phí điều trị mà còn

góp phần thúc đẩy tiến triển bệnh thận mạn, bệnh thận giai đoạn cuối và làm tăng đáng kể tỷ lệ tử vong [34]. Tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày sau TTTC được ghi nhận lên tới 24%, và mỗi năm có khoảng 1,7 triệu ca tử vong liên quan đến TTTC trên toàn cầu [72].

Chẩn đoán sớm và chính xác TTTC ở bệnh nhân xơ gan mất bù có ý nghĩa đặc biệt quan trọng nhằm ngăn chặn sự tiến triển của nó và giảm tỷ lệ tử vong. Creatinin huyết thanh, một chỉ số đánh giá chức năng thận, được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán TTTC trong thực hành lâm sàng, bộc lộ nhiều hạn chế ở bệnh nhân xơ gan do chịu ảnh hưởng bởi khối lượng cơ, tuổi, giới, tình trạng dinh dưỡng và khả năng tổng hợp của gan. Điều này dẫn đến đánh giá thấp mức độ suy thận, làm chậm trễ chẩn đoán và điều trị. Trong khi các phương pháp đo mức lọc cầu thận (GFR) chính xác như thanh thải inulin hoặc creatinin niệu 24 giờ khó áp dụng thường quy do chi phí cao và kỹ thuật phức tạp, nhu cầu đặt ra là cần có các chỉ dấu huyết thanh nhạy, đặc hiệu, ít phụ thuộc yếu tố ngoài thận và phản ánh sớm chức năng lọc cầu thận [38],[48],[75],[118].

Theo kết quả một số nghiên cứu, cystatin C được ghi nhận là một ứng viên đầy tiềm năng. Đây là protein trọng lượng phân tử thấp (~13 kDa), được tổng hợp liên tục bởi mọi tế bào có nhân, lọc tự do qua cầu thận, không tái hấp thu và hầu như không chịu ảnh hưởng bởi khối cơ, tuổi, giới hay chế độ ăn. Một số nghiên cứu cho thấy cystatin C có khả năng phát hiện TTTC sớm hơn creatinin và liên quan chặt chẽ với nhu cầu lọc máu và tử vong ở bệnh nhân nặng, bao gồm bệnh nhân xơ gan mất bù [38],[48]. Nồng độ cystatin C tăng cao liên quan đến nguy cơ tiến triển suy thận, kết cục lâm sàng xấu và tử vong, kể cả khi creatinin còn trong giới hạn bình thường. Ngoài phản ánh mức lọc cầu thận, cystatin C còn có liên quan đến tình trạng viêm hệ thống, xơ hóa gan và rối loạn điều hòa miễn dịch – những yếu tố góp phần làm nặng tiên lượng bệnh [24],[57],[78].

Tuy nhiên, bằng chứng về giá trị của cystatin C trong tiên lượng bệnh nhân xơ gan mất bù hiện vẫn chưa thống nhất. Một số nghiên cứu ghi nhận mối liên quan rõ rệt giữa cystatin C và tử vong, trong khi các nghiên cứu khác không tìm thấy điều này [154]. Sự khác biệt có thể đến từ đặc điểm dân số nghiên cứu, mức độ bệnh gan, phương pháp định lượng, ngưỡng cắt và thời gian theo dõi khác nhau. Đặc biệt, dữ liệu về vai trò của cystatin C trên bệnh nhân xơ gan mất bù tại các quốc gia đang phát triển như Việt Nam còn rất hạn chế, trong khi nhóm bệnh nhân này thường nhập viện ở giai đoạn nặng, điều kiện điều trị còn hạn chế và rất cần các chỉ dấu tiên lượng chính xác [154].

Đây là cơ sở thực tiễn và lý luận quan trọng để chúng tôi tiến hành nghiên cứu:

**“Nghiên cứu giá trị của cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù.”**

## **2. Mục tiêu nghiên cứu**

2.1. Xác định nồng độ cystatin C huyết thanh và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

2.2. Đánh giá giá trị của nồng độ cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

## **3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài**

### **3.1. Ý nghĩa khoa học**

Cystatin C là một chỉ dấu phản ánh mức lọc cầu thận nhạy và ít chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoài thận. Nghiên cứu này góp phần:

(1) Bổ sung bằng chứng về giá trị của cystatin C trong phát hiện sớm tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù

(2) Làm rõ mối liên quan giữa nồng độ cystatin C và mức độ nặng của bệnh, qua các thang điểm tiên lượng như Child–Pugh và MELD

(3) Đánh giá khả năng tiên lượng tử vong của cystatin C, qua đó cung cấp cơ sở khoa học cho việc xem xét ứng dụng chỉ dấu này trong phân tầng nguy cơ.

### **3.2. Ý nghĩa thực tiễn**

Kết quả nghiên cứu có thể hỗ trợ chẩn đoán TTTC chính xác hơn trong thực hành lâm sàng, khắc phục hạn chế của creatinin; từ đó giúp tiên lượng tử vong và định hướng can thiệp sớm ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Đây là cơ sở đề xuất triển khai xét nghiệm cystatin C nhằm nâng cao hiệu quả quản lý bệnh nhân tại các cơ sở điều trị.

### **4. Đóng góp của luận án**

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam khảo sát giá trị của nồng độ cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và tiên lượng kết cục lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

Kết quả nghiên cứu góp phần khẳng định vai trò của cystatin C trong việc phát hiện sớm rối loạn chức năng thận và tiên lượng tử vong, từ đó hỗ trợ phân tầng nguy cơ, định hướng điều trị tích cực hơn cho bệnh nhân ngay từ giai đoạn đầu, giúp cải thiện kết quả điều trị và giảm thiểu biến chứng nguy hiểm.

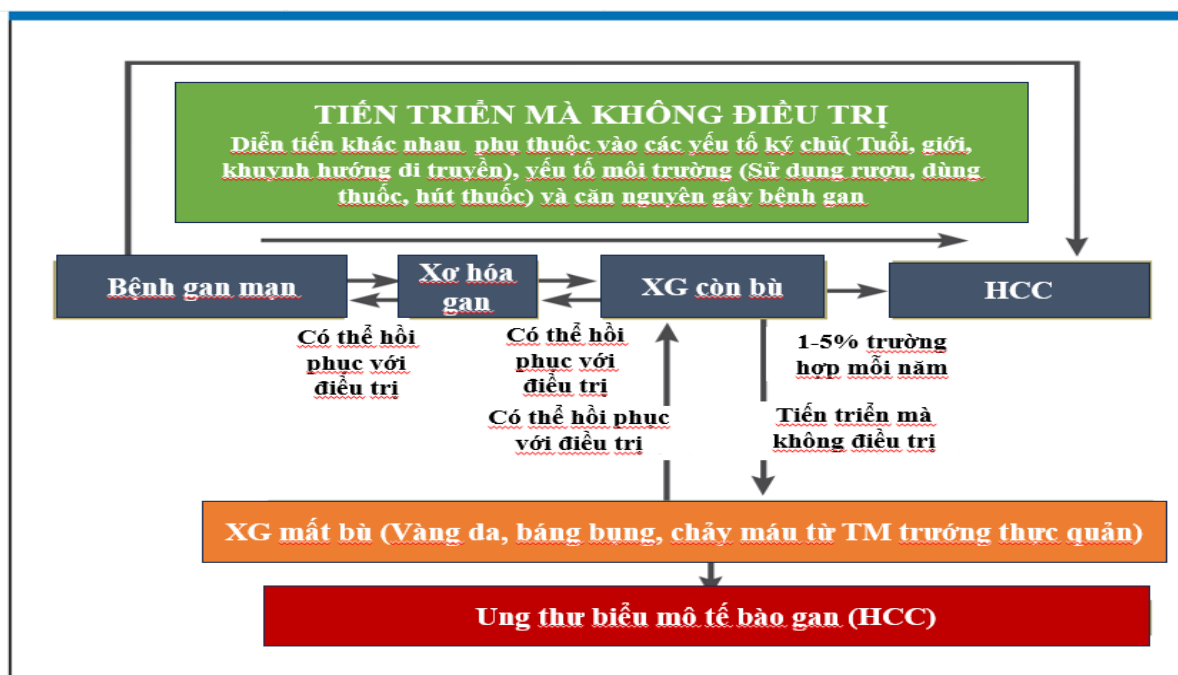
## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. TỔNG QUAN VỀ XƠ GAN

##### 1.1.1. Diễn tiến tự nhiên của xơ gan

Xơ gan là hậu quả cuối cùng của các tổn thương gan mạn tính kéo dài, đặc trưng bởi quá trình xơ hóa lan tỏa và tái cấu trúc bất thường nhu mô gan, dẫn đến suy giảm chức năng gan không hồi phục. Đây là bệnh lý có tính chất tiến triển, làm gia tăng nguy cơ biến chứng nặng và tử vong, đồng thời là một vấn đề y tế công cộng toàn cầu với gánh nặng ngày càng gia tăng [36],[42],[58],[71].



**Sơ đồ 1.1.** Diễn tiến của bệnh gan mạn tính (Nguồn Wiegand J) [156]

Diễn tiến tự nhiên của xơ gan là quá trình liên tục bắt đầu từ tổn thương gan mạn tính, tiến triển qua các giai đoạn xơ hóa gan, xơ gan còn bù, xơ gan mất bù và cuối cùng là ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Mỗi giai đoạn phản ánh mức độ tổn thương mô gan ngày càng nghiêm trọng, kèm theo tiên lượng

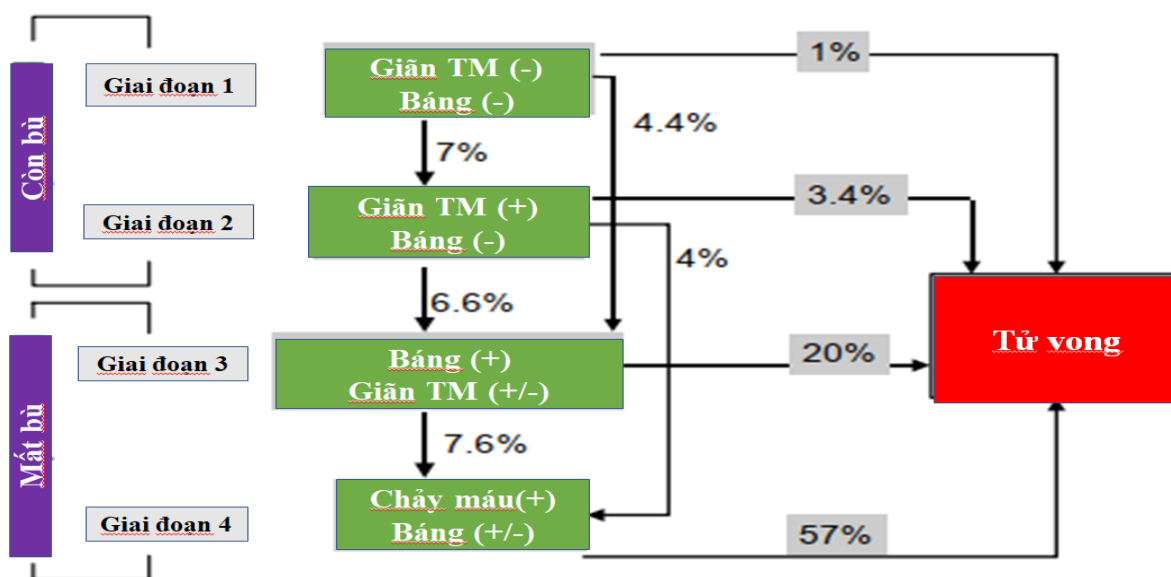
lâm sàng xấu dần [76]. Phần lớn các trường hợp HCC phát sinh trên nền gan xơ, do đó xơ gan được xem là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của HCC.

Mặc dù xơ gan từ lâu được xem là tổn thương không hồi phục, các bằng chứng gần đây cho thấy việc kiểm soát hiệu quả căn nguyên gây bệnh và can thiệp điều trị kịp thời, đặc biệt ở giai đoạn còn bù, có thể làm chậm tiến triển, thậm chí cải thiện một phần tổn thương gan. Ngược lại, khi HCC đã hình thành, tổn thương gan trở nên không thể đảo ngược và mục tiêu điều trị chủ yếu là kiểm soát bệnh và kéo dài thời gian sống còn[156].

Những dữ liệu trên nhấn mạnh vai trò then chốt của phát hiện sớm, kiểm soát căn nguyên và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân xơ gan nhằm hạn chế tiến triển bệnh, phòng ngừa biến chứng và cải thiện tiên lượng lâu dài. Tuy nhiên, khi các cơ chế bù trừ của gan bị suy kiệt và không còn khả năng duy trì chức năng sinh lý, bệnh tiến triển sang giai đoạn xơ gan mất bù, đánh dấu bước ngoặt quan trọng trong diễn tiến lâm sàng và tiên lượng bệnh.

### **1.1.2. Xơ gan mất bù và tiên lượng**

Xơ gan mất bù là giai đoạn tiến triển nặng của bệnh gan mạn, đặc trưng bởi sự xuất hiện của một hoặc nhiều biến chứng như vàng da, báng bụng, xuất huyết tiêu hóa và/hoặc bệnh não gan. Tình trạng này phản ánh sự suy sụp của cơ chế bù trừ sinh lý, thường do diễn tiến tự nhiên kéo dài hoặc tác nhân cấp tính vượt quá khả năng dự trữ của gan. Dù gan có khả năng tái tạo cao, quá trình chuyển từ còn bù sang mất bù diễn ra từ từ và liên tục trên cả lâm sàng và sinh hóa. Tỷ lệ chuyển tiếp ước tính khoảng 3–5% mỗi năm [52],[65],[131].

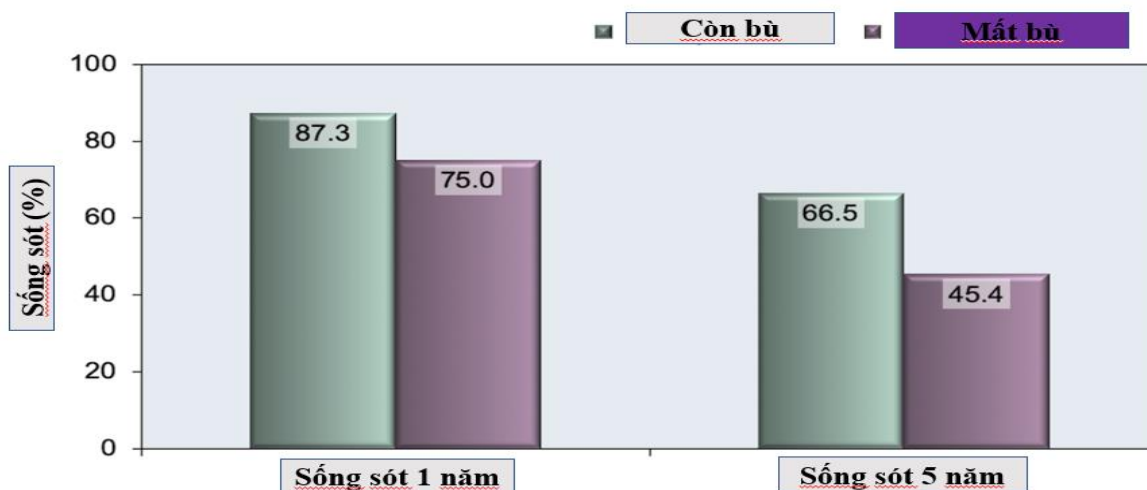


**Sơ đồ 1.2.** Diễn biến lâm sàng của xơ gan: Xác suất kết cục 1 năm theo các giai đoạn lâm sàng. (Nguồn de Franchis và cs – 2022) [39]

Dựa trên các nghiên cứu quan sát tiên cứu quy mô lớn được chuẩn hóa tại Hội nghị Baveno VII, một hệ thống phân loại bốn giai đoạn lâm sàng của xơ gan có giá trị quan trọng trong đánh giá diễn tiến bệnh và tiên lượng. Theo phân loại này, giai đoạn 1 và 2 tương ứng với xơ gan còn bù, trong khi giai đoạn 3 (xuất hiện báng) và giai đoạn 4 (xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản, có hoặc không kèm báng) phản ánh xơ gan mất bù thực thụ. Sự xuất hiện của bất kỳ biến chứng nào liên quan đến tăng áp lực tĩnh mạch cửa đều đánh dấu bước ngoặt trong tiến trình bệnh, trong đó báng bụng là biểu hiện mất bù sớm và thường gặp nhất [39],[143].

Xơ gan mất bù là giai đoạn tiến triển nặng của bệnh gan mạn tính, đặc trưng bởi suy giảm rõ rệt chức năng gan và sự xuất hiện của các biến chứng đe dọa tính mạng [42]. Đây là yếu tố tiên lượng độc lập làm gia tăng đáng kể nguy cơ tử vong. Trong khi tỷ lệ tử vong sau 1 năm ở bệnh nhân xơ gan còn bù chỉ dao động từ 1–3,4%, con số này tăng lên 20–57% ở nhóm xơ gan mất bù. Tỷ lệ chuyển từ xơ gan còn bù sang mất bù trung bình khoảng 5–7% mỗi năm, đánh

dấu bước ngoặt quan trọng về mặt sinh lý và lâm sàng trong tiến trình bệnh gan mạn tính [58].



**Hình 1.1.** Tỷ lệ sống sót sau một năm và năm năm ở bệnh nhân xơ gan còn bù hoặc mất bù (Nguồn Zipprich A)[162].

Các nghiên cứu theo dõi dài hạn cho thấy sự khác biệt rõ rệt về thời gian sống giữa hai giai đoạn. Thời gian sống trung bình ở bệnh nhân xơ gan còn bù đạt khoảng 78–115 tháng, trong khi ở nhóm mất bù chỉ còn 29–55 tháng, với nguy cơ tử vong trong năm đầu cao hơn 3–4 lần [137],[162]. Đáng chú ý, trong giai đoạn còn bù, các yếu tố tiên lượng tử vong chủ yếu liên quan đến mức độ tăng áp lực tĩnh mạch cửa, trong khi ở giai đoạn mất bù, chức năng thận và sự hiện diện của ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) đóng vai trò quyết định [137].

Tiên lượng đặc biệt xấu được ghi nhận trong các tình huống mất bù cấp (acute decompensation – AD) và suy gan cấp trên nền mạn (acute-on-chronic liver failure – ACLF). Theo Alexopoulou và cộng sự, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân có ACLF lần lượt là 28,1% sau 28 ngày, 49,05% sau 3 tháng, 59,36% sau 6 tháng và 64,83% sau 1 năm [20]. Trong khi đó, Ristovska ghi nhận thời gian sống trung bình ở bệnh nhân AD là 97 ngày, với tỷ lệ tử vong lên đến 78,57% trong thời gian theo dõi [133].

**Bảng 1.1.** Thang điểm CTP và giá trị tiên lượng (Nguồn Dolan B) [47].

Yếu tố	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Bilirubin toàn phần, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	< 34 (<2)	34-50 (2-3)	> 50 (>3)
Albumin huyết thanh(g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Kéo dài thời gian prothrombin(s)	< 4.0	4.0-6.0	> 6.0
Dịch báng	Không	Nhẹ	Vừa đến nặng
Bệnh não gan	Không	Độ I-II	Độ III-IV
Tiên đoán tỷ lệ sống còn theo phân độ CTP			
	A	B	C
Tổng điểm	5-6	7-9	10-15
Tỷ lệ sống còn 1 năm (%)	100%	80%	45%
Tỷ lệ sống còn 5 năm (%)	~64%	60-75%	34-50%

Trong thực hành lâm sàng, các công cụ tiên lượng được sử dụng phổ biến nhất là thang điểm Child–Turcotte–Pugh (CTP) và MELD–Na. CTP kết hợp các yếu tố lâm sàng và sinh hóa để phân tầng mức độ nặng của bệnh, trong khi MELD–Na dựa hoàn toàn trên các thông số xét nghiệm khách quan (creatinin, bilirubin, INR và natri huyết thanh), có giá trị cao trong dự báo nguy cơ tử vong ngắn hạn và hiện được sử dụng trong phân bổ gan ghép. Tuy nhiên, cả hai thang điểm đều có những hạn chế nhất định và chưa phản ánh đầy đủ vai trò của các biến chứng ngoài gan, đặc biệt là tổn thương thận cấp và tình trạng viêm hệ thống [97],[123].

**Bảng 1.2.** Tiên lượng của điểm MELD(*Nguồn Dolan B*) [46].

<b>Thang điểm MELD</b>	<b>Tỷ lệ sống 6 tháng (%)</b>	<b>Tỷ lệ sống 12 tháng (%)</b>	<b>Tỷ lệ sống 24 tháng (%)</b>
0 – 9	98%	93%	90%
10 – 19	92%	86%	80%
20 – 29	78%	71%	66%
30 – 39	40%	37%	33%

Ngoài tình trạng bù hay mất bù, các yếu tố tiên lượng khác bao gồm căn nguyên bệnh gan (ví dụ: viêm gan vi-rút B/C, bệnh gan do rượu, NAFLD), mức độ tăng áp lực tĩnh mạch cửa, tình trạng viêm hệ thống, và đặc biệt là sự hiện diện của các biến chứng nặng như báng bụng kháng trị, bệnh não gan, xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản, viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tự phát, hội chứng gan–thận, tổn thương thận cấp và ung thư biểu mô tế bào gan.

**Báng:** Là biến chứng thường gặp nhất của tăng áp lực tĩnh mạch cửa [5],[18]. Tình trạng này kích hoạt hệ renin–angiotensin–aldosterone, gây giữ nước và muối. Tỷ lệ tử vong trong 1 năm sau khi xuất hiện báng: Khoảng 15%, tỷ lệ tử vong trong 5 năm: Khoảng 44% [33],[87].

**Bệnh não gan (HE):** Đây là biến chứng thần kinh có thể phục hồi, do sự tích tụ các độc tố thần kinh (ammonia, mercaptan) mà gan không còn khả năng chuyển hóa. Tiên lượng rất xấu: Tỷ lệ sống còn sau 1 năm chỉ khoảng 36% [53],[79],[136].

**Hội chứng gan–thận:** Là biến chứng suy thận chức năng nghiêm trọng ở bệnh nhân xơ gan mất bù [4],[29]. HRS-AKI (suy thận cấp nặng): Thời gian sống sót trung bình: 2 tuần. HRS-non-AKI (mạn tính): Thời gian sống sót trung bình: 3–6 tháng. Nếu được ghép gan, chức năng thận có thể phục hồi nhanh chóng [33],[96],[129].

Viêm phúc mạc do vi khuẩn tự phát (SBP): Là biến chứng nhiễm trùng phổ biến nhất ở bệnh nhân xơ gan có bụng. Tỷ lệ xảy ra ở bệnh nhân nhập viện: 10–20%, tỷ lệ tử vong trong đợt nhập viện: 10–20%, tỷ lệ tái phát nếu không điều trị dự phòng: ~70% [55],[56].

Xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản: Tỷ lệ chảy máu mỗi năm: 12–15%, tỷ lệ tử vong mỗi đợt chảy máu: 15–20% trong vòng 6 tuần, tỷ lệ tái phát trong 1 năm: ~60% nếu không điều trị dự phòng [121],[161].

Suy gan cấp trên nền mạn (Acute-on-Chronic Liver Failure-ACLF): Là hội chứng mới nổi, đặc trưng bởi sự phối hợp của mất bù gan cấp và suy nhiều cơ quan [42]. Tỷ lệ tử vong trong vòng 90 ngày lên đến 58%. Tại châu Á, nguyên nhân phổ biến là viêm gan B tái hoạt và viêm gan do rượu [58],[131].

Ung thư biểu mô tế bào gan: Thường phát triển trên nền gan xơ do viêm mạn tính kéo dài [95]. Thời gian sống trung bình không điều trị: Khoảng 8 tháng, đáng lưu ý, các bệnh nhân xơ gan mức độ Child–Pugh B hoặc C hiếm khi đáp ứng đủ tiêu chuẩn để chỉ định các phương pháp điều trị đặc hiệu đối với HCC [134],[163].

TTTC: Là biến chứng phổ biến và là yếu tố tiên lượng sống quan trọng, góp phần thúc đẩy suy đa cơ quan. Sự khác biệt giữa các tiêu chuẩn chẩn đoán (RIFLE, AKIN, KDIGO, ICA, ADQI) tạo nên thách thức trong việc chuẩn hóa dữ liệu và điều trị [47]. Việc áp dụng thống nhất các tiêu chí này là cần thiết để tối ưu hóa phát hiện sớm, điều trị và cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân xơ gan có biến chứng TTTC [111],[112].

Một nghiên cứu quy mô lớn của Hsieh M.-S và cộng sự trên hơn 109.000 bệnh nhân xơ gan không do rượu ghi nhận tỷ lệ tử vong là 21,2 trên 100 người-năm, trong đó nguyên nhân tử vong phổ biến nhất là xuất huyết tiêu hóa (23,7%), bàng bụng (20,9%) và bệnh não gan (18,4%) [70].

Tóm lại, tiên lượng bệnh nhân xơ gan mất bù phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm giai đoạn bệnh, căn nguyên, tình trạng biến chứng, khả năng đáp ứng điều trị và chỉ định ghép gan, trong đó chức năng thận giữ vai trò trung tâm. Trong số các biến chứng này, tổn thương thận cấp nổi lên như một yếu tố tiên lượng độc lập làm gia tăng đáng kể nguy cơ tử vong[44],[132],[142],[154].

## **1.2. TỔN THƯƠNG THẬN CẤP Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN**

### **1.2.1. Định nghĩa tổn thương thận cấp và hội chứng gan thận**

Trước năm 2012, chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp (AKI) chuyên biệt áp dụng cho bệnh nhân xơ gan [4],[20]. Trong bối cảnh đó, hội chứng gan–thận (hepatorenal syndrome – HRS) được công nhận là một biến chứng chức năng của bệnh gan mạn tính giai đoạn tiến triển, xảy ra ở bệnh nhân xơ gan có tăng áp lực tĩnh mạch cửa và giảm thể tích tuần hoàn, dẫn đến giảm mức lọc cầu thận. HRS được định nghĩa là tình trạng tăng creatinin huyết thanh  $>1,5$  mg/dL ( $132,6$   $\mu\text{mol/L}$ ) ở bệnh nhân không có bằng chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của bệnh thận cấu trúc tiềm ẩn [74],[82].

Theo phân loại cổ điển, HRS bao gồm hai thể lâm sàng: HRS týp 1 (HRS-1) đặc trưng bởi sự suy giảm nhanh chóng và nghiêm trọng chức năng thận, với mức tăng creatinin huyết thanh lên  $>2,5$  mg/dL ( $221,0$   $\mu\text{mol/L}$ ) trong vòng dưới 2 tuần; và HRS týp 2 (HRS-2) với diễn tiến chậm hơn, thường liên quan đến kháng trị và có tiên lượng kém hơn về lâu dài [111].

Trong thập kỷ qua, nhằm khắc phục các hạn chế của tiêu chuẩn cũ và phù hợp với tiến bộ trong sinh lý bệnh học, các định nghĩa AKI và HRS ở bệnh nhân xơ gan đã được sửa đổi đáng kể. Định nghĩa AKI hiện nay được áp dụng rộng rãi theo khuyến cáo của Tổ chức cải thiện kết cục toàn cầu về bệnh thận (KDIGO-Kidney Disease: Improving Global Outcomes), cụ thể như sau: Tăng creatinin huyết thanh  $\geq 0,3$  mg/dL ( $26,5$   $\mu\text{mol/L}$ ) trong vòng 48 giờ, hoặc tăng creatinin huyết thanh  $\geq 1,5$  lần so với giá trị nền đã biết hoặc được ước đoán trong vòng 7 ngày gần nhất [112].

Dựa trên khung chẩn đoán của KDIGO, Hội bán Quốc tế (International Club of Ascites – ICA, 2015) đã đề xuất định nghĩa cập nhật cho HRS nhằm phù hợp hơn với sinh lý bệnh học ở bệnh nhân xơ gan. Theo đó, ngưỡng creatinin huyết thanh  $\geq 1,5$  mg/dL không còn là điều kiện bắt buộc để chẩn đoán HRS. Sự điều chỉnh này cho phép nhận diện và can thiệp sớm hơn ở những bệnh nhân có creatinin huyết thanh trong giới hạn bình thường nhưng có chức năng thận suy giảm, chẳng hạn như ở nhóm bệnh nhân nữ, người cao tuổi, hoặc người bị thiếu cơ, vốn thường có mức creatinin nền thấp giả tạo. Ngoài ra, HRS-1 được đổi tên thành HRS-AKI nhằm phản ánh rõ bản chất cấp tính của bệnh, trong khi HRS-2 được gọi là HRS-CKD, tương ứng với thể lâm sàng mạn tính [22], [80].

Mặc dù, định nghĩa AKI chủ yếu dựa trên thay đổi của creatinin huyết thanh. Các nghiên cứu gần đây nhấn mạnh rằng biến đổi về lượng nước tiểu, đặc biệt là thiếu niệu, có thể là chỉ dấu sớm và nhạy của AKI ở bệnh nhân xơ gan nặng. Sự xuất hiện của tình trạng thiếu niệu được ghi nhận có mối liên quan chặt chẽ với tiên lượng bất lợi ở người bệnh, thể hiện qua tỷ lệ tử vong cao hơn so với nhóm không có thiếu niệu [47],[111],[112].

Một hạn chế lớn của định nghĩa HRS hiện tại là yêu cầu loại trừ hoàn toàn bệnh thận cấu trúc tiềm ẩn, vốn ngày càng phổ biến trong bối cảnh gia tăng bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) đi kèm với các bệnh lý chuyển hóa như đái tháo đường và tăng huyết áp. Ở nhóm bệnh nhân có bệnh thận mạn (CKD) từ trước, ý nghĩa chẩn đoán và tiên lượng của HRS-AKI vẫn chưa được xác lập rõ ràng, và có thể khác biệt đáng kể so với bệnh nhân HRS-AKI nguyên phát tiến triển thành HRS-CKD [96],[129].

### **1.2.2. Các hệ thống định nghĩa và phân loại về tổn thương thận cấp**

Quá trình phát triển các tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp đã trải qua nhiều giai đoạn với các hệ thống phân loại khác nhau, nhằm khắc phục các

hạn chế của tiêu chuẩn cũ, phản ánh sự tiến bộ trong nhận thức về sinh lý bệnh, biểu hiện lâm sàng và tiên lượng của hội chứng này. Các hệ thống tiêu biểu bao gồm: Tiêu chí RIFLE (2004) do Tổ chức Sáng kiến Chất lượng Lọc máu Cấp tính (ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative) đề xuất, phân loại AKIN (2007) của Mạng lưới Tồn thương Thận Cấp, hướng dẫn KDIGO (2012) và định nghĩa ICA (2015) dành riêng cho bệnh nhân xơ gan. Gần đây, đồng thuận ADQI–ICA năm 2023 đã thống nhất tiêu chí chẩn đoán AKI cũng như hội chứng gan thận, nhằm nâng cao khả năng phát hiện sớm, phân tầng mức độ nặng và định hướng xử trí phù hợp trong thực hành lâm sàng [22],[27],[80], [104],[112].

### 1.2.2.1. Tiêu chí RIFLE (ADQI 2004)

Một trong những tiêu chuẩn nền tảng là tiêu chí RIFLE, được đề xuất bởi ADQI năm 2004, là hệ thống đầu tiên chuẩn hóa định nghĩa AKI, đơn giản, dễ áp dụng, có giá trị tiên lượng. Phân loại này mô tả tiến trình của suy thận cấp từ giai đoạn sớm đến giai đoạn muộn kéo dài, dựa trên sự thay đổi nồng độ creatinin huyết thanh và lượng nước tiểu. Tuy nhiên, tiêu chuẩn này có độ nhạy chưa cao trong phát hiện sớm; phụ thuộc vào giá trị nền và khó áp dụng khi thiếu dữ liệu ban đầu.

**Bảng 1.3.** Định nghĩa và phân loại RIFLE trong tổn thương thận cấp theo ADQI 2004 (Nguồn ADQI) [27]

Giai đoạn	Định nghĩa
	Tăng ít nhất $1,5 \times$ creatinin huyết thanh ban đầu trong vòng 7 ngày, giảm lượng nước tiểu $0,5 \text{ mL/kg/h}$ trong 6 giờ, giảm GFR ít nhất 25%
Risk (Nguy cơ)	$1,5 \times$ Cr cơ bản, GFR giảm 25%, UOP $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ trong 6-12 giờ
Injury (Tồn thương)	$2 \times$ creatinin huyết thanh ban đầu, giảm GFR $< 50\%$ , UOP $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ trong 12 giờ

Failure (Suy chức năng thận)	3 × creatinin huyết thanh ban đầu, giảm GFR 75%, UOP < 0,3 mL/kg/h trong 24 giờ, vô niệu trong 12 giờ hoặc trên RRT cấp tính
Lost (Mất chức năng)	Suy thận cấp kéo dài >4 tuần
End stage	Bệnh thận giai đoạn cuối

### 1.2.2.2. Phân loại AKIN (2007)

Sau tiêu chí RIFLE, năm 2007, mạng lưới tổn thương thận cấp (AKIN) đã sửa đổi tiêu chuẩn RIFLE giúp phát hiện sớm hơn, tập trung vào giai đoạn cấp tính, nhằm tăng độ nhạy và khả năng ứng dụng lâm sàng, đặc biệt trong cấp cứu. Điểm nổi bật là việc sử dụng ngưỡng thay đổi nhỏ của creatinin ( $\geq 0,3$  mg/dL) trong vòng 48 giờ và không cần tính GFR, đồng thời chỉ cần đáp ứng một trong hai tiêu chí (creatinin hoặc lượng nước tiểu) là đủ để chẩn đoán. Tuy nhiên hệ thống này chưa khắc phục hoàn toàn các yếu tố gây sai lệch trong đánh giá, tính nhất quán giữa các quần thể còn hạn chế.

**Bảng 1.4.** Định nghĩa và phân loại tổn thương thận cấp theo AKIN 2007

(Nguồn: AKIN) [104]

Giai đoạn	Định nghĩa
	Định nghĩa: Tăng ít nhất 0,3 mg/dL trong 48 giờ qua, 1,5 × creatinin cơ bản trong 48 giờ qua, hoặc UOP < 0,5 mL/kg/h trong ít nhất 6 giờ
Giai đoạn 1	Tăng 0,3 mg/dL trong 2 ngày, 1,5-2 × creatinin huyết thanh ban đầu trong vòng 2 ngày hoặc UOP < 0,5 mL/kg/giờ trong 6-12 giờ
Giai đoạn 2	2-3 × creatinin huyết thanh ban đầu, UOP < 0,5 mL/kg/h trong ít nhất 12 giờ
Giai đoạn 3	3 × creatinin huyết thanh ban đầu, UOP < 0,3 mL/kg/h trong 24 giờ, vô niệu trong 12 giờ, trên RRT

### 1.2.2.3. Hướng dẫn KDIGO (2012)

Sau khi các tiêu chí RIFLE và AKIN được đưa ra, năm 2012, KDIGO đã tích hợp và tiêu chuẩn hóa các yếu tố từ RIFLE và AKIN, trở thành hệ thống được chấp nhận rộng rãi nhất hiện nay [80].

**Bảng 1.5.** Định nghĩa và phân loại TTTC theo KDIGO 2012 [80].

Giai đoạn	Định nghĩa
	Tăng cr huyết thanh ít nhất 0,3 mg/dL trong vòng 48 giờ, tăng ít nhất $1,5 \times$ cơ bản trong 7 ngày qua, hoặc lượng nước tiểu $< 0,5$ mL/kg/h trong ít nhất 6 giờ
Giai đoạn 1	Tăng 0,3 mg/dL, $1,5-2 \times$ Cr ban đầu, UOP $< 0,5$ mL/kg/h trong 6-12 giờ
Giai đoạn 2	$2-3 \times$ Cr huyết thanh ban đầu hoặc UOP $< 0,5$ mL/kg/h trong ít nhất 12 giờ
Giai đoạn 3	$3 \times$ Cr huyết thanh cơ bản, tăng 0,5 mg/dL trên mức tuyệt đối 4,0 mg/dL, trên RRT, UOP $< 0,3$ mL/kg/h trong 24 giờ hoặc 12 giờ đối với vô niệu

**Lưu ý:** KDIGO cho phép sử dụng creatinin nền trong 7 ngày gần nhất, hoặc tính toán dựa trên MDRD nếu không có dữ liệu. Giai đoạn 3 bao gồm cả các trường hợp cần lọc máu, không phụ thuộc chỉ số creatinin.

### 1.2.2.4. Tiêu chí ICA (2015) chuyên biệt cho xơ gan

Nhằm khắc phục các hạn chế của RIFLE, AKIN và KDIGO khi áp dụng cho bệnh nhân xơ gan, ICA đã đề xuất tiêu chuẩn chẩn đoán AKI chuyên biệt vào năm 2015. ICA loại bỏ tiêu chí lượng nước tiểu khỏi hệ thống phân loại, do giá trị nước tiểu ở bệnh nhân xơ gan dễ bị ảnh hưởng bởi tình trạng tăng tái hấp thu ống thận và việc sử dụng thuốc lợi tiểu. Chẩn đoán và phân giai đoạn AKI hoàn toàn dựa vào sự thay đổi nồng độ creatinin huyết thanh [80].

Creatinin nên được xác định theo nguyên tắc sau: Sử dụng giá trị thấp nhất ổn định trong vòng 3 tháng gần nhất; nếu không có, dùng giá trị gần nhất trong vòng 12 tháng với điều kiện loại trừ CKD tiến triển; nếu không có dữ liệu, sử dụng creatinin lúc nhập viện làm giá trị tham chiếu [22],[82].

**Bảng 1.6.** Định nghĩa và phân loại tổn thương thận cấp trong xơ gan theo ICA 2015 (Nguồn ICA) [22]

<b>Giai đoạn</b>	<b>Định nghĩa</b>
	Mức tăng tuyệt đối của creatinin huyết thanh ít nhất là 0,3 mg/dL (26,5 $\mu$ mol/L) trong vòng 48 giờ hoặc $1,5 \times$ mức Cr cơ bản trong vòng 7 ngày qua
Giai đoạn 1	Tăng creatinin huyết thanh $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 $\mu$ mol/L) hoặc creatinin HT gấp $\geq 1,5-2$ lần so với giá trị cơ bản
Giai đoạn 2	Creatinin huyết thanh gấp $>2-3$ lần so với giá trị cơ bản
Giai đoạn 3	Creatinin huyết thanh gấp $>3$ lần so với giá trị cơ bản hoặc $\geq 4,0$ mg/dL (353,6 $\mu$ mol/L) đối với tăng cấp $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 $\mu$ mol/L) hoặc bắt đầu điều trị thay thế thận

#### **1.2.2.5. Đồng thuận ADQI-ICA 2023**

Năm 2023, trong phiên họp lần thứ XXIX, ADQI phối hợp cùng ICA đã tổ chức hội nghị đồng thuận chung nhằm cập nhật tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp và hội chứng gan-thận ở bệnh nhân xơ gan. Mục tiêu của hội nghị là đề xuất các khuyến nghị thực hành lâm sàng dựa trên bằng chứng hiện hành, đồng thời xác định các khoảng trống kiến thức cần được nghiên cứu sâu hơn trong tương lai [112].

**Định nghĩa AKI ở bệnh nhân xơ gan:** Hội nghị khuyến cáo áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán AKI theo hướng dẫn của KDIGO 2012, với các tiêu chí sau (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng A):

- Tăng creatinin huyết thanh (SCr)  $>0,3$  mg/dL ( $26,5$   $\mu$ mol/L) trong vòng 48 giờ; hoặc

- Tăng  $>50\%$  so với giá trị creatinin nền được biết hoặc giả định trong vòng 7 ngày trước đó; và/hoặc

- Thiếu niệu: Lượng nước tiểu (UO)  $<0,5$  mL/kg/giờ, kéo dài  $>6$  giờ.

Việc xác định giá trị creatinin nền cần tuân thủ nguyên tắc sau:

- Ưu tiên sử dụng giá trị creatinin huyết thanh thấp nhất, ổn định trong vòng 3 tháng gần nhất (khuyến cáo mạnh, mức D);

- Nếu không có, có thể sử dụng giá trị gần nhất trong vòng 12 tháng, với điều kiện phải đánh giá lâm sàng để loại trừ tiên tri của bệnh thận mạn,

- Trường hợp không có dữ liệu trước đó, có thể ước tính creatinin nền bằng cách lấy giá trị thấp hơn giữa: (i) creatinin lúc nhập viện và (ii) creatinin suy ra từ eGFR giả định  $75$  mL/phút/ $1,73$  m<sup>2</sup> (khuyến cáo yếu, mức B).

**Tiêu chuẩn chẩn đoán HRS-AKI:** HRS-AKI được xác định là một thể đặc trưng của AKI trên nền bệnh nhân xơ gan giai đoạn mất bù có báng, trong đó không loại trừ khả năng đồng thời có tổn thương ống thận, protein niệu và/hoặc bệnh thận mạn sẵn có.

**Chẩn đoán HRS-AKI khi thỏa mãn đồng thời các tiêu chí sau:**

a) Xơ gan kèm theo báng;

b) Tăng SCr  $>0,3$  mg/dL ( $26,5$   $\mu$ mol/L) trong 48 giờ hoặc  $>50\%$  so với creatinin nền trong vòng 7 ngày và/hoặc thiếu niệu kéo dài  $>6$  giờ;

c) Không cải thiện creatinin huyết thanh hoặc lượng nước tiểu sau ít nhất 24 giờ bù dịch đầy đủ (trong trường hợp có chỉ định lâm sàng);

d) Không có bằng chứng rõ ràng cho nguyên nhân khác gây AKI (ví dụ: nhiễm độc thận do thuốc, sốc nhiễm khuẩn, tắc nghẽn đường tiết niệu).

**Lưu ý:** Không còn yêu cầu truyền albumin bắt buộc trong 48 giờ như một điều kiện tiên quyết để chẩn đoán HRS-AKI (khuyến cáo mạnh, mức D).

**Phân loại tiến triển HRS theo thời gian:** Hội nghị đồng thuận cũng đề xuất loại bỏ thuật ngữ HRS tít 1 và tít 2, thay vào đó sử dụng phân loại theo diễn tiến thời gian và đặc điểm sinh lý bệnh học của suy thận:

- **HRS-AKI:** Tổn thương thận cấp kéo dài <7 ngày, phù hợp tiêu chí AKI;
- **HRS-AKD:** Rối loạn chức năng thận tồn tại từ 7 đến <90 ngày;
- **HRS-CKD:** Rối loạn chức năng thận kéo dài  $\geq$ 90 ngày.

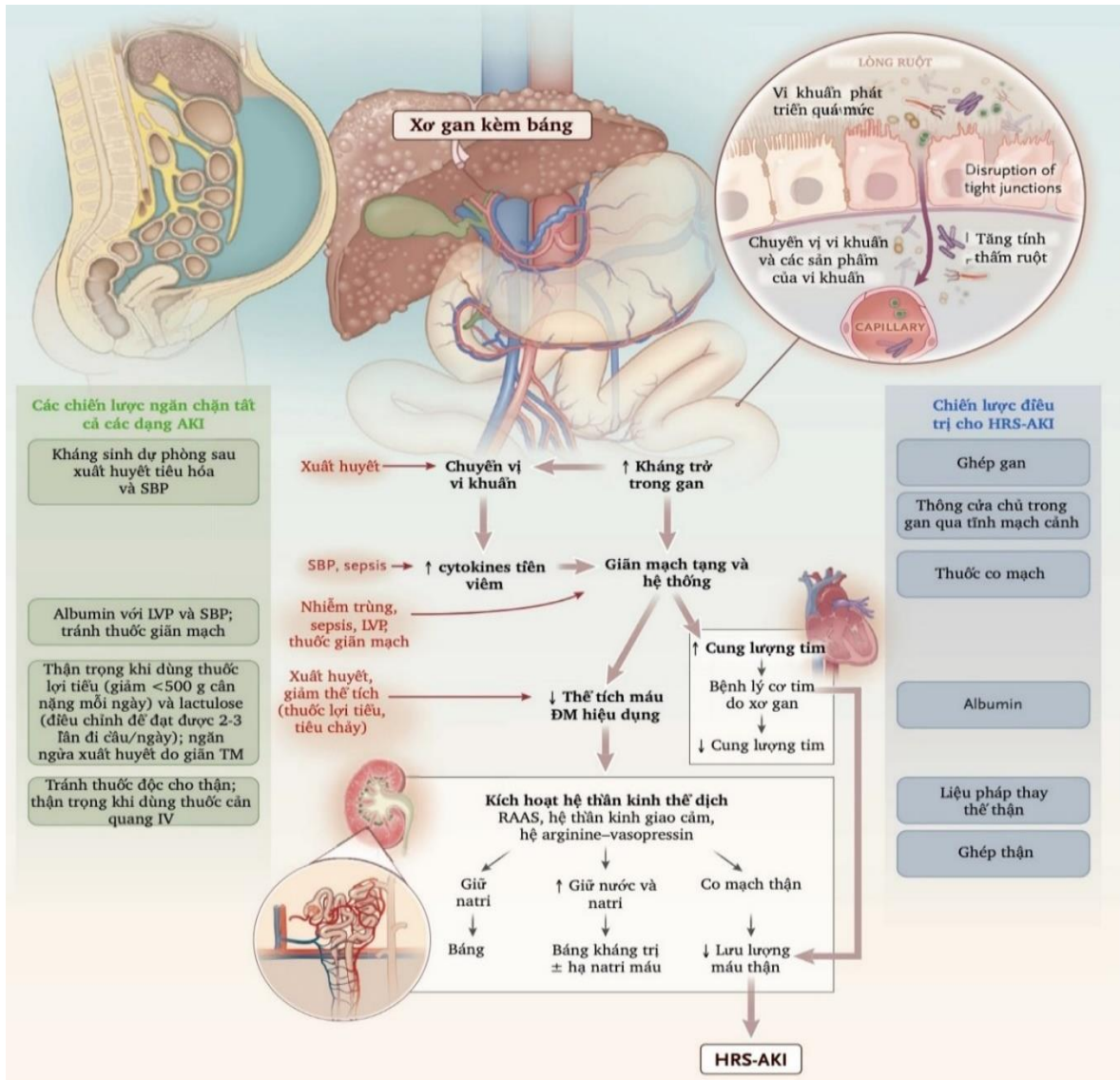
Trường hợp bệnh nhân có HRS-AKI trên nền CKD (ví dụ do đái tháo đường hoặc tăng huyết áp) vẫn được phân loại là HRS-AKI trên nền CKD, với ý nghĩa tiên lượng và đáp ứng điều trị cần được cá thể hóa.

### 1.2.3. Sinh lý bệnh

Bệnh nhân xơ gan, đặc biệt là những người có báng, rất dễ phát triển tổn thương thận cấp do những thay đổi huyết động học phức tạp liên quan đến tăng áp lực tĩnh mạch cửa và giảm tưới máu thận [4],[47].

Cơ chế sinh bệnh học ban đầu của tăng áp lực tĩnh mạch cửa là do: Tăng sức đề kháng nội tại trong gan, hậu quả của xơ hóa, tái cấu trúc và hình thành các nốt sần. Tăng trương lực mạch máu trong gan [96]. Điều này kích thích giải phóng các chất giãn mạch, đặc biệt là nitric oxide, tại tuần hoàn tạng, dẫn đến: Giãn mạch tạng và giãn mạch toàn thân tiến triển, giảm thể tích máu động mạch hiệu quả, mặc dù tổng thể tích dịch trong cơ thể tăng lên [112].

Vai trò của rối loạn vi khuẩn đường ruột và đáp ứng viêm. Tình trạng chuyển vị vi khuẩn và các sản phẩm vi khuẩn (PAMPs) tăng do: Loạn khuẩn đường ruột, tăng tính thấm của niêm mạc ruột, giảm chức năng hàng rào miễn dịch tại gan [111]. Điều này tăng sản xuất chất trung gian gây giãn mạch, làm trầm trọng thêm giảm tưới máu hiệu quả, dẫn đến kích hoạt hệ thần kinh thể dịch, bao gồm: Hệ renin–angiotensin–aldosterone (RAAS), hệ giao cảm, arginine-vasopressin (ADH). Hệ quả là giữ muối và nước, hình thành báng, hạ natri máu pha loãng, và trong giai đoạn sau là báng kháng trị [129].



**Hình 1.2.** Sinh lý bệnh của hội chứng gan thận và tổn thương thận cấp (HRS-AKI) ở bệnh nhân xơ gan (Nguồn Nadim MK, 2023) [111]

Giảm tưới máu thận và cơ chế “co mạch thận”. Sự kích hoạt quá mức RAAS và hệ giao cảm dẫn đến: Co mạch thận, giảm lưu lượng máu đến thận, giảm tốc độ lọc cầu thận. Ở bệnh nhân xơ gan tiên triễn, đặc biệt là có bàng nặng, tình trạng này dẫn đến HRS–AKI–một dạng tổn thương thận chức năng trước thận không đáp ứng với truyền dịch. Thêm vào đó, một số bệnh nhân có suy tim cung lượng cao do bệnh cơ tim xơ gan, dẫn đến giảm cung lượng tim hiệu quả, làm trầm trọng thêm tình trạng giảm tưới máu thận. Không giống các

nguyên nhân giảm tưới máu khác, ở bệnh nhân xơ gan: Phản ứng bù giãn mạch của thận bị hạn chế, do suy giảm sản xuất prostaglandin thận, và tăng các chất co mạch tại chỗ như endothelin [111].

Các yếu tố thúc đẩy AKI và nguy cơ chuyển sang HRS–AKI. HRS–AKI thường được khởi phát bởi yếu tố thúc đẩy làm giảm thể tích máu động mạch hiệu quả, bao gồm: Mất nước nhanh (do tiêu chảy, dùng lợi tiểu liều cao, hoặc xuất huyết tiêu hóa), sử dụng thuốc giãn mạch (ức chế men chuyển, chẹn thụ thể angiotensin), phản ứng viêm toàn thân (ví dụ nhiễm trùng, SBP) [129].

Tổn thương thận chức năng và thực thể: Không phải tất cả các trường hợp AKI ở bệnh nhân xơ gan đều do giảm tưới máu: Một số có thể do tổn thương cấu trúc thận thực thể như hoại tử ống thận cấp (acute tubular necrosis – ATN), tuy nhiên, giảm tưới máu kéo dài hoặc lặp đi lặp lại cũng có thể gây tổn thương thực thể thứ phát. Đặc biệt, khi có thêm "yếu tố thứ hai" như thuốc độc thận, nhiễm trùng, nhiễm toan, thiếu oxy, khả năng phục hồi chức năng thận sẽ bị giảm đáng kể [112].

Ngoài ra, các bằng chứng gần đây cho thấy suy thận ở bệnh nhân xơ gan còn chịu ảnh hưởng đáng kể từ các cơ chế bệnh sinh đặc hiệu liên quan đến căn nguyên gây xơ gan [67],[99],[119].

Viêm gan vi-rút B (HBV) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây xơ gan tại châu Á và có thể gây tổn thương thận thông qua cơ chế miễn dịch trung gian. Các phức hợp miễn dịch chứa kháng nguyên vi-rút lắng đọng tại cầu thận gây hoạt hóa bổ thể và phản ứng viêm, dẫn đến các bệnh lý như viêm cầu thận màng, viêm cầu thận màng tăng sinh và IgA nephropathy [68]. Ở bệnh nhân xơ gan do HBV, tổn thương thận thường là kết quả phối hợp giữa bệnh thận nguyên phát liên quan vi-rút và rối loạn huyết động do xơ gan tiến triển, làm phức tạp việc đánh giá chức năng thận [67].

Viêm gan vi-rút C (HCV) là căn nguyên điển hình gây các biểu hiện ngoài gan, trong đó tổn thương thận đóng vai trò quan trọng. HCV liên quan chặt chẽ với cryoglobulinemia hỗn hợp và viêm cầu thận màng tăng sinh thông qua cơ chế phức hợp miễn dịch [119]. Tổn thương thận ở bệnh nhân xơ gan do HCV có thể xuất hiện sớm và tiến triển nặng hơn khi chức năng gan suy giảm, phản ánh không chỉ hậu quả thứ phát của xơ gan mà còn bệnh thận nguyên phát liên quan virus [119].

Xơ gan do rượu liên quan đến tổn thương thận thông qua nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm độc tính trực tiếp của ethanol và các chất chuyển hóa, stress oxy hóa, phản ứng viêm mạn tính và rối loạn cân bằng nước–điện giải [99]. Ở bệnh nhân xơ gan do rượu, suy thận thường biểu hiện dưới dạng suy thận chức năng do rối loạn huyết động, đặc biệt trong bối cảnh nhiễm trùng hoặc xuất huyết tiêu hóa, đồng thời có thể kèm theo tổn thương cấu trúc thận thứ phát [99].

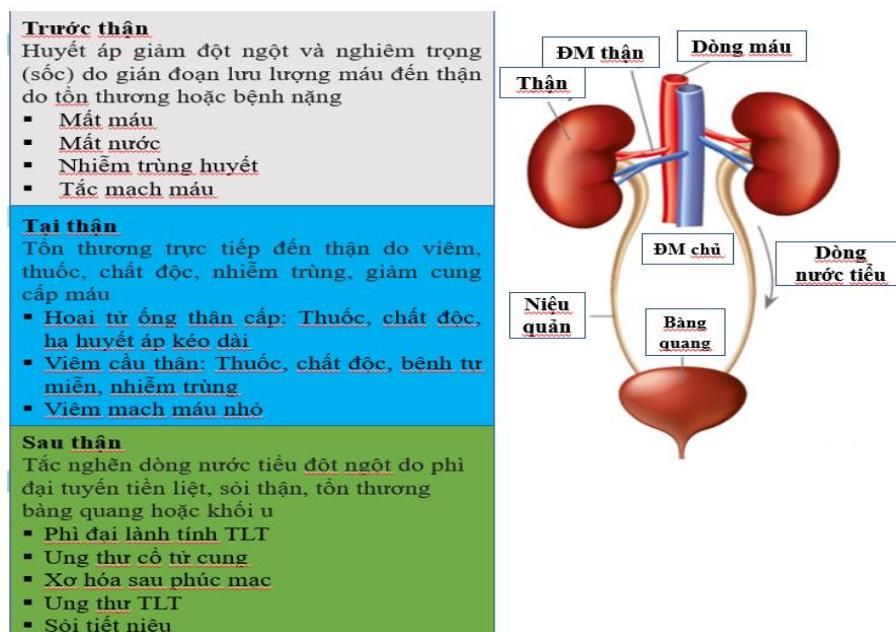
Tóm lại, tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan là kết quả của sự tương tác giữa tăng áp lực tĩnh mạch cửa, rối loạn huyết động, đáp ứng viêm và các cơ chế bệnh sinh đặc hiệu theo căn nguyên, diễn tiến từ giảm tưới máu thận chức năng đến tổn thương thận thực thể và có thể tiến triển thành hội chứng gan–thận nếu không được can thiệp kịp thời. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi sát các yếu tố nguy cơ và áp dụng các phương pháp đánh giá chức năng thận nhạy, toàn diện nhằm phát hiện sớm và cải thiện tiên lượng ở bệnh nhân xơ gan [47].

#### **1.2.4. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ của tổn thương thận cấp**

Tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan có cơ chế bệnh sinh phức tạp, thường liên quan đến tương tác giữa rối loạn huyết động hệ thống, viêm toàn thân và các yếu tố can thiệp điều trị. Về mặt phân loại, nguyên nhân TTTC được chia thành ba nhóm dựa trên vị trí tổn thương chức năng: Trước thận, tại thận và sau thận [4],[66],[96],[129].

**TTTC trước thận:** Là nguyên nhân phổ biến nhất, chiếm khoảng 2/3 số trường hợp TTTC ở bệnh nhân xơ gan. Cơ chế chính là giảm tưới máu thận, có thể hồi phục nếu được phát hiện sớm và điều trị kịp thời (bù dịch, ngưng thuốc lợi tiểu). Các yếu tố thường gặp gồm: Giảm thể tích máu hiệu dụng (do tiêu chảy, nôn ói, lợi tiểu quá mức, xuất huyết tiêu hóa), suy tim cung lượng thấp, dùng thuốc giãn mạch hoặc độc thận [66].

**TTTC tại thận:** Chiếm khoảng 1/3 trường hợp, thường liên quan đến tổn thương cấu trúc nhu mô thận. Nguyên nhân chủ yếu là hoại tử ống thận cấp (Acute Tubular Necrosis-ATN), bên cạnh các nguyên nhân ít gặp hơn như viêm thận kẽ cấp, viêm cầu thận cấp hoặc tổn thương mạch máu thận (tắc mạch, viêm mạch). ATN thường xảy ra thứ phát sau thiếu máu kéo dài hoặc độc tính từ thuốc, chất cản quang, hoặc nhiễm trùng huyết. Về mô bệnh học, ATN đặc trưng bởi tổn thương ống lượn gần - vùng dễ tổn thương nhất với thiếu oxy - với biểu hiện tế bào biểu mô bị chết, giãn lòng ống và cực đỉnh không bào hóa. ATN có thể khởi phát trên nền HRS tiến triển hoặc phối hợp với độc tính của thuốc [66].



**Hình 1.3.** Nguyên nhân của TTTC “*Nguồn Gupta K 2021*” [66].

**TTTC sau thận:** Ít gặp ở bệnh nhân xơ gan. Nguyên nhân chủ yếu là tắc nghẽn đường tiết niệu dưới hoặc trên (hẹp niệu đạo, sỏi niệu quản, u bàng quang). Cần được loại trừ bằng siêu âm hệ tiết niệu trong các trường hợp TTTC không rõ nguyên nhân [66].

Việc phân biệt ba nhóm nguyên nhân trên có ý nghĩa thiết yếu trong việc lựa chọn chiến lược điều trị. Tuy nhiên, trong thực hành, việc phân biệt giữa HRS-AKI và ATN thường khó khăn, đặc biệt khi có các yếu tố thúc đẩy như nhiễm trùng hoặc sử dụng thuốc độc thận đồng thời.

Theo Cartin-Ceba R [34], các yếu tố nguy cơ được chia thành hai nhóm: Có thể sửa đổi và không thể sửa đổi:

**Bảng 1.7.** Các yếu tố nguy cơ đối với tổn thương thận cấp

(Nguồn: Cartin-Ceba R) [34]

<b>Có thể sửa đổi</b>	<b>Không thể sửa đổi</b>
Thiếu máu/Truyền máu	Bệnh thận mạn tính
Tăng huyết áp	Bệnh gan mạn tính
Tăng cholesterol máu	Suy tim sung huyết
Hạ albumin máu	Đái tháo đường
Nhiễm trùng/Nhiễm trùng huyết	Lớn tuổi
Thở máy cơ học	Bệnh mạch máu ngoại vi
Thuốc gây độc cho thận	
Sử dụng thuốc vận mạch/thuốc tăng co bóp cơ	
Phẫu thuật rủi ro cao	
Phẫu thuật khẩn cấp	
Huyết động không ổn định	
Sử dụng bóng bơm trong động mạch chủ	
Thời gian sử dụng máy bơm nhân tạo tim phổi lâu hơn	

### 1.2.5. Đánh giá chức năng thận

Đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân xơ gan đóng vai trò thiết yếu trong chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng lâm sàng, đặc biệt trong bối cảnh nguy cơ cao phát triển hội chứng gan–thận và tổn thương thận cấp. Tuy nhiên, quá trình này gặp nhiều thách thức do ảnh hưởng của đặc điểm sinh lý và bệnh lý đặc trưng của bệnh nhân xơ gan [73],[89],[122],[152].

**Creatinin huyết thanh và các giới hạn:** Creatinin huyết thanh là chỉ dấu thường dùng nhất để ước lượng mức lọc cầu thận và là thành phần trong thang điểm MELD-công cụ chính trong đánh giá mức độ nặng của bệnh gan và chỉ định ghép gan. Tuy nhiên, ở bệnh nhân xơ gan, creatinin huyết thanh thường đánh giá quá cao GFR thực tế, do một số nguyên nhân sau: Giảm sản xuất creatinin do suy giảm chức năng gan, teo cơ và suy dinh dưỡng, trong tình trạng quá tải dịch, sự gia tăng creatinin huyết thanh có thể bị trì hoãn trong nhiều giờ đến vài ngày, mặc dù GFR đã giảm rõ rệt [49],[63].

**Các phương pháp thanh thải ngoại sinh:** Các kỹ thuật sử dụng chất đánh dấu ngoại sinh như inulin và iothalamate giúp đo GFR chính xác hơn, tuy nhiên lại không được ứng dụng rộng rãi do: Khó tiếp cận trong thực hành lâm sàng thường quy, bị ảnh hưởng bởi thay đổi thể tích phân bố trong cơ thể, đặc biệt là khi có bàng bụng và tăng thể tích ngoại bào[73].

**Đo độ thanh thải creatinin bằng nước tiểu:** Mặc dù là phương pháp cổ điển, việc thu nước tiểu 24 giờ để đo độ thanh thải creatinin dễ bị sai số do thất thoát hoặc thu sai thời gian. Hơn nữa, khi GFR giảm, sự tăng bài tiết creatinin tại ống thận có thể dẫn đến đánh giá quá cao chức năng lọc[89].

**Phương trình eGFR và những điều cần lưu ý:** Các công thức ước tính GFR (eGFR) dựa trên creatinin, cystatin C hoặc phối hợp cả hai ngày càng phổ biến do thuận tiện. Tuy nhiên, ở bệnh nhân xơ gan: eGFR thường đánh giá cao hơn thực tế từ 10–20 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, sai số lớn hơn khi GFR<40

mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> hoặc có báng, ảnh hưởng đến quyết định ghép gan–thận đồng thời. Gần đây, yếu tố chủng tộc đã được loại bỏ khỏi phương trình eGFR nhằm giảm bất bình đẳng trong chăm sóc, song hiệu lực lâm sàng trong nhóm bệnh nhân ghép gan vẫn đang được nghiên cứu [49],[81],[122].

**Dấu ấn sinh học mới trong đánh giá TTTC:** Các dấu ấn sinh học mới đóng vai trò hỗ trợ đánh giá chức năng thận chính xác và sớm hơn ở bệnh nhân xơ gan [20],[93],[94],[135].

**Cystatin C:** Không chịu ảnh hưởng bởi tuổi, khối cơ, viêm hoặc tăng bilirubin. Là yếu tố tiên lượng độc lập cho AKI và tử vong.

**NGAL:** Tăng sớm (sau 2 giờ tổn thương thận). Cao nhất ở ATN, thấp hơn ở HRS; tuy có sự chồng lấp giá trị, NGAL vẫn là yếu tố tiên lượng tử vong hữu ích.

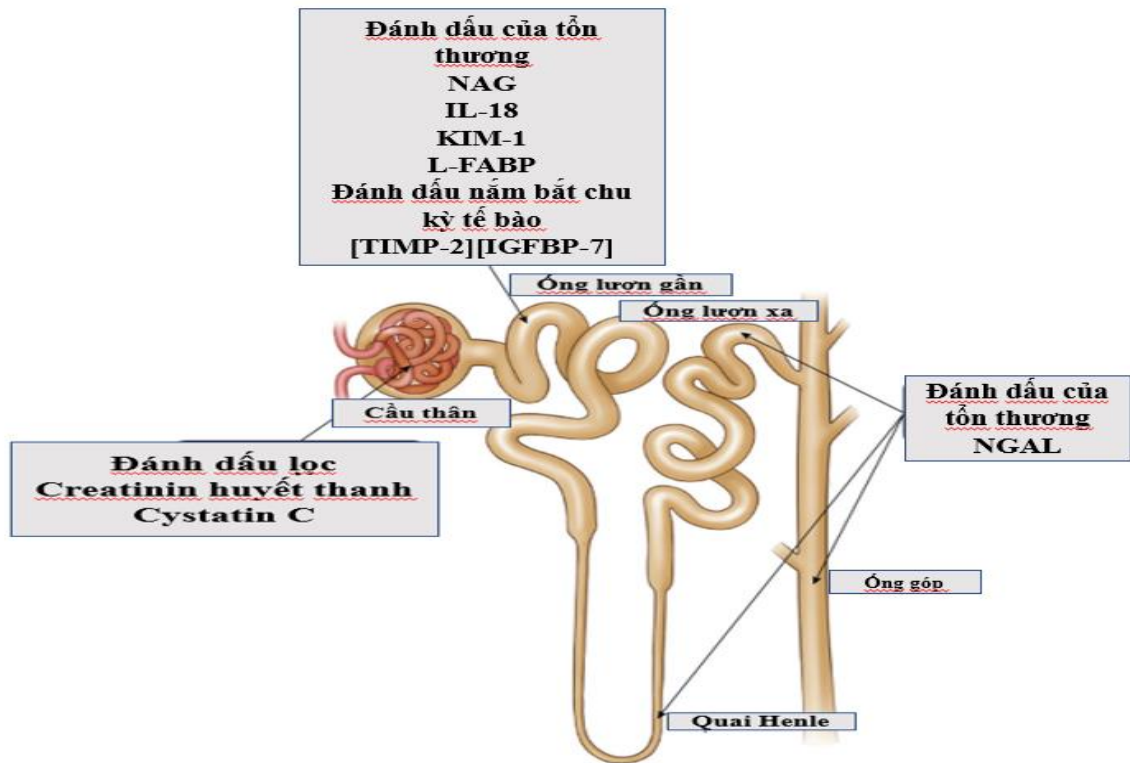
**IL-18:** Cytokine viêm từ ống lượn gần, tăng trong thiếu máu cục bộ, không tăng trong nhiễm trùng tiết niệu hay độc thận.

**KIM-1:** Tăng trong ATN, có độ chồng lấp với HRS, nhưng hỗ trợ tốt trong phân biệt tổn thương ống thận.

**L-FABP:** Protein nội sinh tại ống thận gần, tăng trong nhiễm trùng huyết và một số bệnh thận mạn. Có tiềm năng ứng dụng trong cả AKI và bệnh gan mạn.

**IGFBP-7 và TIMP-2:** Dấu ấn mới trong hồi sức tích cực, song chưa đủ bằng chứng lâm sàng để khuyến cáo sử dụng thường quy.

Các dấu ấn này không chỉ giúp phát hiện sớm tổn thương thận mà còn hỗ trợ phân loại mức độ tổn thương, tiên lượng và theo dõi đáp ứng điều trị. Tuy nhiên, chi phí cao và thiếu ngưỡng phân biệt rõ ràng giữa các dạng AKI hiện vẫn là rào cản trong ứng dụng lâm sàng thường quy.



**Hình 1.4.** Tổng quan về các dấu ấn sinh học thận (Nguồn Lee, 2022) [89]

### 1.2.6. Tiên lượng của tổn thương thận cấp trong xơ gan

Tổn thương thận cấp là một trong những biến chứng nghiêm trọng và có tiên lượng xấu nhất ở bệnh nhân xơ gan. Tình trạng này không chỉ làm gia tăng tỷ lệ tử vong nội viện mà còn ảnh hưởng đến kết cục sống còn sau xuất viện. Tiên lượng của TTTC trong xơ gan phụ thuộc vào nhiều yếu tố: Nguyên nhân và mức độ tổn thương thận, khả năng hồi phục chức năng thận, tình trạng suy đa cơ quan, đáp ứng điều trị và đặc điểm sinh lý–bệnh lý nền của từng bệnh nhân [41],[51],[79],[82].

TTTC càng nặng thì tiên lượng càng xấu. Jenq và cộng sự báo cáo tỷ lệ tử vong tăng từ 32,1% (không TTTC) đến 94,8% (Có TTTC) [74]. Wong F và cộng sự cho thấy tử vong 30 ngày ở nhóm không hồi phục chức năng thận là 80%, so với 15% ở nhóm hồi phục [157]. Huelin và cộng sự ghi nhận tỷ lệ sống 90 ngày giảm từ 89% (không TTTC) xuống còn 43% ở giai đoạn 3 của TTTC theo phân loại ICA [72].

Mặc dù nhiều nghiên cứu tập trung vào tử vong nội viện, dữ liệu dài hạn cũng cho thấy tiên lượng xấu sau xuất viện. Trong nghiên cứu của Mindikoglu, tỷ lệ tử vong sau xuất viện là 32% trong 90 ngày và 48% sau 1 năm; cao hơn ở nhóm có CKD nền [106]. Dữ liệu toàn quốc Hoa Kỳ cũng cho thấy TTTC làm tăng nguy cơ tử vong gấp 8 lần và kéo dài thời gian nằm viện [101].

Một số thể lâm sàng như HRS-AKI và hoại tử ống thận cấp có tỷ lệ tử vong cao nhất. Thời gian sống trung bình của bệnh nhân HRS-AKI chỉ khoảng 1 tháng [128]. Fagundes và Piano đều ghi nhận tiên lượng rất xấu ở bệnh nhân HRS-AKI hoặc TTTC kèm nhiễm trùng [54],[128].

Ngoài ra, TTTC mắc phải trong cộng đồng có tỷ lệ tiến triển CKD và tử vong cao hơn so với mắc phải trong bệnh viện, do chẩn đoán và điều trị thường bị trì hoãn [126]. Phân tích gộp từ 30 nghiên cứu (Tariq và cộng sự) cho thấy TTTC làm tăng tử vong nội viện gấp 6 lần. Các yếu tố tiên lượng xấu bao gồm: MELD cao, Child-Pugh C, bàng lượng nhiều, nhiễm trùng huyết (có hoặc không có sốc), và không hồi phục chức năng thận sau điều trị [147].

Kết luận: TTTC là yếu tố tiên lượng độc lập có ảnh hưởng lớn đến tử vong ở bệnh nhân xơ gan, đặc biệt ở các thể nặng như HRS-AKI và hoại tử ống thận cấp, nhu cầu về những chỉ dấu sinh học giúp đánh giá chính xác chức năng thận, phát hiện sớm tổn thương và phân tầng nguy cơ tử vong ngày càng trở nên cấp thiết. Trong bối cảnh đó, cystatin C huyết thanh đã được quan tâm như một dấu ấn sinh học tiềm năng, có thể khắc phục nhiều hạn chế của creatinin huyết thanh truyền thống trong đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân xơ gan, từ đó phát hiện và điều trị kịp thời có thể cải thiện đáng kể kết cục lâm sàng[102],[107],[126].

### 1.3. TỔNG QUAN VỀ CYSTATIN C HUYẾT THANH

#### 1.3.1. Lịch sử, cấu trúc và chức năng sinh học của cystatin C

Cystatin C (cys C) là một protein ức chế protease mạnh, có vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh các hoạt động protease cysteine như cathepsins. Lịch sử của cystatin C bắt đầu vào năm 1961 khi Jørgen Clausen mô tả sự xuất hiện của một loại protein đặc hiệu dịch não tủy (CSF-cerebrospinal Fluid), mà ông gọi là  $\gamma$ -CSF. Đến năm 1981, Grubb và Lofberg đã xác định trình tự axit amin đầy đủ của cystatin C ở người. Protein này không chỉ xuất hiện trong dịch não tủy, mà còn được tìm thấy trong nước tiểu, huyết tương, dịch báng và dịch màng phổi, cho thấy sự phân bố rộng rãi của cystatin C trong cơ thể [49],[117].

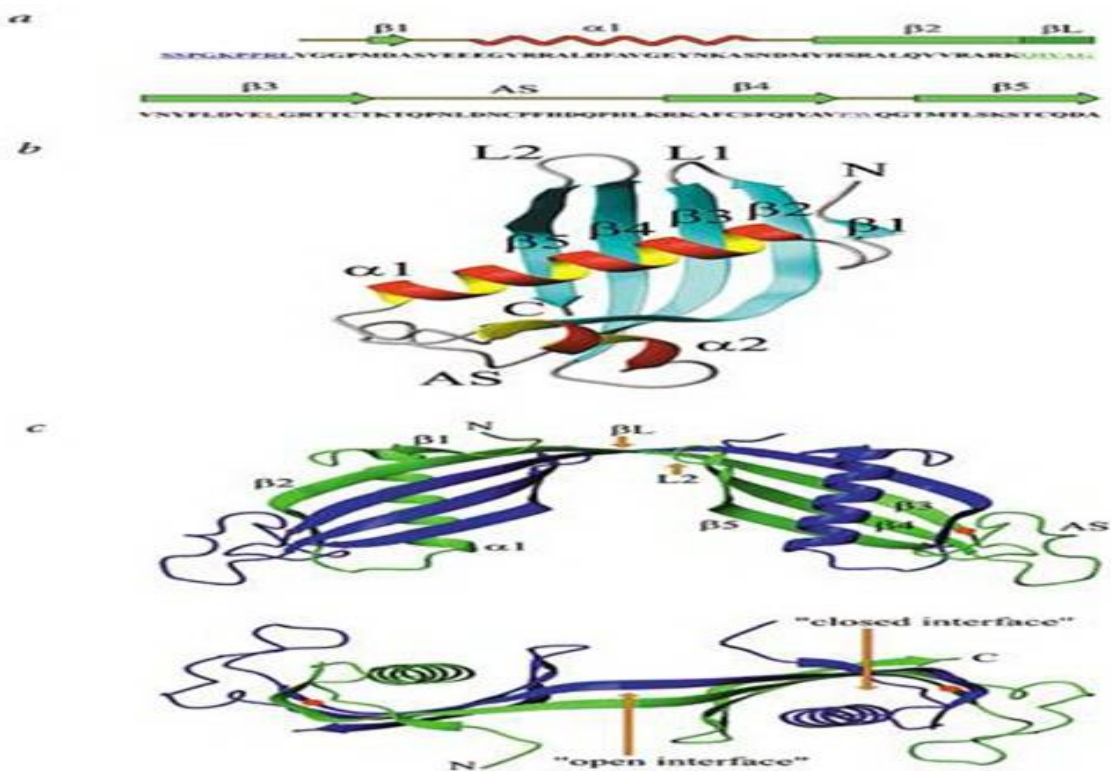
Thuật ngữ "cystatin" lần đầu tiên được Barrett sử dụng năm 1981 để mô tả một protein có khả năng ức chế các enzyme cysteine protease trong lysosome. Kể từ đó, nhiều protein có hoạt tính tương tự đã được phát hiện và xếp vào họ cystatin [117].

Cystatin là nhóm protein có cấu trúc bậc ba đặc trưng, có khả năng gắn kết chặt chẽ nhưng thuận nghịch với vị trí hoạt động của các cysteine protease (cathepsin), qua đó ức chế hoạt tính của chúng. Những chất ức chế cạnh tranh này có vai trò thiết yếu trong kiểm soát hoạt động của protease, điều hòa miễn dịch, chống vi-rút – vi khuẩn, và tham gia phản ứng tổn thương não. Sự mất cân bằng giữa cystatin và hoạt tính protease có thể là nguyên nhân của nhiều bệnh lý. Mặc dù có sự khác biệt về tính chất sinh hóa và đặc hiệu enzyme, các cystatin đều chứa một miền cystatin điển hình với khoảng 100 acid amin và các cầu disulfide ổn định. Dựa trên cấu trúc, cystatin được chia thành ba nhóm: stefin, cystatin hoạt động, và kininogen [117].

Cystatin C (cys C), còn gọi là cystatin 3, được tổng hợp liên tục bởi tất cả các tế bào có nhân, hiện diện rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể người. Cấu trúc gồm 120 acid amin và hai cầu disulfide. pI sinh lý của cys C là khoảng 9,3

– do đó mang điện tích dương trong môi trường cơ thể. Một phát hiện đáng chú ý trong các nghiên cứu gần đây là sự hiện diện của một dạng isoform khác của cys C có pI khoảng 7,8 được phát hiện ở bệnh nhân mắc bệnh thận [117].

Cys C có chức năng bảo vệ chính chống lại nhóm enzyme peptidase cysteine, đặc biệt là cathepsin. Cathepsin là nhóm enzyme tham gia nhiều quá trình sinh lý và bệnh lý như trình diện kháng nguyên, viêm và ung thư. Cys C là chất ức chế mạnh nhất của các cathepsin B, H, L và S.



**Hình 1.5.** Cấu trúc phân tử cystatin C lần lượt bậc 1, 2, 3, 4

(Nguồn Onopiuk A) [117].

Nhờ có trọng lượng phân tử nhỏ và điện tích dương ở pH sinh lý, cystatin C dễ dàng được lọc tự do qua cầu thận. Sau đó, nó được tái hấp thu gần như hoàn toàn tại tế bào ống lượn gần, nơi diễn ra quá trình phân giải bằng hệ enzym lysosome. Chính vì vậy, nồng độ cystatin C trong nước tiểu ở người khỏe mạnh thường rất thấp (0,03–0,3 mg/L). Với đặc điểm ổn định, không chịu ảnh hưởng bởi yếu tố nhân trắc như tuổi, giới hay khối lượng cơ, cùng với tính chất chuyển

hóa rõ ràng tại thận, cystatin C được xem là chất chỉ điểm nội sinh lý tưởng để ước tính mức lọc cầu thận (GFR) trong lâm sàng [117].

Nhờ vai trò điều hòa phân hủy protein ngoài tế bào, nồng độ cys C trong dịch cơ thể hoặc mô tăng có thể là dấu hiệu của bệnh lý. Mặc dù cys C có thể tham gia vào phản ứng tổn thương thần kinh trung ương, vai trò chính xác vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, nó được tổng hợp bởi tế bào thần kinh đệm để đáp ứng với sự lắng đọng amyloid, gợi ý vai trò trong sinh bệnh học của bệnh Alzheimer.

Trong dịch não tủy, giảm cys C dẫn đến không ức chế đủ cathepsin B, gây ra mất bao myelin lan tỏa, góp phần vào các bệnh lý như đa xơ cứng, bệnh tự miễn và các rối loạn tâm thần[48], [117].

### **1.3.2. Chuyển hóa và nồng độ cystatin C trong các dịch cơ thể**

Cystatin C (cys C) là một protein ức chế protease nhóm cysteine, có mặt phổ biến trong tất cả các dịch ngoại bào của cơ thể người và được xem là dạng đại diện chủ yếu trong họ cystatin. Do đặc điểm sinh hóa đặc trưng như tích điện dương ở pH sinh lý và khối lượng phân tử thấp (13,3 kDa), cys C dễ dàng được lọc tự do qua cầu thận. Sau khi đi qua màng lọc cầu thận, cys C không được bài tiết vào nước tiểu mà gần như toàn bộ được tái hấp thu bởi các tế bào viền bàn chải của ống lượn gần tại nephron. Tại đây, cys C được đưa vào lysosome và trải qua quá trình phân giải gần như hoàn toàn thành các acid amin tự do (>99%), các acid amin này sau đó quay trở lại tuần hoàn. Chỉ một lượng rất nhỏ cys C thoát khỏi quá trình này và được tìm thấy trong nước tiểu, với nồng độ dao động trong khoảng từ 0,03 đến 0,29  $\mu\text{g/mL}$  [31],[49], [132].

Ngược lại, cys C có thể được phát hiện với nồng độ cao hơn đáng kể trong huyết tương, dao động từ 0,57 đến 1,79  $\mu\text{g/mL}$ . Đây là một trong những lý do khiến cys C được xem là một chỉ dấu đáng tin cậy để đánh giá mức lọc cầu thận

(GFR), đặc biệt trong các trường hợp mà creatinin huyết thanh bị ảnh hưởng bởi khối lượng cơ, chế độ ăn hoặc các yếu tố ngoài thận [49],[117],[132].

Một số dịch cơ thể khác cũng chứa cys C với nồng độ khác nhau, được tổng hợp trong bảng dưới đây:

**Bảng 1.8.** Nồng độ Cystatin C trong dịch cơ thể người trưởng thành  
(Nguồn Onopiuk A) [117].

<b>Dịch cơ thể</b>	<b>Nồng độ trung bình (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Khoảng tham chiếu (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>
Tinh dịch	51,0	41,2–61,8
Dịch não tủy	5,80	3,20–12,5
Sữa	3,4	2,20–3,90
Nước mắt	2,40	1,30–7,40
Nước bọt	1,80	0,26–4,80
Nước ối	1,00	0,80–1,40
Huyết tương	0,96	0,57–1,79
Nước tiểu	0,10	0,03–0,29

Đáng chú ý, nồng độ cys C trong huyết thanh, nước tiểu và các dịch cơ thể khác không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác, giới tính hoặc khối lượng cơ thể, điều này làm tăng giá trị lâm sàng của cys C trong việc đánh giá chức năng thận và theo dõi tiến triển bệnh lý. Tuy nhiên, nồng độ cys C có thể thay đổi trong một số tình trạng bệnh lý. Tăng nồng độ cys C đã được ghi nhận trong các trường hợp như: Bệnh thận mạn và cấp tính, nhiễm HIV, hen phế quản, cường giáp, điều trị bằng corticosteroid. Ngược lại, giảm nồng độ cys C được phát hiện trong các tình trạng như: Một số loại ung thư; phình động mạch chủ bụng, các bệnh thần kinh viêm, bao gồm đa xơ cứng (MS) và bệnh Alzheimer, suy giáp, điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch cyclosporine [31],[48],[117].

Sự biến động của cys C trong các bệnh lý kể trên cho thấy đây không chỉ là một chất chỉ điểm chức năng thận mà còn tiềm năng đóng vai trò như một marker sinh học đa hệ thống trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng.

### **1.3.3. Các phương pháp định lượng và hiệu suất lâm sàng của cystatin C**

Cystatin C là một protein có trọng lượng phân tử thấp (~13,3 kDa), được tiết liên tục từ mọi tế bào có nhân, lọc tự do qua cầu thận và gần như được tái hấp thu hoàn toàn tại ống lượn gần. Nhờ đặc tính sinh học ổn định, ít chịu ảnh hưởng bởi khối lượng cơ, giới tính, tuổi tác hay chế độ dinh dưỡng, cys C trở thành một chỉ dấu sinh học ưu việt trong đánh giá mức lọc cầu thận (GFR), đặc biệt trong các bệnh cảnh có biến thiên sinh lý cao như xơ gan, suy mòn hoặc người cao tuổi [31],[48],[117].

Từ cuối thập niên 1970, nhiều kỹ thuật định lượng cys C đã được phát triển, với mục tiêu tăng cường độ nhạy, độ đặc hiệu và khả năng tự động hóa trong xét nghiệm lâm sàng. Phương pháp đầu tiên là khuếch tán miễn dịch xuyên tâm, do Lofberg và Grubb đề xuất năm 1979, tuy nhiên phương pháp này mất thời gian và độ nhạy kém. Ngày nay, các kỹ thuật chính bao gồm:

- PENIA (Particle-Enhanced Nephelometric Immunoassay): Định lượng cys C dựa trên tán xạ ánh sáng do phức hợp miễn dịch giữa cys C và kháng thể phủ vi cầu latex. Đây là kỹ thuật có độ nhạy rất cao, cho kết quả nhanh và phù hợp với hệ thống tự động hóa.

- PETIA (Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay): Đo mức giảm ánh sáng truyền qua do hiện tượng đục quang học khi hình thành phức hợp miễn dịch. PETIA cho kết quả nhanh, tích hợp tốt với máy phân tích sinh hóa, nhưng vẫn bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố gây nhiễu như lipid máu hay huyết tán.

- ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay): Áp dụng phổ biến trong nghiên cứu, có độ nhạy và đặc hiệu cao nhưng thời gian thực hiện dài và không phù hợp cho xét nghiệm thường quy.

Bên cạnh sự tiến bộ về kỹ thuật, hiệu suất lâm sàng của cystatin C trong đánh giá chức năng thận cũng được chứng minh rõ rệt qua nhiều nghiên cứu. Một phân tích tổng hợp của Dharnidharka V.R gồm 46 nghiên cứu trên 3.703 bệnh nhân cho thấy hệ số tương quan giữa cys C và GFR đo trực tiếp là  $r = 0,816$ , vượt trội so với creatinin ( $r = 0,742$ ). Trong các phân tích ROC, diện tích dưới đường cong (AUC) của cys C đạt 0,926 (KTC 95%: 0,892–0,960), cao hơn so với creatinin (0,837), cho thấy độ chính xác vượt trội trong phát hiện suy giảm GFR [46].

Nghiên cứu của Murty M.S.N và cộng sự trên 130 bệnh nhân suy thận ghi nhận cys C có hệ số hồi quy âm lớn hơn creatinin ( $-0,00673$  so với  $-0,00213$ ), phản ánh độ nhạy cao hơn với mức độ suy giảm chức năng thận [109]. Ngoài ra, cys C còn được chứng minh là yếu tố tiên lượng độc lập đối với tử vong trong nhiều bệnh cảnh như TTTC, hội chứng gan–thận hay xơ gan mất bù, đặc biệt khi kết hợp trong các mô hình đa biến hiệu chỉnh theo chỉ số Child–Pugh hoặc MELD [109].

Gần đây, cys C cũng được tích hợp vào các phương trình tính eGFR mới như CKD-EPI 2021 không sử dụng yếu tố chủng tộc, góp phần nâng cao độ chính xác và công bằng trong chăm sóc thận, đặc biệt ở bệnh nhân ghép gan–thận [73].

Tóm lại, cystatin C là một chỉ dấu có độ chính xác cao, ổn định và giàu tiềm năng ứng dụng trong thực hành lâm sàng, từ sàng lọc rối loạn chức năng thận đến theo dõi tiến triển và tiên lượng dài hạn.

### **1.3.4. Vai trò của cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù**

#### ***1.3.4.1. Cystatin C trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và hội chứng gan thận***

TTTC là biến chứng thường gặp và có ý nghĩa tiên lượng quan trọng ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Tuy nhiên, việc phát hiện sớm TTTC gặp nhiều khó

khăn do hạn chế của chỉ số creatinin huyết thanh, vốn chịu ảnh hưởng bởi khối cơ, tuổi, giới và tình trạng dinh dưỡng – các yếu tố thường thay đổi ở bệnh nhân xơ gan. Trong bối cảnh đó, cystatin C được xem là dấu ấn sinh học thay thế đầy triển vọng nhờ đặc tính ổn định, không phụ thuộc vào khối cơ và phản ánh chính xác mức lọc cầu thận (GFR) ở giai đoạn sớm.

Một phân tích tổng hợp quy mô lớn do Zhang Z (2011) thực hiện, bao gồm 3.336 bệnh nhân từ 19 nghiên cứu đa quốc gia, đã chứng minh giá trị chẩn đoán vượt trội của cys C đối với TTTC, với diện tích dưới đường cong ROC (AUROC) đạt 0,96 (KTC 95%: 0,95–0,97), độ nhạy 84% và độ đặc hiệu 82%. Hiệu quả này đặc biệt nổi bật khi cys C được đo trong vòng 24 giờ đầu sau nhập viện hoặc sau tổn thương thận, cho thấy đây là một chỉ dấu sinh học sớm, giúp phát hiện TTTC ngay cả trước khi creatinin tăng [164].

Các nghiên cứu độc lập khác tiếp tục củng cố giá trị này. Lei và cộng sự nhận thấy nồng độ cys C ở nhóm TTTC là  $2,4 \pm 1,0$  mg/L, cao hơn đáng kể so với nhóm không TTTC ( $0,8 \pm 0,1$  mg/L) và nhóm chứng ( $0,7 \pm 0,1$  mg/L) [91]. Chung MY và cộng sự ghi nhận AUROC 0,809 (KTC 95%: 0,671–0,947), với NPV đạt 92,7% – đặc biệt có ý nghĩa trong sàng lọc loại trừ tổn thương thận [38].

Đối với hội chứng gan thận-một thể đặc biệt của TTTC có tiên lượng xấu – cys C cũng thể hiện khả năng phát hiện vượt trội. Nghiên cứu của Goma và cộng sự ghi nhận nồng độ cys C trung bình ở nhóm HRS là  $2,62 \pm 0,45$  mg/L, cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ( $0,74 \pm 0,08$  mg/L) và nhóm xơ gan không TTTC ( $0,93 \pm 0,10$  mg/L) [61]. Tương tự, Markwardt và cộng sự trong nghiên cứu CANONIC trên 429 bệnh nhân xác nhận cys C tăng cao ở nhóm mắc HRS, phản ánh tình trạng suy thận chức năng nặng trong bối cảnh xơ gan mất bù [102]. Sharawey và cộng sự xác định ngưỡng chẩn đoán tối ưu của cys C là 1,8 mg/L (AUROC 0,86; độ nhạy 88,8%; độ đặc hiệu 67,6%) [141].

#### ***1.3.4.2. Cystatin C trong tiên lượng tử vong và biến chứng***

Không chỉ dừng lại ở khả năng phát hiện tổn thương thận sớm, cystatin C còn chứng minh vai trò tiên lượng mạnh mẽ đối với tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Tăng cys C phản ánh mức lọc cầu thận suy giảm thực sự – một trong các yếu tố tiên lượng tử vong quan trọng nhất ở bệnh nhân này. Đồng thời, cys C còn được ghi nhận liên quan đến các phản ứng viêm hệ thống và mức độ xơ hóa gan – hai yếu tố góp phần làm nặng diễn tiến bệnh lý [14],[154].

Một phân tích tổng hợp của Wang X và cộng sự trên 12 nghiên cứu với 1.983 bệnh nhân xơ gan cho thấy: Nồng độ cys C cao liên quan đến nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân tăng gấp 3,59 lần (KTC 95%: 2,39–5,39), bất kể các yếu tố lâm sàng đi kèm [154]. Tại Việt Nam, dữ liệu vẫn còn hạn chế, nhưng các báo cáo từ các nước châu Á với mô hình bệnh lý tương tự cũng cho thấy xu hướng nhất quán.

Aumpan và cộng sự (2020) ghi nhận mức cys C  $\geq 1,25$  mg/L có liên quan đáng kể với tử vong 90 ngày, với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 75% [25]. Trong nghiên cứu trên bệnh nhân xơ gan cao tuổi có creatinin bình thường, Zaki và cộng sự cho thấy cys C  $>1$  mg/L là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến tử vong sau 1 năm [160]. MELD-Cystatin – một chỉ số tích hợp thay thế creatinin trong công thức MELD – cũng cho kết quả dự đoán tốt hơn so với MELD gốc trong một số nghiên cứu tiên cứu [160].

#### ***1.3.4.3. So sánh giá trị tiên lượng của cystatin C so với creatinin***

Một trong những ưu điểm nổi bật của cystatin C là khả năng phát hiện sớm hơn và phản ánh trung thực hơn tình trạng suy giảm GFR so với creatinin, đặc biệt ở những bệnh nhân có creatinin huyết thanh vẫn nằm trong giới hạn bình thường. Kwon và cộng sự (2021) nghiên cứu 274 bệnh nhân ICU, phát hiện rằng bệnh nhân chỉ tăng cys C nhưng không đủ tiêu chuẩn TTTC theo creatinin có tỷ lệ tử vong tương đương nhóm TTTC giai đoạn 1 (33% vs 28,6%) [86].

Wu JP và cộng sự nhận thấy ở bệnh nhân xơ gan do HBV, cys C có AUC là 0,823 – vượt trội so với điểm MELD (AUC 0,793), đặc biệt trong nhóm có creatinin bình thường ( $<97 \mu\text{mol/L}$ ), chỉ có cystatin C là yếu tố tiên lượng độc lập [158]. Trong khi đó, Suksamai cũng khẳng định rằng trong mô hình hồi quy Cox đa biến, chỉ số cys C là yếu tố độc lập dự đoán tử vong sau 90 ngày (HR = 2,042; KTC 95%: 1,01–4,14;  $p = 0,048$ ), còn creatinin thì không [145].

#### **1.4. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐỀ TÀI**

Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước đã được thực hiện nhằm làm rõ vai trò của cystatin C trong đánh giá chức năng thận, phát hiện sớm tổn thương thận cấp (TTTC) và tiên lượng diễn tiến lâm sàng ở bệnh nhân mắc các bệnh lý gan mạn tính, đặc biệt là xơ gan mất bù. Dưới đây là tổng hợp các nghiên cứu được phân loại theo hai nhóm chính: (1) các nghiên cứu đánh giá TTTC ở bệnh nhân xơ gan và (2) các nghiên cứu tập trung vào vai trò lâm sàng của cystatin C.

##### **1.4.1. Nghiên cứu về TTTC ở bệnh nhân xơ gan**

Năm 2017, Võ Thị Mỹ Dung đã tiến hành nghiên cứu trên 617 bệnh nhân xơ gan mất bù tại Bệnh viện Chợ Rẫy nhằm đánh giá tỷ lệ tổn thương thận cấp (TTTC) và tiên lượng tử vong. Kết quả cho thấy TTTC là yếu tố tiên lượng xấu, liên quan chặt chẽ đến tăng nguy cơ tử vong ngắn và dài hạn. Tỷ lệ tử vong sau 30 ngày ở nhóm có TTTC là 45,8%, cao hơn rõ rệt so với nhóm không TTTC (14,2%) và toàn bộ quần thể nghiên cứu (20,3%). Nghiên cứu nhấn mạnh vai trò của phát hiện sớm TTTC trong quản lý bệnh nhân xơ gan [2].

Năm 2020, Phạm Thị Quế nghiên cứu 176 bệnh nhân xơ gan tại hai bệnh viện lớn tại Hà Nội, xác định tỷ lệ TTTC là 22,2%, trong đó giai đoạn 3 chiếm tỷ lệ cao nhất (46,2%). Các yếu tố nguy cơ chính bao gồm: Sử dụng lợi tiểu (RR=5,3), nhiễm trùng (RR=2,1) và Child-Pugh C (RR=2,6). Nghiên cứu này

cung cấp bằng chứng rõ ràng về ảnh hưởng của các yếu tố nội và ngoại thận đến nguy cơ phát triển TTTC [8].

#### **1.4.2. Nghiên cứu về cystatin C trong đánh giá chức năng thận và tiên lượng TTTC**

##### ***1.4.2.1. Các nghiên cứu ngoài nước***

Các nghiên cứu quốc tế đã tập trung sâu vào ứng dụng cystatin C trong lâm sàng, từ đánh giá GFR đến tiên lượng biến chứng thận ở bệnh nhân xơ gan.

Năm 2011, tại Nhật Bản, Mulya D.P và cộng sự đã nghiên cứu 48 bệnh nhân xơ gan nhằm đánh giá mối liên hệ giữa điểm Child-Pugh và nồng độ cystatin C huyết thanh. Kết quả cho thấy cystatin C tăng dần theo mức độ nặng của xơ gan, phản ánh suy giảm chức năng thận song song với tiến triển bệnh. Nghiên cứu kết luận rằng cystatin C là chỉ dấu đánh giá chức năng thận ưu việt hơn creatinin, đặc biệt trong bối cảnh khối lượng cơ giảm khiến creatinin trở nên kém chính xác [107].

Năm 2015, tại Ai Cập, Omar M và cộng sự đã nghiên cứu 70 bệnh nhân XG nhằm đánh giá giá trị chẩn đoán sớm suy thận của cystatin C huyết thanh cho thấy cystatin C và các công thức ước tính GFR liên quan có độ nhạy và độ chính xác cao trong phát hiện rối loạn chức năng thận, đặc biệt ở giai đoạn sớm khi creatinin huyết thanh còn trong giới hạn bình thường. Nghiên cứu khẳng định vai trò của cystatin C như một chỉ dấu ưu việt trong chẩn đoán sớm suy thận, góp phần cải thiện tiên lượng và kết cục lâm sàng ở bệnh nhân XG [116].

Năm 2017, tại Trung Quốc, Wang D và cộng sự đã nghiên cứu 465 bệnh nhân xơ gan nhằm đánh giá hiệu quả của cystatin C huyết thanh trong phát hiện suy thận thứ phát. Kết quả cho thấy cystatin C và eGFR dựa trên cystatin C có độ chính xác vượt trội so với creatinin trong phát hiện rối loạn chức năng thận, đặc biệt ở bệnh nhân có khối lượng cơ thấp – tình trạng thường gặp ở xơ gan mất bù. Nghiên cứu khẳng định cystatin C là chỉ dấu nhạy và đáng tin cậy trong

chẩn đoán sớm suy thận ở bệnh nhân xơ gan, góp phần nâng cao hiệu quả tầm soát và điều trị [152].

Năm 2019, tại Trung Quốc, Wu JP và cộng sự đã nghiên cứu 75 bệnh nhân xơ gan mất bù do viêm gan B nhằm đánh giá giá trị tiên lượng của cystatin C huyết thanh. Kết quả cho thấy nồng độ cystatin C tương quan chặt với điểm MELD ( $r = 0,490$ ) và creatinin huyết thanh ( $r = 0,437$ ), nhưng không tương quan với điểm Child-Pugh. Cystatin C tăng cao có liên quan rõ rệt đến tỷ lệ tử vong sau 90 ngày. Với ngưỡng 1,35 mg/L, cystatin C dự đoán tử vong 90 ngày với độ nhạy 68%, độ đặc hiệu 84%, AUC đạt 0,823. Nghiên cứu khẳng định vai trò vượt trội của cystatin C trong phân tầng nguy cơ và tiên lượng sớm ở bệnh nhân xơ gan mất bù do HBV [158].

Năm 2020, tại Argentina, Liu Q và cộng sự đã nghiên cứu 246 bệnh nhân xơ gan mất bù nhằm xác định các yếu tố dự báo sớm hội chứng gan thận (HRS). Kết quả cho thấy cystatin C và creatinin huyết thanh đều là yếu tố nguy cơ độc lập đối với HRS, nhưng cystatin C có độ chính xác vượt trội trong dự báo lâm sàng sớm so với creatinin và BUN. Nghiên cứu khẳng định cystatin C là chỉ dấu sinh học giá trị, hỗ trợ phát hiện sớm HRS, từ đó giúp can thiệp kịp thời, giảm biến chứng và tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù [96].

Năm 2021, tại Thái Lan, Suksamai A và cộng sự đã nghiên cứu 225 bệnh nhân xơ gan mất bù nhập viện nhằm đánh giá vai trò tiên lượng của cystatin C huyết thanh đối với tử vong trong 90 ngày. Kết quả cho thấy cystatin C là yếu tố dự báo độc lập, với HR = 2,042 (KTC 95%: 1,01–4,14), vượt trội so với creatinin huyết thanh. Với ngưỡng 1,45 mg/L, cystatin C dự đoán tử vong 90 ngày với AUC = 0,671, độ nhạy 70,4%, độ đặc hiệu 68,4%. Ngoài ra, cystatin C còn cho thấy giá trị tiên lượng cao hơn thang điểm MELD. Nghiên cứu khẳng định vai trò ưu việt của cystatin C trong đánh giá nguy cơ và hỗ trợ quyết định điều trị sớm ở bệnh nhân xơ gan biến chứng [145].

Năm 2021, tại Thái Lan, Aumpan N và cộng sự đã nghiên cứu 137 bệnh nhân xơ gan mất bù nhằm đánh giá vai trò tiên lượng của cystatin C huyết thanh. Kết quả cho thấy nồng độ cystatin C cao hơn rõ rệt ở nhóm tử vong sau 90 ngày ( $1,61 \pm 0,53$  mg/dL so với  $1,08 \pm 0,28$  mg/dL;  $p = 0,013$ ). Với ngưỡng  $\geq 1,25$  mg/L, cystatin C dự đoán tổn thương thận cấp với  $AUC = 0,79$  và dự đoán tử vong 90 ngày với  $AUC = 0,85$ ;  $OR = 12$  (KTC 95%: 2,14–67,24;  $p = 0,005$ ). Nghiên cứu nhấn mạnh cystatin C là chỉ dấu có giá trị trong dự báo sớm cả tổn thương thận cấp và tử vong ngắn hạn ở bệnh nhân xơ gan mất bù nhập viện [25].

Năm 2021, tại Ấn Độ, Jha P và cộng sự đã nghiên cứu 47 bệnh nhân suy gan cấp trên nền mạn tính (ACLF) với nồng độ creatinin huyết thanh bình thường nhằm đánh giá vai trò tiên lượng của cystatin C trong dự báo tổn thương thận cấp (AKI). Kết quả cho thấy cystatin C có giá trị chẩn đoán vượt trội với  $AUC = 0,853$ , cao hơn so với creatinin (0,699), điểm Child-Turcotte-Pugh (0,661) và MELD-Na (0,641). Với ngưỡng 1,47 mg/L, cystatin C dự báo AKI với độ nhạy 94% và độ đặc hiệu 68%. Ngoài ra, cystatin C có tương quan thuận với MELD-Na ( $r = 0,374$ ;  $p = 0,009$ ). Nghiên cứu khẳng định cystatin C là chỉ dấu sinh học nhạy trong phát hiện sớm AKI ở bệnh nhân ACLF, ngay cả khi creatinin còn trong giới hạn bình thường [75].

Năm 2022, tại Ai Cập, Asal FE và cộng sự đã nghiên cứu 60 đối tượng nhằm đánh giá vai trò của cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán chức năng thận ở bệnh nhân xơ gan, bao gồm 30 bệnh nhân xơ gan có HRS typ 2, 30 bệnh nhân xơ gan có chức năng thận bình thường và 10 người khỏe mạnh. Kết quả cho thấy nồng độ cystatin C khác biệt rõ giữa ba nhóm ( $p < 0,001$ ). Với điểm cắt 1,9 mg/L, cystatin C cho độ nhạy 90%, đặc hiệu 97,5%, AUC đạt 0,972. Nghiên cứu khẳng định giá trị chẩn đoán cao của cystatin C trong phát hiện sớm hội chứng gan thận ở bệnh nhân xơ gan [24].

#### ***1.4.2.2. Các nghiên cứu trong nước***

Năm 2006, tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Trần Thị Liên Minh và Nguyễn Thị Lệ đã nghiên cứu 285 người trưởng thành khỏe mạnh nhằm so sánh giá trị đánh giá chức năng thận giữa cystatin C và creatinin huyết thanh. Kết quả cho thấy cystatin C có tương quan nghịch mạnh hơn với độ thanh lọc creatinin 24 giờ hiệu chỉnh ( $r = -0,588$ ) so với creatinin ( $r = -0,466$ ;  $p < 0,001$ ). Nghiên cứu khẳng định cystatin C phản ánh chính xác chức năng thận thực sự, ngay cả ở người khỏe mạnh, và có tiềm năng ứng dụng trong các nhóm bệnh lý mạn tính như tăng huyết áp, đái tháo đường và xơ gan [6].

Năm 2014, tại Bệnh viện Chợ Rẫy, Đỗ Thị Thanh Thủy và Giáng Thị Mộng Huyền đã nghiên cứu 124 bệnh nhân xơ gan nhằm đánh giá độ lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh. Kết quả cho thấy cystatin C có độ nhạy và đặc hiệu cao hơn creatinin trong phát hiện suy giảm chức năng thận, đặc biệt ở bệnh nhân giảm khối cơ. Nghiên cứu khẳng định giá trị của cystatin C trong phát hiện sớm tổn thương thận, góp phần nâng cao hiệu quả theo dõi và tiên lượng bệnh ở bệnh nhân xơ gan [11].

Năm 2014, Trần Thái Thanh Tâm đã nghiên cứu 60 người trưởng thành khỏe mạnh hiến thận nhằm so sánh độ chính xác của cystatin C và creatinin huyết thanh trong đánh giá độ lọc cầu thận (ĐLCT). Kết quả cho thấy cystatin C có mối tương quan chặt hơn với ĐLCT thực đo ( $r = 0,661$  với mGFR;  $r = 0,538$  với Clcr 24h) so với creatinin ( $r = 0,512$  và  $r = 0,414$ ;  $p < 0,0001$ ). Đặc biệt, công thức CKD-EPI creatinin–cystatin C 2012 có tương quan cao nhất với Clcr 24h ( $r = 0,59$ ). Nghiên cứu khẳng định phối hợp cystatin C và creatinin theo các công thức hiện đại mang lại độ chính xác cao, góp phần sàng lọc hiệu quả người hiến thận và đảm bảo an toàn trong ghép thận [9].

Năm 2019, Đặng Anh Đào đã nghiên cứu 338 bệnh nhân tiền đái tháo đường và đái tháo đường típ 2 nhằm so sánh hiệu quả đánh giá chức năng thận

giữa cystatin C và creatinin huyết thanh. Kết quả cho thấy cystatin C có độ nhạy và đặc hiệu cao hơn trong dự báo GFR, giúp phát hiện rối loạn chức năng thận ngay cả khi creatinin còn trong giới hạn bình thường. Nghiên cứu khẳng định vai trò của cystatin C trong phân loại giai đoạn bệnh thận mạn và phân tầng nguy cơ, góp phần can thiệp sớm và làm chậm tiến triển biến chứng thận ở bệnh nhân đái tháo đường [3].

Tổng quan các nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy cystatin C là một dấu ấn sinh học có giá trị trong đánh giá chức năng thận, với các ưu điểm vượt trội: ước đoán chính xác mức lọc cầu thận, phát hiện sớm tổn thương thận cấp (AKI), đặc biệt trong bối cảnh xơ gan mất bù, cũng như dự đoán nguy cơ phát triển hội chứng gan thận (HRS) và tử vong ngắn hạn.

Mặc dù có nhiều ưu điểm, ứng dụng lâm sàng rộng rãi của cystatin C còn gặp nhiều rào cản: (1) Thiếu dữ liệu theo dõi động nhiều thời điểm, (2) ngưỡng chẩn đoán không đồng nhất giữa các nghiên cứu, (3) sự dị biệt về thiết kế, dân số nghiên cứu và phương pháp định lượng, (4) hạn chế dữ liệu tại các quốc gia đang phát triển đặc biệt là Việt Nam. Đây là cơ sở thực tiễn và lý luận quan trọng để triển khai đề tài nghiên cứu này [154].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Dân số mục tiêu: Bệnh nhân xơ gan mất bù nhập viện.

Dân số nghiên cứu: Bệnh nhân xơ gan mất bù nhập viện và được điều trị tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Đà Nẵng trong thời gian từ tháng 10 năm 2022 đến tháng 7 năm 2025.

##### 2.1.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Đà Nẵng, trong khoảng thời gian từ tháng 10 năm 2022 đến tháng 7 năm 2025.

- Các xét nghiệm liên quan đến nghiên cứu được thực hiện tại các Khoa xét nghiệm của Bệnh viện Đà Nẵng, bảo đảm điều kiện tiêu chuẩn kỹ thuật và kiểm soát chất lượng.

- Các bệnh nhân được quan sát theo dõi kết cục sống còn từ lúc nhập viện cho đến kết thúc. Thời điểm kết thúc giai đoạn theo dõi được xác định là ngày 01 tháng 8 năm 2025.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán xơ gan mất bù

- Nhập viện tại khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Đà Nẵng trong thời gian thực hiện nghiên cứu.

- Có khả năng hiểu và đồng thuận tham gia nghiên cứu, được xác nhận bằng việc ký tên vào phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu sau khi được giải thích đầy đủ về mục tiêu và quy trình nghiên cứu.

##### 2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ ra khỏi nghiên cứu khi có 1 trong các tình trạng sau:

- Có tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh:

- + Cường giáp, suy giáp
- + Đang điều trị corticoid
- + Bệnh nhân có các bệnh lý ung thư, đái tháo đường, béo phì.
- Có bệnh lý thận thực thể được xác định qua siêu âm (u thận, thận đa nang, sỏi thận, tắc nghẽn đường tiết niệu)
- Đang điều trị các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ creatinin máu: cimetidine, ranitidine, trimethoprim,...
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### **2.1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán**

##### **2.1.4.1. Chẩn đoán xác định xơ gan mất bù:**

*Chẩn đoán xơ gan:* Dựa trên lâm sàng và cận lâm sàng, với bằng chứng phù hợp của hai hội chứng đặc trưng: Hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa và hội chứng suy chức năng gan [42],[50],[52].

**Hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa**, được xác định qua [58],[65]:

***Biểu hiện lâm sàng:***

Báng bụng với mức độ khác nhau: Báng ít (gõ đục vùng thấp), báng vừa (thay đổi theo tư thế), hoặc báng căng.

Lách to: Sờ thấy dưới bờ sườn trái, gõ đục liên tục với bờ sườn, hoặc có dấu chạm đá.

Tuần hoàn bàng hệ cửa-chủ: Tĩnh mạch nông nổi rõ trên da bụng, thường gặp ở thượng vị, hai bên mạn sườn hoặc quanh rốn; trong trường hợp báng lớn có thể xuất hiện tuần hoàn bàng hệ chủ-chủ do chèn ép tĩnh mạch chủ dưới.

***Cận lâm sàng:***

Siêu âm bụng ghi nhận các đặc điểm: Cấu trúc gan thô dạng hạt, đường bờ không đều, đường kính tĩnh mạch cửa > 13 mm, có dịch tự do trong ổ bụng, lách lớn với đường kính tĩnh mạch lách > 11 mm.

Nội soi tiêu hóa trên: Có hoặc không có giãn tĩnh mạch thực quản hoặc giãn tĩnh mạch dạ dày.

**Hội chứng suy chức năng gan**, được xác định qua[131],[143]:

***Biểu hiện lâm sàng:***

Mệt mỏi, chán ăn, rối loạn giấc ngủ, giảm ham muốn tình dục.

Vàng da, vàng mắt.

Dấu sao mạch ở ngực, hồng ban lòng bàn tay.

Xuất huyết dưới da, chảy máu chân răng hoặc chảy máu mũi.

Phù hai chi dưới, phù mềm, ấn lõm.

***Cận lâm sàng:***

INR < 1,7 hoặc tỷ lệ prothrombin < 70%.

Albumin huyết thanh < 35 g/L.

Bilirubin toàn phần > 17  $\mu\text{mol/L}$ .

*Chẩn đoán giai đoạn mất bù:* Theo các khuyến cáo của Hiệp hội Nghiên cứu Gan Châu Âu (EASL) và Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh Gan Hoa Kỳ (AASLD), mất bù được định nghĩa khi bệnh nhân có ít nhất một trong các biểu hiện lâm sàng sau: Xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản hoặc tĩnh mạch phình vị, báng bụng, bệnh não gan, hoặc vàng da mức độ nặng[30],[50].

***2.1.4.2. Chẩn đoán tổn thương thận cấp***

Dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán của KDIGO năm 2012, với sự điều chỉnh phù hợp theo khuyến cáo của ICA (2015) và Hội nghị đồng thuận ADQI-ICA 2023. Trong nghiên cứu này, tổn thương thận cấp được xác định dựa vào tiêu chuẩn KDIGO-ICA nhằm đảm bảo độ chính xác trong đánh giá TTTC ở bệnh nhân xơ gan mất bù [21],[80],[112].

Tiêu chuẩn chẩn đoán TTTC được xác lập khi có ít nhất một trong hai tiêu chí sau:

- Creatinin huyết thanh tăng  $\geq 0,3$  mg/dL ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/L}$ ) trong vòng 48 giờ so với giá trị creatinin nền;

## HOẶC

- Creatinin huyết thanh tăng  $\geq 1,5$  lần so với giá trị creatinin nền, xảy ra hoặc được ghi nhận trong vòng 7 ngày.

Không sử dụng tiêu chí nước tiểu trong chẩn đoán TTTC trong nghiên cứu này.

### **Xác định giá trị creatinin nền**

Việc xác định giá trị creatinin nền cần tuân thủ nguyên tắc sau:

- Ưu tiên sử dụng giá trị creatinin huyết thanh thấp nhất, ổn định trong vòng 3 tháng gần nhất.

- Nếu không có, có thể sử dụng giá trị gần nhất trong vòng 12 tháng, với điều kiện phải đánh giá lâm sàng để loại trừ tiên triễn của bệnh thận mạn thông qua khai thác bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm và siêu âm thận.

- Trường hợp không có dữ liệu trước đó, lấy creatinin lúc nhập viện làm creatinin nền [80].

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân được xét nghiệm creatinin huyết thanh ba lần: Lần 1 gọi là creatinin 1 được thực hiện lúc nhập viện, lần 2 gọi là creatinin 2 được thực hiện trong vòng 48 giờ nhập viện và lần 3 gọi là creatinin 3 trong vòng 7 ngày nhập viện. Đối với những trường hợp có giảm đột ngột chức năng thận biểu hiện bởi creatinin 2 so với creatinin 1 tăng  $\geq 0,3$  mg/dl hoặc creatinin 3  $>50\%$  so với creatinin 1 được xem là có TTTC (creatinin 1 là creatinin nền).

Tuy nhiên, điều này có thể làm giảm tỷ lệ chẩn đoán TTTC và bỏ sót các trường hợp TTTC mắc phải tại cộng đồng vì SCr đã có thể tăng trước nhập viện. Do đó trong những trường hợp creatinin nhập viện tăng cao, một số trường hợp creatinin huyết thanh (HT) lần 2 giảm so với lần 1 (do đáp ứng tốt với điều trị), vì vậy để định nghĩa TTTC trong những trường hợp này cần so sánh trị số creatinine HT lần 1 với creatinine nền trước lúc nhập viện. Theo KDIGO, trong

trường hợp không biết được trị số creatinine huyết thanh nền trước đó, creatinine nền được giả định từ phương trình MDRD dựa trên tuổi, giới tính và chủng tộc [80]. Do đó, trong những trường hợp creatinin 1 tăng, creatinin 2 giảm chúng tôi sẽ so sánh creatinin huyết thanh lần 1 (lúc nhập viện) với creatinin huyết thanh nền giả định để đánh giá xem bệnh nhân có TTTC hay không [80].

**Bảng 2.1.** Creatinin huyết thanh nền giả định theo tuổi và giới (MDRD, GFR = 75 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>) (Nguồn KDIGO 2012) [80]

Tuổi (năm)	Nam		Nữ	
	mg/dl	μmol/l	mg/dl	μmol/l
20-24	1,3	115	1,0	88
25-29	1,2	106	1,0	88
30-39	1,2	106	0,9	80
40-54	1,1	97	0,9	80
55-65	1,1	97	0,8	71
>65	1,0	88	0,8	71

**Phân giai đoạn tổn thương thận cấp theo KDIGO (2012) [80]**

TTTC được phân loại thành 3 giai đoạn dựa trên mức độ tăng creatinin huyết thanh so với giá trị nền như sau:

**Bảng 2.2.** Giai đoạn tổn thương thận cấp theo KDIGO (2012) [80]

Giai đoạn	Định nghĩa
Giai đoạn 1	Tăng creatinin huyết thanh $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 μmol/L) hoặc creatinin HT gấp $\geq 1,5-1,9$ lần so với giá trị nền
Giai đoạn 2	Creatinin huyết thanh gấp $>2-2,9$ lần so với giá trị nền
Giai đoạn 3	Creatinin huyết thanh gấp $>3$ lần so với giá trị nền hoặc $\geq 4,0$ mg/dL (353,6 μmol/L) đối với tăng cấp $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 μmol/L) hoặc bắt đầu điều trị thay thế thận

**Lưu ý:** Trong nghiên cứu này, không sử dụng tiêu chí thể tích nước tiểu để đánh giá TTTC, nhằm loại trừ nhiễu do bàng quang, niệu quản và sử dụng lợi tiểu kéo dài ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang kết hợp với tiền cứu, theo dõi dọc, không can thiệp, không đối chứng.

### 2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

#### 2.2.2.1. Cỡ mẫu nghiên cứu

##### - Tính cỡ mẫu cho chẩn đoán AKI

Cỡ mẫu được tính theo công thức xác định cỡ mẫu để ước lượng chỉ số AUC trong nghiên cứu chẩn đoán [7]:

$$n_{\text{Bệnh}} = n_{\text{Không bệnh}} \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times V_{AUC}}{d^2}$$

Trong đó:

- n (Bệnh), n (Không bệnh): Số lượng tối thiểu bệnh nhân có bệnh và không bệnh cần đưa vào nghiên cứu. Thường chọn cân bằng 1:1 để tối ưu cỡ mẫu.

-  $\alpha$ : Mức ý nghĩa thống kê, chọn là 0,05.

-  $Z_{1-\alpha/2}$ : Giá trị tra bảng Z tương ứng với mức ý nghĩa đã chọn. Với  $\alpha=0,05$ , giá trị này là 1,96.

- d: Sai số cho phép, chọn là 0,05 trong nghiên cứu này.

-  $V_{AUC}$  là phương sai của AUC, phản ánh mức độ biến thiên của ước lượng AUC trong quần thể nghiên cứu. Giá trị này được xác định từ AUC giả định dựa trên các nghiên cứu trước. Áp dụng theo công thức Obuchowski (2004).

$$V_{AUC} = (0,0099 \cdot e^{-a^2/2})(6a^2 + 16), \quad a = 1,414 \times Z_{AUC}, \quad Z_{AUC} = \Phi^{-1}(AUC)$$

- Theo nghiên cứu của Wang D và cộng sự, diện tích dưới đường cong (AUC) của cys C trong chẩn đoán TTTC ở bệnh nhân xơ gan là 0,927 [141].

Áp dụng vào công thức trên:

$$n \geq \frac{1,96^2 \times 0,0489}{0,05^2} = \frac{3,8416 \times 0,0489}{0,0025} = \frac{0,1877}{0,0025} \approx 75,1$$

Tổng cộng: 76 ca bệnh và 76 ca không bệnh=152 đối tượng.

**- Tính cỡ mẫu cho tử vong do mọi nguyên nhân:**

Cỡ mẫu được tính theo công thức xác định cỡ mẫu để ước lượng chỉ số AUC trong nghiên cứu chẩn đoán

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times V(AUC_1)}{(AUC_1 - AUC_0)^2}$$

Trong đó:

- N: Cỡ mẫu tối thiểu cần thiết của nghiên cứu
- AUC<sub>0</sub>: Diện tích dưới đường cong ROC theo giả thuyết không. Thường chọn AUC<sub>0</sub> = 0,50 (không có khả năng phân biệt)
- AUC<sub>1</sub>: Diện tích dưới đường cong ROC kỳ vọng của chỉ dấu nghiên cứu (cystatin C), lấy từ nghiên cứu trước
- V(AUC<sub>1</sub>): Phương sai của AUC<sub>1</sub>, được ước tính theo phương pháp Hanley & McNeil[68].

$$V(AUC) = \frac{AUC(1 - AUC) + (n_1 - 1)(Q_1 - AUC^2) + (n_0 - 1)(Q_2 - AUC^2)}{n_1 n_0}$$

$$Q_1 = \frac{AUC}{2 - AUC} \downarrow Q_2 = \frac{2AUC^2}{1 + AUC}$$

- $\alpha$ : Mức ý nghĩa thống kê (thường chọn  $\alpha = 0,05$ , kiểm định hai phía).
- $\beta$ : Xác suất sai lầm loại II.
- Power =  $1 - \beta$  (thường chọn 80%)
- $Z_{1-\alpha/2}$ : Giá trị phân vị của phân phối chuẩn ứng với  $\alpha/2$ . Với  $\alpha = 0,05 \rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

-  $Z_{1-\beta}$ : Giá trị phân vị của phân phối chuẩn ứng với power. Với power = 80%  $\rightarrow Z_{1-\beta} = 0,84$

- Theo nghiên cứu của Seo YS và cộng sự, diện tích dưới đường cong (AUC) của cys C trong chẩn đoán tử vong tích lũy 12 tháng ở bệnh nhân xơ gan là 0,763, tỷ lệ tử vong 12 tháng là 16,7% [140]. Áp dụng vào công thức trên:

$$N = \frac{(1,96 + 0,84)^2 \times V(0,763)}{(0,763 - 0,50)^2}$$

Theo phương pháp của Hanley và McNeil, với giả định tỷ lệ tử vong 12 tháng là 16,7%, phương sai của  $AUC = 0,763$  được ước tính xấp xỉ:  $V(0,763) \approx 0,030$ .

Thay vào công thức:

$$N = \frac{7,84 \times 0,030}{0,069} \approx 104,9$$

Làm tròn, cỡ mẫu tối thiểu cần thiết:  $\approx 105$  bệnh nhân

Như vậy, tổng hợp cỡ mẫu cho 2 mục tiêu, nghiên cứu cần nhận ít nhất 152 bệnh nhân XGMB nhập viện. Tuy nhiên, để tăng độ tin cậy và bù trừ cho khả năng mất theo dõi, nghiên cứu thực tế được tiến hành trên tổng số 161 đối tượng.

#### **2.2.2.2. Phương pháp chọn mẫu**

Chọn tất cả bệnh nhân xơ gan mất bù đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán  
Không lặp lại các bệnh nhân đã chọn.

#### **2.2.3. Các biến số nghiên cứu**

##### **2.2.3.1. Tuổi và nhóm tuổi**

Tuổi của đối tượng nghiên cứu được xác định theo công thức:

Tuổi = Năm thu thập số liệu – năm sinh

Sau khi xác định tuổi, đối tượng nghiên cứu được phân nhóm theo độ tuổi như sau: Nhóm < 40 tuổi, nhóm 40 – <50 tuổi, nhóm 50 – <60 tuổi, nhóm 60 – <70 tuổi, nhóm  $\geq$  70 tuổi.

Việc phân nhóm tuổi nhằm mục đích phục vụ cho các phân tích thống kê, đánh giá mối liên quan giữa độ tuổi và nguy cơ xuất hiện tổn thương thận cấp, cũng như tác động của độ tuổi đến tiên lượng lâm sàng ở bệnh nhân XGMB.

### **2.2.3.2. Giới**

Xác định tỷ lệ phân bố theo giới tính (nam, nữ).

### **2.2.3.3. Bệnh lý kèm theo và tiền sử dùng thuốc trước nhập viện**

- Bệnh thận: Có/ Không

- Nguyên nhân xơ gan: Được xác định dựa trên tiền sử bệnh, yếu tố nguy cơ và xét nghiệm cận lâm sàng [50].

+ Xơ gan do vi-rút viêm gan B: Tiền sử có nhiễm vi-rút viêm gan B, có xét nghiệm HBsAg dương tính.

+ Xơ gan do vi-rút viêm gan C: Tiền sử có nhiễm vi-rút viêm gan C, có xét nghiệm tìm kháng thể kháng vi-rút viêm gan C: Anti-HCV dương tính.

+ Xơ gan do rượu: AUDIT > 8. Số lượng rượu nguyên chất uống hàng ngày > 60 g/ngày đối với nam, lớn hơn 20 g/ngày đối với nữ trong vòng hơn 10 năm.

+ Xơ gan do vi-rút viêm gan B và rượu: Đủ 2 tiêu chuẩn xơ gan do vi-rút viêm gan B và rượu.

+ Xơ gan do vi-rút viêm gan C và rượu: Đủ 2 tiêu chuẩn xơ gan do vi-rút viêm gan C và rượu.

+ Xơ gan do vi-rút viêm gan B và C: Đủ tiêu chuẩn xơ gan do vi-rút viêm gan B và vi-rút viêm gan C.

+ Xơ gan do nguyên nhân khác: Xơ gan không có tất cả các yếu tố trên.

Xét nghiệm HBsAg, Anti-HCV được thực hiện theo kỹ thuật miễn dịch.

- Tiền sử dùng thuốc trong vòng 1 tháng trước nhập viện: NSAID/Ức chế men chuyển/ Lợi tiểu/ Kháng sinh: Có/ Không

#### 2.2.3.4. Triệu chứng lâm sàng

**Triệu chứng cơ năng:** Các biểu hiện lâm sàng có thể được chia thành hai nhóm: Không có triệu chứng.

Có triệu chứng thường gặp, bao gồm: Chán ăn, mệt mỏi, tức hạ sườn phải, nước tiểu sẫm màu, vàng da, vàng mắt, sốt, nôn ra máu [50].

**Triệu chứng thực thể:** Tương tự, triệu chứng thực thể cũng được chia thành: Không có triệu chứng.

Có triệu chứng, gồm: Vàng da, vàng mắt, xuất hiện nốt sao mạch (nốt nhện), tuần hoàn bàng hệ, phù, báng bụng, lách to [50].

#### 2.2.3.5. Các biến chứng của xơ gan

Chúng tôi đánh giá một số biến chứng phổ biến của xơ gan, bao gồm: Báng, nhiễm trùng dịch báng, xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ), bệnh não gan, hội chứng gan thận, ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) và tử vong.

##### **Định nghĩa một số biến chứng:**

**Báng:** Được xác định khi có dịch tự do trong khoang phúc mạc qua thăm khám lâm sàng (ở mức độ vừa trở lên), siêu âm, hoặc chụp cắt lớp vi tính bụng [5],[33].

Độ I: Lượng dịch ít, khó phát hiện lâm sàng, chỉ thấy trên siêu âm.

Độ II: Dịch ở mức độ vừa, gõ đục, bụng căng bè hai bên.

Độ III: Dịch nhiều, bụng trướng lớn và căng cứng.

**Nhiễm trùng:** Được xác định khi có ít nhất một trong các tình trạng sau [55],[56]:

Viêm phổi: Chẩn đoán dựa trên hình ảnh X-quang ngực thẳng được thực hiện trong vòng 24 giờ đầu sau nhập viện, với hình ảnh phù hợp lâm sàng.

Nhiễm trùng đường tiết niệu: Cây nước tiểu dương tính hoặc xét nghiệm nước tiểu cho thấy bạch cầu niệu > 25 tế bào/quang trường [55].

Viêm phúc mạc nhiễm khuẩn nguyên phát: Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong dịch báng > 250 tế bào/mm<sup>3</sup> [56].

Nhiễm trùng huyết: Có cây máu dương tính với vi khuẩn gây bệnh [55].

Viêm mô tế bào: Được chẩn đoán dựa trên các dấu hiệu lâm sàng đặc trưng như sưng nề, đỏ, nóng và đau tại vị trí mô mềm bị tổn thương, có hoặc không kèm theo kết quả vi sinh hỗ trợ [56].

**Xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch:** Chẩn đoán khi bệnh nhân có đầy đủ các tiêu chí sau [50],[121],[161]:

Biểu hiện lâm sàng: Nôn ra máu và/hoặc đi ngoài phân đen hoặc phân máu.

Bằng chứng nội soi: Hình ảnh nội soi tiêu hóa trên cho thấy giãn tĩnh mạch thực quản hoặc giãn tĩnh mạch dạ dày.

Loại trừ nguyên nhân khác: Không phát hiện tổn thương thực thể nào khác (như loét dạ dày-tá tràng, tổn thương niêm mạc) có khả năng gây xuất huyết tương ứng.

Việc chẩn đoán dựa vào kết hợp giữa triệu chứng lâm sàng và xác nhận bằng nội soi, nhằm đảm bảo tính đặc hiệu trong đánh giá nguyên nhân chảy máu tiêu hóa ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

**Bệnh não gan:** Chẩn đoán dựa trên kết hợp giữa lâm sàng và xét nghiệm [53],[136].

Biểu hiện lâm sàng thường gặp gồm:

- Rối loạn ý thức: Chậm chạp, ngủ gà, ngủ lịm, giảm khả năng chú ý và rối loạn trí nhớ.

- Dấu hiệu thần kinh đặc trưng: Run vẩy (asterixis)-thường gặp ở các giai đoạn 2–3.

- Hôn mê: biểu hiện ở giai đoạn muộn hoặc nặng của bệnh não gan.

Xét nghiệm hỗ trợ: Tăng nồng độ amoniac huyết tương là một dấu hiệu sinh hóa thường gặp, hỗ trợ cho chẩn đoán bệnh não gan trong bối cảnh lâm sàng phù hợp [79].

Phân loại mức độ bệnh não gan: Áp dụng theo tiêu chuẩn West Haven, được tóm lược trong Bảng 2.1 dưới đây:

**Bảng 2.3.** Phân loại bệnh não gan theo tiêu chuẩn WEST HAVEN [53]

<b>Các giai đoạn của hội chứng não - gan</b>	
<b>Giai đoạn 0</b>	Thay đổi tính cách hoặc hành vi Thay đổi trí nhớ, giảm khả năng tập trung, suy giảm chức năng trí tuệ và phối hợp Không có suy tư thể vận động
<b>Giai đoạn 1</b>	Thiếu nhận thức không đáng kể Rút ngắn khả năng chú ý Rối loạn giấc ngủ Mất ngủ, đảo ngược của mô hình giấc ngủ Trầm cảm, khó chịu Có thể có suy tư thể vận động
<b>Giai đoạn 2</b>	Thờ ơ hoặc lãnh đạm Mất phương hướng Bất lịch sự trong hành vi. Suy tư thể vận động biểu hiện rõ Tăng trương lực cơ, dấu hiệu Flapping - Tremor (+) Buồn ngủ, ngủ lịm, thay đổi tính cách, hành vi không phù hợp, mất phương hướng liên tục thường là về thời gian
<b>Giai đoạn 3</b>	Ngủ gật nhưng có thể tỉnh khi kích thích Mất định hướng về thời gian và địa điểm, nhầm lẫn, mất trí nhớ Thường xuyên giận dữ, không thể hiểu được lời nói Dấu hiệu Flapping - Tremor (+)
<b>Giai đoạn 4</b>	Hôn mê có hoặc không có phản ứng với kích thích đau đớn

**Hội chứng gan thận:** Chẩn đoán HRS được xác định theo tiêu chuẩn của ICA (2015), với việc cập nhật các tiêu chí phù hợp với định nghĩa AKI của KDIGO và Hội nghị đồng thuận ADQI-ICA 2023 nhằm nhấn mạnh vai trò chẩn đoán sớm và can thiệp kịp thời [21],[80],[112].

**Tiêu chuẩn chẩn đoán HRS-AKI:** HRS-AKI được xác định là một thể đặc trưng của AKI trên nền bệnh nhân xơ gan giai đoạn mất bù có cổ trướng, trong đó không loại trừ khả năng đồng thời có tổn thương ống thận, protein niệu và/hoặc bệnh thận mạn sẵn có.

**Chẩn đoán HRS-AKI khi thỏa mãn đồng thời các tiêu chí sau [112]:**

- a) Xơ gan kèm theo báng;
- b) Tăng SCr  $>0,3$  mg/dL ( $26,5$   $\mu$ mol/L) trong 48 giờ hoặc  $>50\%$  so với creatinin nền trong vòng 7 ngày.
- c) Không cải thiện creatinin huyết thanh hoặc lượng nước tiểu sau ít nhất 24 giờ bù dịch đầy đủ (trong trường hợp có chỉ định lâm sàng);
- d) Không có bằng chứng rõ ràng cho nguyên nhân khác gây AKI (ví dụ: nhiễm độc thận do thuốc, sốc nhiễm khuẩn, tắc nghẽn đường tiết niệu).

**Lưu ý:** Không còn yêu cầu truyền albumin bắt buộc trong 48 giờ như một điều kiện tiên quyết để chẩn đoán HRS-AKI (khuyến cáo mạnh, mức D).

**Phân loại tiến triển HRS theo thời gian:** Sử dụng phân loại theo diễn tiến thời gian và đặc điểm sinh lý bệnh học của suy thận:

- **HRS-AKI:** Tổn thương thận cấp kéo dài  $<7$  ngày, phù hợp tiêu chí AKI;
- **HRS-AKD:** Rối loạn chức năng thận tồn tại từ 7 đến  $<90$  ngày;
- **HRS-CKD:** Rối loạn chức năng thận kéo dài  $\geq 90$  ngày.

Trường hợp bệnh nhân có HRS-AKI trên nền CKD (ví dụ do đái tháo đường hoặc tăng huyết áp) vẫn được phân loại là HRS-AKI trên nền CKD, với ý nghĩa tiên lượng và đáp ứng điều trị cần được cá thể hóa.

**Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG):** Được xác định khi có hình ảnh điển hình trên chụp cắt lớp vi tính (CT) hoặc cộng hưởng từ (MRI) gan [134].

**Tử vong:** Tử vong do mọi nguyên nhân trong thời gian nghiên cứu.

#### 2.2.3.6. Các biến số cận lâm sàng

Các chỉ số cận lâm sàng trong nghiên cứu được thu thập từ hồ sơ bệnh án, bao gồm các xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu, chức năng gan thận, điện giải đồ và các xét nghiệm miễn dịch – huyết thanh học liên quan. Việc đánh giá các chỉ số này dựa trên ngưỡng giá trị bình thường do Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đà Nẵng thiết lập, phù hợp với các quy định chuyên môn hiện hành, hướng dẫn quy trình kỹ thuật xét nghiệm chuyên ngành sinh hóa do Bộ Y tế ban hành năm 2014 [1], thông số hiệu chuẩn và tiêu chuẩn tham chiếu được cung cấp bởi nhà sản xuất thiết bị và sinh phẩm xét nghiệm đang sử dụng tại thời điểm nghiên cứu.

##### **Các xét nghiệm cơ bản bao gồm:**

**Công thức máu:** Lấy máu tĩnh mạch, được thực hiện khi nhập viện trên hệ thống máy xét nghiệm Adivia 2120i đã được chứng nhận ISO 15189:2022.

Bạch cầu giảm khi  $< 4.000/\text{mm}^3$ .

Hemoglobin (Hb) giảm khi  $< 13 \text{ g/dL}$  ở nam và  $< 12 \text{ g/dL}$  ở nữ.

Tiêu cầu giảm khi  $< 150 \times 10^9/\text{L}$ .

**Xét nghiệm đông máu:** Lấy máu tĩnh mạch, được thực hiện khi nhập viện trên hệ thống máy xét nghiệm ACL TOP 550 đã được chứng nhận ISO 15189:2022.

INR kéo dài khi  $> 1,27$  (giá trị bình thường:  $\leq 1,27$ ).

APTT giới hạn bình thường: khoảng 25 – 35 giây, tăng khi  $> 35$  giây

Fibrinogen giới hạn bình thường 2,0 – 4,0 g/L, giảm khi  $< 2,0 \text{ g/L}$

**Điện giải và các chỉ số sinh hóa:** Lấy máu tĩnh mạch, được thực hiện khi nhập viện trên hệ thống máy xét nghiệm Cobas pro, Roche đã được chứng nhận ISO 15189:2022.

Natri máu ( $\text{Na}^+$ ) giảm khi  $< 135 \text{ mmol/L}$ . Calci ion hóa ( $\text{Ca}^{2+}$ ) giảm khi  $< 1,12 \text{ mmol/L}$ . Kali máu ( $\text{K}^+$ ) giảm khi  $< 3,5 \text{ mmol/L}$ .

Ure huyết thanh tăng khi  $> 7,5 \text{ mmol/L}$

Lactate máu tăng khi  $> 2,2 \text{ mmol/L}$ .

AST (SGOT) tăng khi: Nam  $> 35 \text{ U/L}$ , Nữ  $> 25 \text{ U/L}$ .

ALT (SGPT) tăng khi: Nam  $> 35 \text{ U/L}$ , Nữ  $> 25 \text{ U/L}$ .

GGT tăng khi  $> 50 \text{ U/L}$  (giá trị tham chiếu:  $7,5\text{--}50 \text{ U/L}$ ).

Bilirubin toàn phần tăng khi  $> 17 \mu\text{mol/L}$ .

Albumin máu giảm khi  $< 35 \text{ g/L}$  (giá trị tham chiếu:  $35\text{--}52 \text{ g/L}$ ).

Amoniac ( $\text{NH}_3$ ) máu tăng khi  $> 60 \mu\text{mol/L}$  (giá trị tham chiếu:  $10\text{--}60 \mu\text{mol/L}$ ).

Alpha-fetoprotein (AFP) tăng khi  $> 8,04 \text{ ng/mL}$  (giá trị tham chiếu:  $1,09\text{--}8,04 \text{ ng/mL}$ )

### 2.2.3.7. **Đánh giá mức độ và tiên lượng xơ gan**

Để đánh giá mức độ tiến triển và tiên lượng sống còn của người bệnh xơ gan, việc kết hợp dữ liệu từ xét nghiệm sinh hóa, huyết học với thông tin lâm sàng là cần thiết. Hai thang điểm đánh giá phổ biến được sử dụng trong nghiên cứu này bao gồm thang điểm Child-Pugh và MELD [97],[108],[124],[153].

**Thang điểm Child-Pugh:** Thang điểm Child-Pugh sử dụng 5 tiêu chí bao gồm: bilirubin toàn phần, albumin máu, thời gian prothrombin hoặc INR, mức độ báng và tình trạng bệnh não gan. Mỗi tiêu chí được chấm điểm từ 1 đến 3 tùy theo mức độ rối loạn, tổng điểm dao động từ 5 đến 15 và được phân loại thành 3 mức như sau:

Child-Pugh A (5–6 điểm): Xơ gan còn bù

Child-Pugh B (7–9 điểm): Xơ gan mất bù mức độ trung bình

Child-Pugh C (10–15 điểm): Xơ gan mất bù nặng

**Thang điểm MELD:**

Được tính theo công thức:

$$\text{MELD} = 3,78 \times \ln [\text{bilirubin huyết thanh (mg/dL)}] + 11,2 \times \ln [\text{INR}] + 9,57 \times \ln [\text{creatinin huyết thanh (mg/dL)}] + 6,43$$

***Quy ước khi tính điểm MELD:***

- Các giá trị bilirubin, INR và creatinin < 1 được quy đổi thành 1 để tránh logarit âm.

- Nếu creatinin > 4 mg/dL, được tính là 4.

- Bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu được quy định creatinin = 4.

- Kết quả được làm tròn đến số nguyên gần nhất, điểm MELD tối thiểu là 6.

Trong nghiên cứu này, thang điểm MELD được phân nhóm theo hai mức < 11 và ≥ 11, tương ứng với mức độ nguy cơ tử vong tăng lên khi điểm MELD ≥ 11. Mốc phân loại này đã được sử dụng trong nhiều nghiên cứu nhằm phân tầng nguy cơ tiên lượng ngắn hạn và trung hạn ở bệnh nhân xơ gan, cho thấy nhóm bệnh nhân có điểm MELD ≥ 11 có nguy cơ biến chứng và tử vong cao hơn so với nhóm còn lại[64].

**Thang điểm MELD-Na:** Thang điểm MELD-Na là phiên bản cải tiến của MELD, nhằm tăng độ chính xác trong tiên lượng bằng cách đưa yếu tố natri huyết thanh vào công thức. MELD-Na được tính như sau:

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} + 1,59 \times (135 - \text{Na [mmol/L]})$$

***Quy ước khi tính điểm MELD-Na:***

Nồng độ natri được giới hạn trong khoảng 120 – 135 mmol/L:

Nếu Na < 120 mmol/L → tính là 120 mmol/L.

Nếu Na > 135 mmol/L → tính là 135 mmol/L.

Tương tự, đối với thang điểm MELD-Na, nghiên cứu sử dụng ngưỡng ≥ 30 và < 30 để phân tầng mức độ nặng của bệnh. Điểm MELD-Na ≥ 30 thường liên quan đến nguy cơ tử vong rất cao trong thời gian ngắn, đặc biệt ở bệnh nhân xơ gan mất bù và suy đa cơ quan, do đó thường được sử dụng để nhận

diện nhóm bệnh nhân có tiên lượng rất xấu và cần can thiệp tích cực hoặc xem xét ghép gan khẩn cấp [77]

### 2.2.3.8. *Creatinin huyết thanh*

Creatinin huyết thanh là chỉ số sinh hóa cơ bản, được sử dụng rộng rãi để đánh giá chức năng lọc cầu thận và ước tính mức lọc cầu thận (eGFR) thông qua các công thức tính toán như MDRD hoặc CKD-EPI. Trong nghiên cứu này, creatinin huyết thanh có vai trò kép:

- Là biến số chính để xác định và phân loại TTTC theo tiêu chuẩn KDIGO 2012.

- Là chỉ số đối chiếu với nồng độ cystatin C huyết thanh, từ đó đánh giá giá trị dự đoán tổn thương thận và suy chức năng thận trong bối cảnh xơ gan mất bù.

**Thời điểm lấy mẫu:** Creatinin huyết thanh được định lượng tại ba mốc thời gian quan trọng: Tại thời điểm nhập viện, trong vòng 48 giờ sau nhập viện, trong vòng 7 ngày kể từ thời điểm nhập viện.

**Phương pháp thực hiện:** Xét nghiệm creatinin huyết thanh được tiến hành trên hệ thống Cobas pro (hãng Roche, Đức), sử dụng phương pháp Jaffe không khử protein-một phương pháp phổ biến trong các phòng xét nghiệm lâm sàng hiện đại, đảm bảo độ chính xác và độ lặp lại cao.

**Mẫu bệnh phẩm:** Lấy 2 mL máu tĩnh mạch vào ống không chứa chất chống đông Heparin lithium, đảm bảo không vỡ hồng cầu. Sau khi lấy máu, mẫu được ly tâm để tách huyết thanh trước khi tiến hành xét nghiệm.

**Nguyên lý phản ứng:** Phản ứng Jaffe là phản ứng so màu giữa creatinin và acid picric trong môi trường kiềm mạnh, tạo thành phức hợp màu vàng cam có khả năng hấp thụ ánh sáng tại bước sóng xác định:

Alkaline pH

Creatinin+Acid picric  $\xrightarrow{\text{Alkaline pH}}$  Phức hợp creatinin-picrate màu vàng cam

**Thành phần hóa chất sử dụng:**

**Dung dịch R1:** Potassium hydroxide (KOH): 90 mmol/L, phosphate: 135 mmol/L, pH  $\geq$  13,5 (có chứa chất bảo quản và chất ổn định)

**Dung dịch R2/R3:** Acid picric: 38 mmol/L, pH: 6,5

**Đơn vị đo lường:** Creatinin huyết thanh được biểu thị bằng micromol trên lít ( $\mu\text{mol/L}$ ). Creatinin huyết thanh tăng khi  $> 106 \mu\text{mol/L}$  ( $> 1,2 \text{ mg/dL}$ ).

**2.2.3.9. Cystatin C huyết thanh**

Nồng độ cystatin C huyết thanh được đo tại thời điểm nhập viện. Xét nghiệm được thực hiện trên hệ thống Cobas pro (hãng Roche), sử dụng thuốc thử Gentian cystatin C, một xét nghiệm miễn dịch chuyên biệt được chứng nhận cho định lượng cystatin C huyết thanh [1],[117].

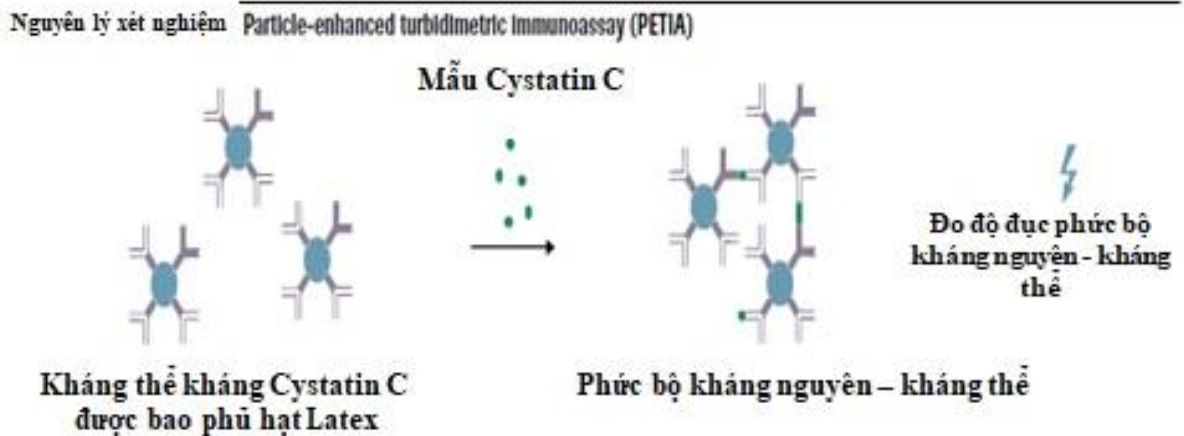
**Mục đích sử dụng:** Xét nghiệm Gentian cystatin C được sử dụng để: Định lượng nồng độ cystatin C huyết thanh; ước tính mức lọc cầu thận (eGFR) và so sánh với nồng độ creatinin huyết thanh trong phát hiện tổn thương thận cấp trong bệnh cảnh xơ gan mất bù.

**Nguyên lý xét nghiệm**

Phản ứng định lượng cystatin C dựa trên phương pháp miễn dịch đo độ đục vi hạt tăng cường (PETIA-Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay). Nguyên lý cụ thể như sau:

Hạt latex được phủ kháng thể kháng cystatin C có trong thuốc thử sẽ kết dính đặc hiệu với cystatin C có trong mẫu huyết thanh. Trong quá trình ủ phản ứng, các phức hợp miễn dịch (kháng nguyên–kháng thể) được hình thành, tạo ra hiện tượng ngưng kết.

Mức độ độ đục (turbidity) của hỗn hợp phản ứng sẽ tỷ lệ thuận với nồng độ cystatin C trong mẫu. Độ đục được đo bằng quang phổ kế ở bước sóng 540 nm. Tín hiệu đo được sử dụng để tính toán nồng độ cystatin C dựa trên đường chuẩn được thiết lập bởi hệ thống máy [1],[48],[117].



**Hình 2.1.** Nguyên lý xét nghiệm cystatin C [117].

**Thuốc thử sử dụng trong xét nghiệm:** Xét nghiệm định lượng cystatin C huyết thanh trong nghiên cứu được thực hiện bằng bộ thuốc thử Gentian cystatin C trên hệ thống phân tích tự động Cobas pro (Roche, Đức). Các thành phần thuốc thử bao gồm:

Mẫu miễn dịch Gentian-Cystatin C Immunoparticles (lọ 10 mL), REF: 1014

Chất đệm xét nghiệm Gentian-Cystatin C Assay Buffer (lọ 100 mL), REF: 1007

Chất chuẩn Gentian-Cystatin C Calibrator (lọ 1 mL), REF: 1012

Bộ kiểm tra chất lượng Gentian-Cystatin C Control Kit (2 lọ, mỗi lọ 1 mL), REF: 1019

Dùng dịch nước muối sinh lý để pha loãng. Chất đệm phản ứng (R1) và mẫu miễn dịch (R3) đều là chế phẩm sẵn sàng sử dụng, không cần pha chế thêm. Tất cả thuốc thử đều ổn định khi được bảo quản ở nhiệt độ 2–8°C, và sử dụng đến hết hạn sử dụng ghi trên nhãn sản phẩm.

### **Quy trình lấy mẫu và xử lý bệnh phẩm**

**Lấy mẫu:** Lấy 2 mL máu tĩnh mạch vào ống không chứa chất chống đông. Yêu cầu mẫu không bị vỡ hồng cầu để đảm bảo độ chính xác của kết quả.

**Xử lý mẫu:** Sau khi lấy máu, mẫu được ly tâm để tách huyết thanh. Huyết thanh sau tách ổn định trong 3 ngày ở nhiệt độ 2–8°C.

**Lưu ý:** Để tránh hiện tượng bay hơi, các mẫu xét nghiệm, chất chuẩn và chất kiểm tra chất lượng cần được phân tích trong vòng 2 giờ sau khi chuẩn bị.

**Khoảng đo lường và giá trị tham chiếu:** Khoảng đo lường của xét nghiệm Gentian cystatin C trên hệ thống máy phân tích Modular P (Roche): 0,37 – 8,4 mg/L. Giới hạn bình thường của cystatin C huyết thanh: 0,47 – 1,02 mg/L (chúng tôi sử dụng dữ liệu nhóm chứng từ nghiên cứu của Đặng Anh Đào được thực hiện tại Bệnh viện Đà Nẵng trên các đối tượng có sức khỏe bình thường và mức lọc cầu thận bình thường) [3].

**Chẩn đoán tăng nồng độ Cystatin C huyết thanh:**

Khi nồng độ cystatin C > 1,02 mg/L, được xem là tăng và liên quan đến nguy cơ tổn thương thận hoặc giảm mức lọc cầu thận (GFR) [3].

**2.2.3.10. Các công thức ước đoán mức lọc cầu thận**

Có nhiều công thức để ước đoán mức lọc cầu thận ở người trưởng thành, nhưng trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ sử dụng các công thức CKD-EPI dựa vào cystatin C, creatinin được Hội Thận học Quốc tế KDIGO và KDOQI/NKF Hoa Kỳ khuyến cáo [82].

**Công thức CKD-EPI 2021 ước đoán mức lọc cầu thận dựa vào creatinin huyết thanh (CKD-EPI 2021-creatinin)**

**Bảng 2.4.** Công thức CKD-EPI 2021-creatinin [82]

Giới	Creatinin HT (mg/dL)	Công thức
Nữ	≤ 0,7	$141 \times (\text{Creatinin}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{tuổi (năm)}}$
	> 0,7	$141 \times (\text{Creatinin}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{tuổi (năm)}}$
Nam	≤ 0,9	$141 \times (\text{Creatinin}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{tuổi (năm)}}$
	> 0,9	$141 \times (\text{Creatinin}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{tuổi (năm)}}$

\* Creatinin 1 mg/dL = 88,4 μmol/l.

**Công thức CKD-EPI 2012 ước đoán mức lọc cầu thận dựa vào cystatin C huyết thanh (CKD-EPI 2012-cystatin C)**

**Bảng 2.5.** Công thức CKD-EPI 2012-cystatin C [82]

<b>Cystatin C (mg/L)</b>	<b>Công thức</b>
Cystatin C $\leq$ 0,8	133 x (Cys C/0,8) -0,499 x 0,996 tuổi (năm) [x 0,932 nếu nữ giới]
Cystatin C $>$ 0,8	133 x (Cys C/0,8) -1,328 x 0,996 tuổi (năm) [x 0,932 nếu nữ giới]

**Công thức CKD.EPI 2021 ước đoán mức lọc cầu thận dựa vào cả creatinin và cystatin C huyết thanh (CKD-EPI 2021 creatinin-cystatin C)**

**Bảng 2.6.** Công thức CKD-EPI 2021 – Kết hợp creatinin và cystatin C [82]

<b>Giới</b>	<b>Creatinin HT(mg/dL)</b>	<b>Cystatin C HT (mg/L)</b>	<b>Công thức</b>
Nữ	$\leq$ 0,7	$\leq$ 0,8	130 x (Creatinin/0,7)-0,248 x (Cys C/0,8)-0,375 x 0,995tuổi (năm)
		$>$ 0,8	130 x (Creatinin/0,7)-0,248 x (Cys C/0,8)-0,711 x 0,995tuổi (năm)
	$>$ 0,7	$\leq$ 0,8	130 x (Creatinin/0,7)-0,601 x (Cys C/0,8)-0,375 x 0,995tuổi (năm)
		$>$ 0,8	130 x (Creatinin/0,7)-0,601 x (Cys C/0,8)-0,711 x 0,995tuổi (năm)
Nam	$\leq$ 0,9	$\leq$ 0,8	135 x (Creatinin/0,9)-0,207 x (Cys C/0,8)-0,375 x 0,995tuổi (năm)
		$>$ 0,8	135 x (Creatinin/0,9)-0,207 x (Cys C/0,8)-0,711 x 0,995tuổi (năm)

		$\leq 0,8$	$135 \times (\text{Creatinin}/0,9) - 0,601 \times (\text{Cys C}/0,8) - 0,375 \times 0,995^{\text{tuổi (năm)}}$
	$> 0,9$	$> 0,8$	$135 \times (\text{Creatinin}/0,9) - 0,601 \times (\text{Cys C}/0,8) - 0,711 \times 0,995^{\text{tuổi (năm)}}$

**Các công thức này được tính toán bằng phần mềm tại website:**

*[https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator)*

### 2.2.3.11. Chẩn đoán hình ảnh

#### **Tổn thương thận trên siêu âm:**

Siêu âm hệ tiết niệu được thực hiện nhằm đánh giá hình thái thận và phát hiện các bất thường cấu trúc. Các dấu hiệu tổn thương thận trên siêu âm bao gồm: Giảm kích thước thận, ranh giới vỏ – tủy không rõ, tăng âm vỏ thận, mất phân biệt giữa vùng vỏ và vùng tủy, mỏng vỏ thận, hoặc các hình ảnh gợi ý teo nhu mô thận. Những thay đổi này có thể phản ánh tình trạng tổn thương nhu mô tiến triển và có ý nghĩa trong đánh giá chức năng thận cũng như tiên lượng bệnh nhân.

**Giãn tĩnh mạch thực quản:** Nội soi tiêu hóa trên được tiến hành để đánh giá sự hiện diện và mức độ giãn tĩnh mạch thực quản – một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân xơ gan mất bù do tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Mức độ giãn được phân loại theo tiêu chuẩn sau [121],[161].

**Độ I (giãn nhẹ):** Tĩnh mạch giãn vừa phải, nổi gờ lên mặt niêm mạc thực quản, không ngoằn ngoèo.

**Độ II (giãn trung bình):** Tĩnh mạch giãn rõ, có hình dạng ngoằn ngoèo, nhưng chiếm ít hơn 1/3 chu vi lòng thực quản.

**Độ III (giãn nhiều):** Tĩnh mạch giãn lớn, chiếm hơn 1/3 chu vi lòng thực quản, có nguy cơ cao gây xuất huyết tiêu hóa trên.



**Hình 2.2.** Phân độ giãn tĩnh mạch thực quản (Nguồn Pallio S, 2023) [121].

## 2.2.4. Các bước tiến hành

### 2.2.4.1. Chọn bệnh nhân

Tất cả các bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán xơ gan mất bù đang điều trị tại Khoa Nội Tiêu hoá, Bệnh viện Đà Nẵng trong thời gian nghiên cứu, và thỏa mãn đầy đủ tiêu chuẩn chọn bệnh cũng như không thuộc tiêu chuẩn loại trừ, đều được đưa vào nghiên cứu.

### 2.2.4.2. Khám lâm sàng

Tất cả bệnh nhân đều được thăm khám toàn diện, khai thác bệnh sử và tiền sử một cách chi tiết, ghi chép đầy đủ vào phiếu điều tra theo mẫu nghiên cứu (phụ lục). Các thông tin được thu thập bao gồm [5]:

Yếu tố dịch tễ học: Tuổi, giới, nghề nghiệp.

Yếu tố ảnh hưởng đến thể tích tuần hoàn và chức năng thận: Tiền sử nôn máu, đi cầu phân đen, tiêu chảy, dấu hiệu nhiễm khuẩn, tiền sử bệnh thận, viêm gan, lạm dụng rượu, sử dụng các thuốc độc thận (NSAID, aminoglycoside, ức chế men chuyển, lợi tiểu...) trong vòng 1 tháng trước nhập viện.

Tiền sử bệnh lý nội khoa khác và sử dụng thuốc có thể ảnh hưởng đến nồng độ creatinin hoặc cystatin C (ví dụ: bệnh lý tuyến giáp, đang điều trị corticoid).

Các triệu chứng cơ năng: Chán ăn, mệt mỏi, đau bụng, tiểu sẫm màu, vàng da.

Khám thực thể: Đánh giá các dấu hiệu thường gặp ở bệnh nhân xơ gan như: Sao mạch, ban đỏ lòng bàn tay, tuần hoàn bàng hệ, báng bụng, lách to, phù chi dưới, thiếu máu lâm sàng [50].

#### **2.2.4.3. Thực hiện các xét nghiệm**

Các xét nghiệm được thực hiện vào buổi sáng, sau khi tình trạng cấp tính của bệnh nhân đã được ổn định.

**Xét nghiệm huyết học và đông máu:** Thực hiện tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Đà Nẵng

Công thức máu 26 thông số. Chức năng đông máu: PT, INR, APTT. HBsAg, anti-HCV

**Xét nghiệm sinh hóa – miễn dịch:** Thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Đà Nẵng

AST, ALT, GGT, bilirubin toàn phần, amoniac, albumin, calci ion hóa, lactate, protide, AFP, FT4, TSH, creatinin, cystatin C.

Xét nghiệm nước tiểu 10 thông số, dịch màng bụng (nếu có).

**Xét nghiệm vi sinh:** Thực hiện tại Khoa Vi sinh – Bệnh viện Đà Nẵng  
Cấy máu ở bệnh nhân có sốt.

Cấy dịch màng bụng và nước tiểu (nếu có chỉ định).

#### **Chẩn đoán hình ảnh:**

**Siêu âm bụng:** Nhằm phát hiện tổn thương thực thể tại thận (thận đa nang, u thận, một thận, tắc nghẽn đường tiết niệu).

**Nội soi dạ dày – thực quản:** Thực hiện tại phòng Nội soi, Khoa Nội tiêu hóa hoặc Khoa Thăm dò Chức năng, Bệnh viện Đà Nẵng.

Đánh giá giãn tĩnh mạch thực quản theo phân độ: Không giãn, độ I, độ II, độ III. Với độ III hoặc có dấu hiệu nguy cơ xuất huyết, tiến hành thắt tĩnh mạch giãn hoặc theo dõi định kỳ mỗi 3–6 tháng; với độ I–II, theo dõi nội soi lại sau 12–18 tháng.

#### 2.2.4.4. *Chẩn đoán xơ gan mất bù*

Xơ gan mất bù được chẩn đoán theo các khuyến cáo của Hiệp hội Nghiên cứu Gan Châu Âu (EASL) và Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh Gan Hoa Kỳ (AASLD) như ở trên [30],[50].

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị theo phác đồ chuẩn hiện hành của bệnh viện dành cho bệnh nhân xơ gan mất bù, phù hợp với các khuyến cáo chuyên ngành đang được áp dụng trong thực hành lâm sàng[30],[50].

Điều trị bao gồm các biện pháp ổn định huyết động, điều chỉnh cân bằng dịch và điện giải, kiểm soát nhiễm trùng, xử trí các biến chứng như báng, xuất huyết tiêu hóa, bệnh não gan và các biến chứng liên quan khác.

Đối với bệnh nhân có tổn thương thận cấp, việc xử trí bao gồm ngừng các thuốc có nguy cơ gây độc thận, bù albumin khi có chỉ định, điều chỉnh giảm thể tích tuần hoàn hiệu dụng và điều trị nguyên nhân thúc đẩy. Trong trường hợp hội chứng gan thận, bệnh nhân được điều trị theo phác đồ chuyên khoa bao gồm albumin phối hợp thuốc co mạch [22].

#### 2.2.4.5. *Theo dõi sống còn*

Tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu đều được giải thích đầy đủ về mục tiêu, phương pháp và quyền lợi khi tham gia nghiên cứu. Sau khi đồng thuận tham gia, người bệnh hoặc thân nhân cung cấp thông tin liên lạc (số điện thoại) để phục vụ cho quá trình theo dõi sau xuất viện.

Theo dõi sống còn được thực hiện tại bốn mốc thời gian gồm 30 ngày, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng kể từ thời điểm nhập viện. Thông tin sống còn được thu thập thông qua hồ sơ điều trị trong các lần nhập viện tiếp theo tại Bệnh viện Đà Nẵng hoặc thông qua liên hệ điện thoại với người bệnh hoặc thân nhân.

Trong mỗi lần liên hệ, nhóm nghiên cứu xác nhận tình trạng sống còn của người bệnh và cập nhật các thông tin liên quan theo mẫu bảng hỏi chuẩn hóa nhằm đảm bảo tính nhất quán của dữ liệu thu thập. Trường hợp tử vong được

ghi nhận khi thân nhân trực hệ của người bệnh xác nhận và cung cấp thời điểm tử vong.

Người bệnh được xem là mất theo dõi khi không thể liên lạc qua điện thoại trong ba lần liên tiếp trong vòng ba tháng; thời điểm mất theo dõi được tính từ lần liên lạc đầu tiên không thực hiện được. Việc thu thập thông tin được thực hiện bởi các thành viên của nhóm nghiên cứu theo quy trình thống nhất

### 2.2.5. Xử lý số liệu

Dữ liệu thu thập từ phiếu điều tra được nhập vào máy tính và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel và SPSS phiên bản 26,0 [10].

**Dữ liệu định lượng:** Nếu phân phối chuẩn: Trình bày dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn (SD). Nếu không phân phối chuẩn: Trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR). Kiểm định phân phối bằng phép thử Kolmogorov–Smirnov.

**Dữ liệu định tính:** Trình bày bằng tần suất, tỷ lệ phần trăm, và biểu đồ.

#### Phân tích thống kê:

\* So sánh hai nhóm:

Nếu biến phân phối chuẩn: Dùng t-test độc lập.

Nếu không chuẩn: Dùng Mann–Whitney U test.

\* So sánh nhiều nhóm ( $\geq 3$ ):

Phân phối chuẩn: ANOVA một yếu tố. Không chuẩn: Kruskal–Wallis test.

Những đặc điểm có khác biệt giữa 2 nhóm với giá trị  $p < 0,05$  được đưa vào phương trình hồi quy đa biến để xác định mối liên quan giữa cystatin C và tử vong, độc lập với các tình trạng bệnh lý đi kèm, ở bệnh nhân XGMB nhập viện. Việc chọn các biến số trong mô hình dựa vào phương pháp hồi quy từng bước. Mức độ đúng đắn của mô hình được đánh giá dựa vào đánh giá mức độ phù hợp (goodness-of-fit) với kiểm định Hosmer-Lemeshow.

- Phân tích thời gian sống còn bằng phép kiểm Kaplan-Meier và so sánh giữa các nhóm bằng phép kiểm Log-rank. Giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê. Các yếu tố liên quan đến tử vong được phân tích bằng mô hình hồi quy Cox đơn biến và đa biến nhằm xác định các yếu tố tiên lượng độc lập; kết quả được biểu diễn bằng Hazard Ratio (HR) và khoảng tin cậy 95%.

- Giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê.

**Tương quan giữa hai biến liên tục[10]:**

Phân phối chuẩn: Hệ số tương quan Pearson ( $r$ ).

Không chuẩn: Hệ số tương quan Spearman ( $\rho$ ).

Mức độ tương quan:

0–0,3: Yếu

0,3–0,6: Trung bình

0,6–0,8: Chặt chẽ

0,8: Rất chặt chẽ

Dấu âm: Tương quan nghịch

**Đánh giá năng lực chẩn đoán và tiên lượng tử vong:** Sử dụng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic). Giá trị AUC đánh giá độ chính xác [10]:

0,5: Không có giá trị (Ngẫu nhiên)

0,5–<0,7: Kém

0,7–<0,8: Trung bình

0,8–<0,9: Tốt

$\geq 0,9$ : Rất tốt/Xuất sắc

**Đánh giá mô hình hồi quy tuyến tính:**

Áp dụng phương trình:  $y = \beta_0 + \beta_1 x$

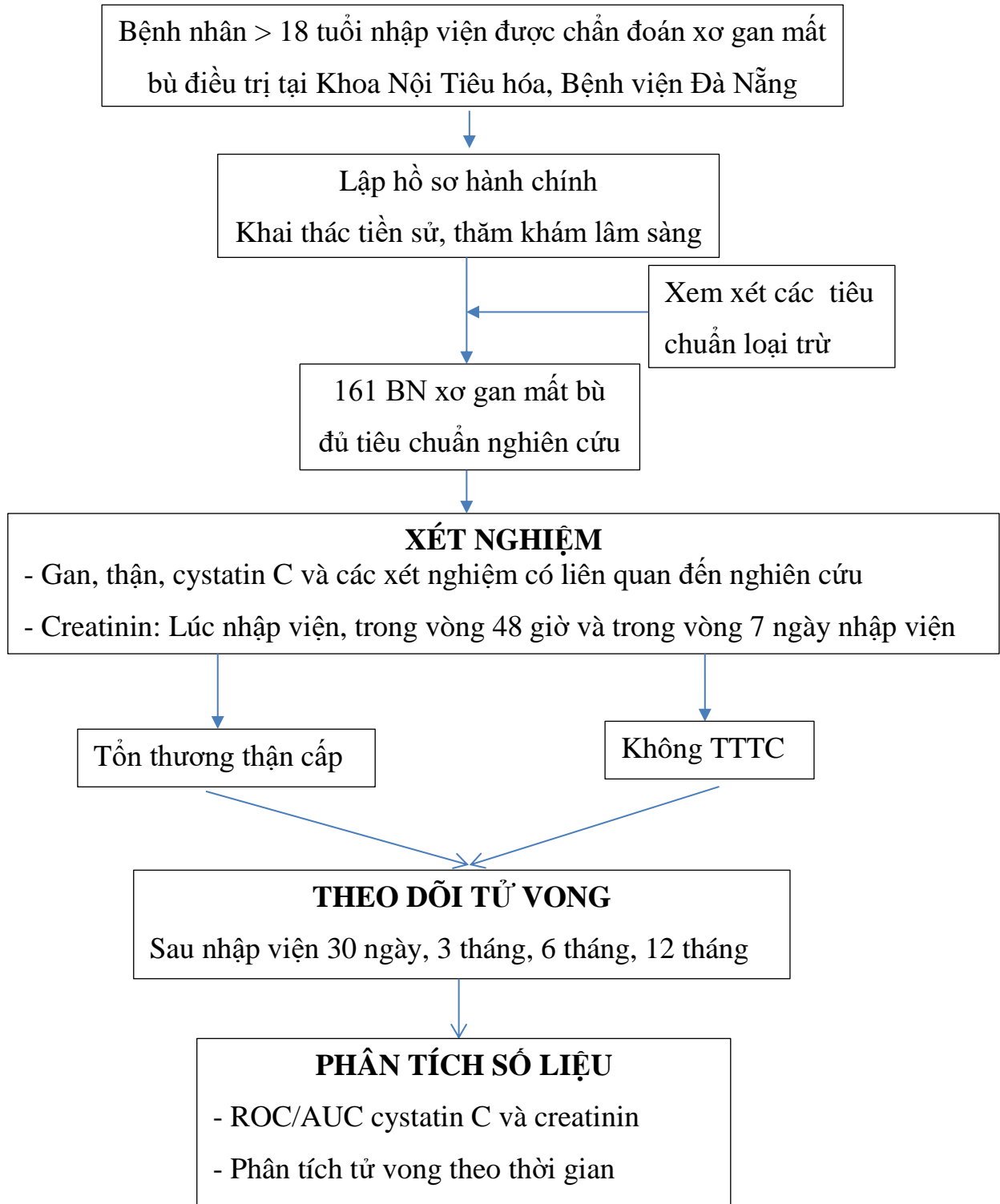
Trong đó,  $y$  là biến phụ thuộc,  $x$  là biến độc lập,  $\beta_0$ : hằng số,  $\beta_1$ : Hệ số hồi quy (mức thay đổi trung bình của  $y$  khi  $x$  tăng 1 đơn vị)

**Không chế sai số:**

- Sai số liên quan đến quá trình thu thập và xử lý số liệu.
  - + Lựa chọn bệnh nhân chặt chẽ, theo đúng tiêu chuẩn nghiên cứu.
  - + Tất cả mẫu máu được thu thập theo quy trình thống nhất về thời điểm lấy mẫu, kỹ thuật lấy và bảo quản mẫu. Xét nghiệm cystatin C được thực hiện trên cùng hệ thống máy xét nghiệm, sử dụng cùng bộ thuốc thử và tuân thủ quy trình kiểm chuẩn định kỳ của phòng xét nghiệm nhằm giảm sai số đo lường và sai số giữa các lần xét nghiệm.
- Đối với thông tin theo dõi tử vong sau xuất viện, nghiên cứu sử dụng mẫu bảng hỏi chuẩn hóa trong quá trình liên hệ qua điện thoại nhằm thống nhất nội dung thu thập. Thông tin tình trạng sống còn và nguyên nhân tử vong được xác nhận từ bệnh nhân hoặc thân nhân trực tiếp; trong trường hợp có hồ sơ bệnh án hoặc giấy xác nhận tử vong, các thông tin này được đối chiếu để tăng độ chính xác. Các trường hợp không liên hệ được hoặc thiếu thông tin được ghi nhận và xử lý theo quy trình nghiên cứu nhằm hạn chế sai số thông tin.

### 2.2.6. Sơ đồ nghiên cứu

#### SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



### **2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

Đề cương nghiên cứu đã được phê duyệt chấp thuận và gia hạn bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Dược Huế với mã số H 2022/503 ngày 20 tháng 10 năm 2022 và được sự chấp thuận của Bệnh viện Đà Nẵng.

Người bệnh và thân nhân được giải thích đầy đủ và rõ ràng về tình trạng bệnh, phương pháp điều trị, theo dõi sống còn qua điện thoại, cũng như mục đích, nội dung và phương pháp tiến hành nghiên cứu. Tất cả các đối tượng đều tự nguyện tham gia nghiên cứu sau khi đã đồng ý.

Trong phiếu thu thập thông tin, tên bệnh nhân được viết tắt và mã hóa bằng số hồ sơ, nhằm đảm bảo bảo mật tuyệt đối thông tin cá nhân. Các xét nghiệm và cận lâm sàng được sử dụng trong nghiên cứu đều nằm trong phác đồ điều trị chuẩn của khoa Nội Tiêu hóa – Bệnh viện Đà Nẵng, không gây thêm chi phí hay nguy cơ cho người bệnh.

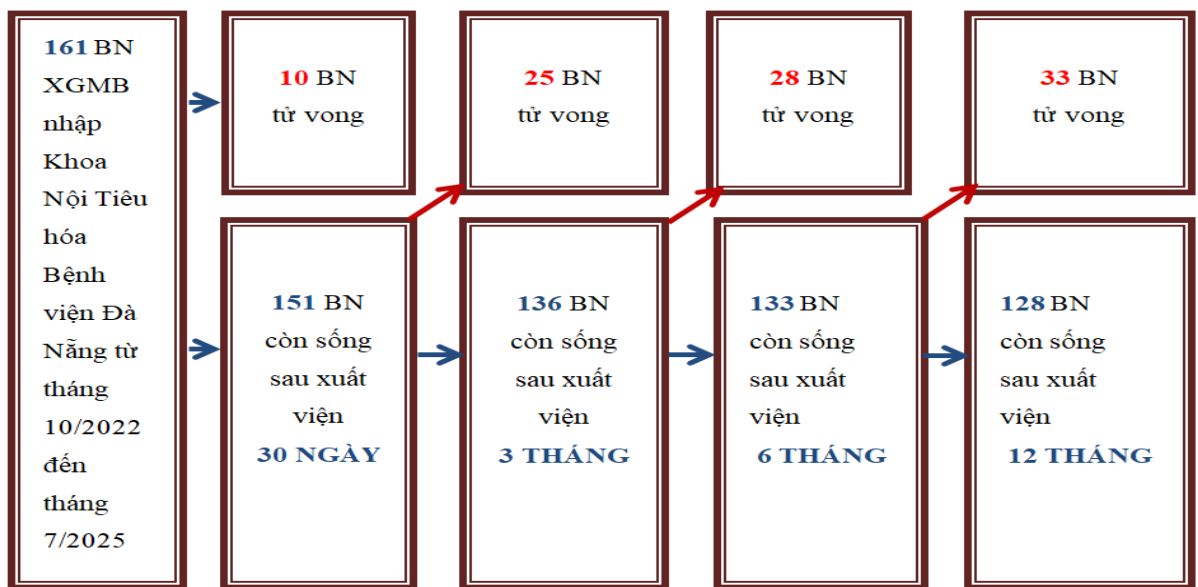
Sau khi kết thúc nghiên cứu, người bệnh và thân nhân vẫn được duy trì quyền được tư vấn sức khỏe qua điện thoại, thể hiện cam kết chăm sóc toàn diện và lâu dài.

Toàn bộ nghiên cứu được tiến hành theo đúng quy định hiện hành về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học tại Việt Nam, phù hợp với Tuyên bố Helsinki, hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam, và các chuẩn mực quốc tế về nghiên cứu trên đối tượng người.

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 161 bệnh nhân xơ gan mất bù đủ tiêu chuẩn được điều trị và theo dõi tại Khoa Nội Tiêu hóa Bệnh viện Đà Nẵng từ tháng 10/2022 đến tháng 7/2025 và được theo dõi biến cố tử vong tại các thời điểm 30 ngày, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng tính từ ngày nhập viện.



Sơ đồ 3.1. Lược đồ theo dõi sống còn của BN XGMB nhập viện

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

#### 3.1.1. Đặc điểm về tuổi

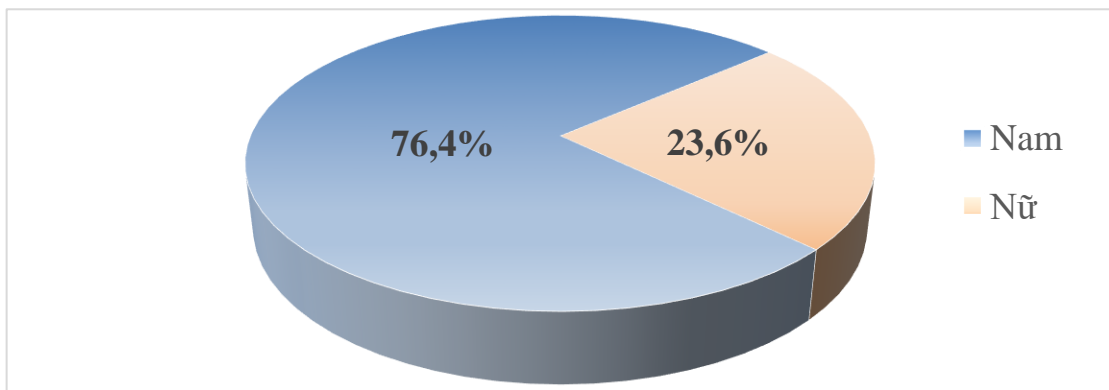
Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi

Tuổi	n	%
< 40	11	6,8
40 - <50	28	17,4
50 - <60	62	38,5
60 - <70	42	26,1
≥70	18	11,2

Tổng	161	100,0
TB ± ĐLC	58,2 ± 12,6	
Lớn nhất	84	
Nhỏ nhất	21	

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 58,2± 12,6. Nhóm tuổi phổ biến nhất là từ 40-<70 chiếm tỉ lệ 82%.

### 3.1.2. Đặc điểm về giới



**Biểu đồ 3.1.** Phân bố giới tính

**Nhận xét:** Nam giới chiếm đa số (76,4%) với tỉ lệ nam/nữ = 3,2/1

### 3.1.3. Nguyên nhân xơ gan

**Bảng 3.2.** Nguyên nhân xơ gan theo giới tính

Nguyên nhân xơ gan	Nam (n=123)		Nữ (n=38)		Chung (n=161)	
	n	%	n	%	n	%
Rượu	72	58,5	2	5,3	74	46,0
Viêm gan B đơn thuần	18	14,6	20	52,6	38	23,6
Viêm gan C đơn thuần	4	3,3	1	2,6	5	3,1
Viêm gan B + C	0	0,0	1	2,6	1	0,6
Viêm gan B và rượu	15	12,2	0	0,0	15	9,3
Viêm gan C và rượu	4	3,3	0	0,0	4	2,5
Viêm gan B, C kết hợp rượu	1	0,8	0	0,0	1	0,6
Khác	9	7,3	14	36,8	23	14,3

**Nhận xét:** Rượu là nguyên nhân phổ biến nhất gây xơ gan trong nghiên cứu, chiếm 46,0% tổng số ca, đặc biệt cao ở nam giới (58,5%), trong khi nữ giới chủ yếu mắc xơ gan do viêm gan B (52,6%). Đáng chú ý, có 36,8% trường hợp xơ gan ở nữ không xác định rõ nguyên nhân.

### 3.1.4. Các yếu tố thúc đẩy của tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan

**Bảng 3.3.** Các yếu tố thúc đẩy của tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan

Các yếu tố thúc đẩy		n	%
Tiền sử dùng thuốc 1 tháng trước nhập viện	Thuốc lợi tiểu	18	11,2
	Thuốc ức chế men chuyển	14	8,7
	NSAID	19	11,8
	Kháng sinh	36	22,5
Tiêu chảy (>3 lần/ ngày)		19	11,8
Nhiễm trùng		76	47,2

**Nhận xét:** Trong số các yếu tố thúc đẩy được ghi nhận, nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao nhất với 47,2%, tiếp đến sử dụng kháng sinh trong vòng 1 tháng trước nhập viện (22,5%), NSAID (11,8%), lợi tiểu (11,2%) và ức chế men chuyển (8,7%) cũng được ghi nhận ở tỷ lệ đáng kể. Tiêu chảy xuất hiện ở 11,8% bệnh nhân.

### 3.1.5. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.4.** Đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Vàng da, niêm mạc	112	69,6
Đau bụng	116	72,0
Xuất huyết tiêu hoá	47	29,2
Báng	73	45,3
Bệnh não gan	41	25,4

**Nhận xét:** Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất khi nhập viện ở bệnh nhân xơ gan mất bù là đau bụng (72,0%), theo sau là vàng da, niêm mạc (69,6%) và báng bụng (45,3%). Xuất huyết tiêu hóa và bệnh não gan được ghi nhận với tỷ lệ lần lượt là 29,2% và 25,4%.

### 3.1.6. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.5.** Đặc điểm xét nghiệm công thức máu - đông máu

Chỉ số	n	TB ± ĐLC	LN	NN
Hồng cầu (M/uL)	161	3,3 ± 0,9	6,4	0,8
Hemoglobin (g/dL)	161	102,2 ± 28,4	187,0	30,0
Bạch cầu (K/uL)	161	6,50 (4,5 - 9,2)	29,3	1,70
Tiểu cầu (K/uL)	161	97,0 (66,3 - 139,0)	581	9
INR	161	1,46 (1,3 - 1,8)	3,62	0,94
Thời gian đông máu nội sinh APTT (giây)	161	34,0 (31,1 - 38,3)	79,60	1,27
Fibrinogen máu (g/L)	161	1,8 (1,4 - 2,3)	6,73	0,51

**Nhận xét:** Giá trị trung bình của số lượng hồng cầu, hemoglobin, tiểu cầu giảm tương ứng nhận các giá trị 3,3 ± 0,9 M/uL, 102,2 ± 28,4 g/dL, 97,0 K/uL. INR tăng với giá trị 1,46. Thời gian đông máu nội sinh có giá trị nằm trong giới hạn tương đối bình thường.

**Bảng 3.6.** Đặc điểm xét nghiệm sinh hoá liên quan đến đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	n	Giá trị	LN	NN
Bilirubin toàn phần (µmol /L)	161	47,1 (24,5 - 87,5)	608,6	6,8
Ure (mmol/L)	161	4,8 (2,9 - 7,7)	27,0	1,20
Creatinin 24g đầu (µmol /L)	161	69,0 (56,4 - 86,5)	360,0	33,0

Creatinin trong vòng 48g ( $\mu\text{mol/L}$ )	161	76,0 (63,0 - 90,5)	394,0	32,0
Creatinin trong 7 ngày nhập viện ( $\mu\text{mol/L}$ )	161	77,0 (72,0 - 101,5)	423,0	36,6
$\text{Na}^+$ (mmol/L)	161	132,9 (129,2 - 135,9)	143,4	111,6
$\text{K}^+$ (mmol/L)	161	$3,6 \pm 0,6$	5,5	1,9
Protide máu (g/L)	161	$62,2 \pm 9,8$	86,1	28,0
Albumin máu (g/L)	161	25,7 (21,5 - 30,3)	47,9	13,0
Điểm Child-Pugh TB	161	9,0 (8,0 - 11,0)	15	5
Child-Pugh A	13	8,1%		
Child-Pugh B	70	43,5%		
Child-Pugh C	78	48,4%		
Điểm MELD	161	14,9 (11,5 - 18,6)	44,1	5,9
Điểm MELD-Na	161	19,2 (13,2 - 27,8)	54,1	8,2
GFR theo công thức CKD.EPI 2021 creatinin	161	96,1 (74,4 - 109,5)	144,9	15,5
GFR theo công thức CKD.EPI 2012 cystatin C	161	$66,4 \pm 24,9$	125,3	9,8
GFR theo công thức CKD.EPI 2021 creatinin-cystatin C	161	$76,9 \pm 23,4$	124,5	14,0

**Nhận xét:** Giá trị của creatinin huyết thanh ở thời điểm 24 giờ đầu, 48 giờ đầu và trong 7 ngày tương ứng là 69,0  $\mu\text{mol/L}$ , 76,0  $\mu\text{mol/L}$  và 77,0  $\mu\text{mol/L}$  trong khi giá trị trung bình protide máu và albumin máu lần lượt là  $62,2 \pm 9,8$  g/L và 25,7 g/L. Giá trị trung bình bilirubin toàn phần là 47,1 (24,5 - 87,5)  $\mu\text{mol/L}$ . Điểm Child-Pugh TB là 9,0, trong đó mức C thường gặp nhất chiếm tỉ lệ

48,4%. Điểm MELD và MELD-Na trung bình lần lượt là 14,9(11,5 - 18,6) và 19,2(13,2 - 27,8). Các công thức ước đoán GFR theo CKD-EPI 2009 creatinin, CKD-EPI 2012 cystatin C và CKD-EPI 2021 creatinin –cystatin C lần lượt là 96,1,  $66,4 \pm 24,9$  và  $76,9 \pm 23,4$ .

**Bảng 3.7.** Đặc điểm giãn tĩnh mạch thực quản qua nội soi dạ dày (n=62)

<b>Giãn tĩnh mạch thực quản</b>	<b>Số lượng (n=62)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Độ I	6	9,7
Độ II	15	24,2
Độ III	41	66,1
<b>Tổng</b>	<b>62</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:** Có 62 trường hợp ghi nhận có giãn tĩnh mạch thực quản qua nội soi thực quản-dạ dày-tá tràng, trong đó giãn tĩnh mạch độ III chiếm tỉ lệ cao nhất với 66,1 %, tiếp theo là giãn tĩnh mạch độ II và độ I lần lượt chiếm tỉ lệ 24,2% và 9,7%.

### **3.2. NỒNG ĐỘ CYSTATIN C HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MẮT BÙ.**

#### **3.2.1. Đặc điểm nồng độ cystatin C ở đối tượng nghiên cứu**

**Bảng 3.8.** Đặc điểm nồng độ cystatin C lúc nhập viện

<b>Cystatin C(mg/L)</b>	<b>(n=161)</b>	<b>%</b>
<b>Tăng (&gt;1,02)</b>	96	59,6
<b>Không tăng</b>	65	40,4
<b>TB ± ĐLC</b>	$1,29 \pm 0,60$	
<b>Trung vị</b>	1,09	
<b>(khoảng tứ phân vị)</b>	(0,95 - 1,39)	

**Nhận xét:** Nồng độ cystatin C huyết thanh trung bình là  $1,29 \pm 0,60$  mg/L, 59,6% bệnh nhân có tăng cystatin C.

### 3.2.2. Nồng độ cystatin C ở đối tượng nghiên cứu theo giới

**Bảng 3.9.** Đặc điểm nồng độ cystatin C ở đối tượng nghiên cứu theo giới

Giới	Nam	Nữ	p	Chung
<b>TB ± ĐLC</b>	1,28 ± 0,57	1,30 ± 0,68	-	1,29 ± 0,60
<b>Trung vị (khoảng tứ phân vị)</b>	1,11 (0,95 - 1,40)	1,07 (0,98 - 1,40)	0,990	1,09 (0,95 - 1,39)

**Nhận xét:** Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ cystatin C huyết thanh giữa nam (1,28 ± 0,57 mg/L) và nữ (1,30 ± 0,68 mg/L) trong nhóm bệnh nhân xơ gan mất bù (p = 0,990).

### 3.2.3. Mối liên quan giữa cystatin C với các yếu tố ở bệnh nhân XGMB

**Bảng 3.10.** Hồi quy tuyến tính đơn biến các yếu tố liên quan đến cystatin C ở bệnh nhân XGMB

Biến số	B	r	p	95% CI B	
				Dưới	Trên
TC dùng lợi tiểu	0,443	0,234	<b>0,003</b>	0,155	0,731
TC dùng NSAID	0,017	0,009	0,909	-2,73	0,306
TC dùng ƯCMC	-0,167	-0,079	0,319	-0,497	0,163
Tuổi	0,006	0,127	0,109	-0,001	0,014
Giới (nữ)	0,018	0,013	0,873	-0,202	0,238
Bảng bụng	0,272	0,227	<b>0,004</b>	0,089	0,455
XHTH	0,268	0,206	<b>0,009</b>	0,468	0,069

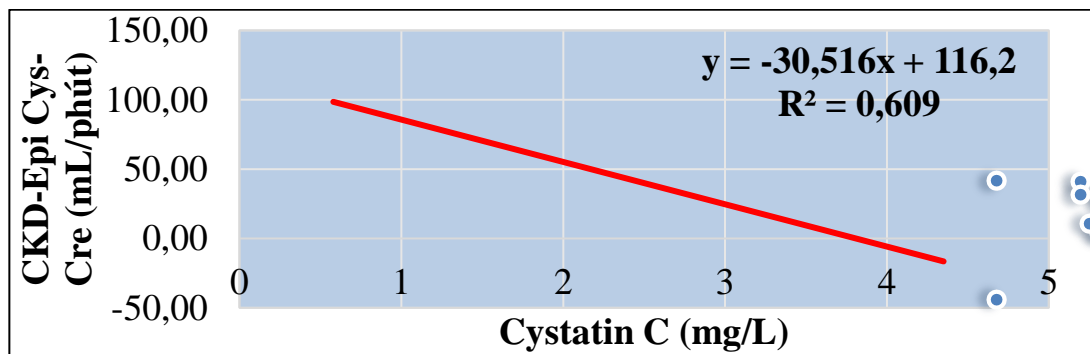
**Nhận xét:** Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến cho thấy nồng độ cystatin C có liên quan có ý nghĩa thống kê với việc sử dụng lợi tiểu, tình trạng bảng bụng và xuất huyết tiêu hóa (p < 0,05), trong khi tuổi, giới và việc sử dụng NSAID hoặc thuốc ức chế men chuyển không có liên quan có ý nghĩa thống kê.

### 3.2.4. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với GFR ước tính theo công thức CKD-EPI 2021 dựa vào creatinin-cystatin C

**Bảng 3.11.** Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với GFR ước tính theo công thức CKD-EPI 2021 dựa vào creatinin-cystatin C

Thông số	Cystatin C		Creatinin	
	r	p	r	p
CKD-EPI 2021 dựa vào creatinin-cystatin C	-0,780	<0,001	-0,640	<0,001

**Nhận xét:** Cystatin C có mối tương quan nghịch chặt chẽ hơn với eGFR theo công thức CKD-EPI 2021 dựa vào creatinin-cystatin C so với creatinin ( $r = -0,780$  so với  $r = -0,640$ ;  $p < 0,001$ ).



**Biểu đồ 3.2.** Mối tương quan giữa cystatin C và GFR ước tính theo công thức CKD-EPI 2021 (creatinin–cystatin C)

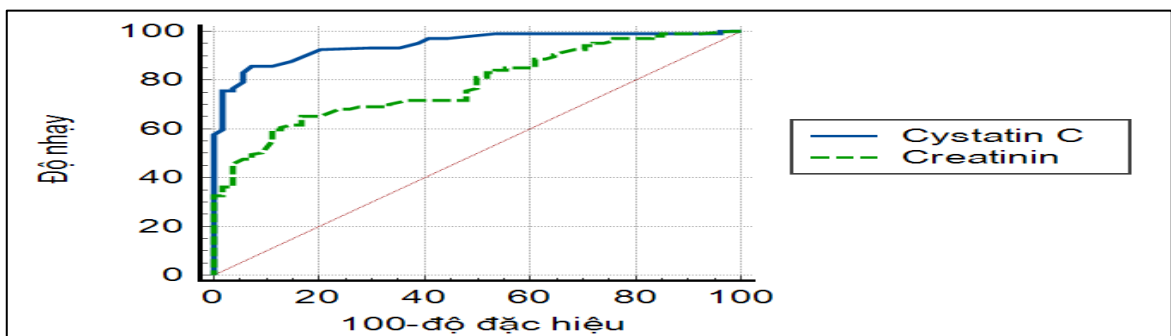
**Nhận xét:** Biểu đồ cho thấy mối tương quan nghịch chặt chẽ giữa nồng độ cystatin C và eGFR ước tính theo CKD-EPI 2021 (creatinin–cystatin C), với hệ số tương quan  $r = -0,780$  ( $p < 0,001$ ). Phương trình hồi quy tuyến tính:  $eGFR = -30,516 \times \text{cystatin C} + 116,2$ .

### 3.2.5. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm GFR ước tính theo công thức CKD-EPI 2021 (creatinin–cystatin C).

**Bảng 3.12.** Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC- ROC của cystatin C trong ước tính giảm GFR < 90 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> theo công thức CKD-EPI 2021 (creatinin–cystatin C).

Thông số	Dự báo giảm GFR < 90 ml/phút/1,73m <sup>2</sup> ước tính theo công thức CKD-EPI 2021(creatinin–cystatin C)				
	Điểm cắt	Độ nhạy(%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC ROC (95% CI)	p
<b>Cystatin C (mg/L)</b>	>1,02	86,0	92,6	0,946 (0,899-0,975)	<0,001
<b>Creatinin (μmol/l)</b>	>69	65,4	83,3	0,784 (0,712-0,845)	<0,001

**Nhận xét:** Với điểm cắt >1,02 mg/L, cystatin C huyết thanh đạt độ nhạy 86,0%, độ đặc hiệu 92,6% và AUC-ROC 0,946 (p < 0,001), cao hơn so với creatinin (AUC-ROC 0,784), cho thấy cystatin C có giá trị tốt hơn trong dự báo giảm GFR <90 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> theo công thức CKD-EPI 2021.



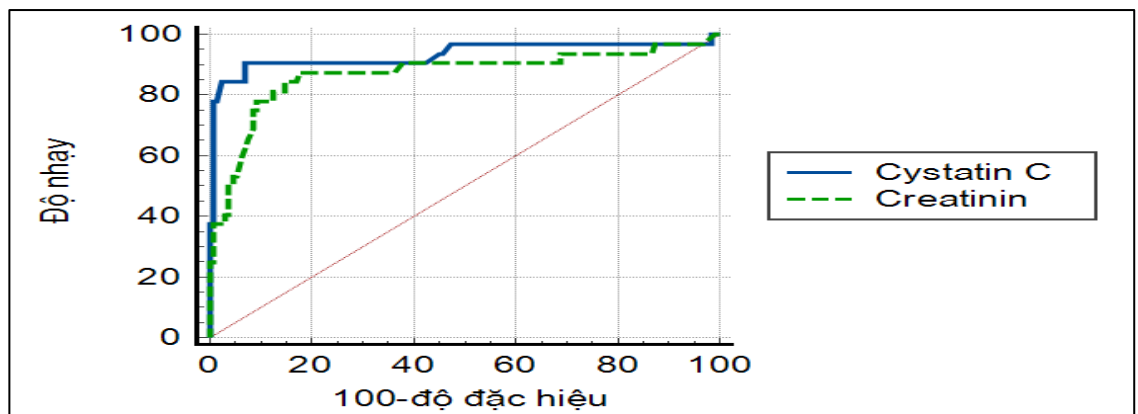
**Biểu đồ 3.3.** So sánh giá trị cystatin C và creatinin trong tiên lượng giảm GFR < 90 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> ước tính theo công thức CKD-EPI 2021(creatinin–cystatin C)

**Nhận xét:** Đường cong ROC cho thấy cystatin C có độ chính xác chẩn đoán cao hơn so với creatinin trong dự báo giảm GFR < 90 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> theo công thức CKD-EPI 2021.

**Bảng 3.13.** Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC- ROC của cystatin C trong ước tính giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> theo công thức CKD-EPI 2021(cre–cys C)

Thông số	Dự báo giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m <sup>2</sup> ước tính theo công thức CKD-EPI 2021(cre–cys C)				
	Điểm cắt	Độ nhạy(%) (95% CI)	Độ đặc hiệu(%) (95% CI)	AUC ROC (95% CI)	p
<b>Cystatin C</b> (mg/L)	>1,41	90,6	93,0	0,932 (0,882-0,966)	<0,001
<b>Creatinin</b> (μmol/l)	>77	87,5	82,2	0,869(0,807- 0,917)	<0,001

**Nhận xét:** Với điểm cắt >1,41 mg/L, cystatin C đạt độ nhạy 90,6%, độ đặc hiệu 93,0% và AUC-ROC 0,932 (p < 0,001), cho thấy giá trị cao trong dự báo giảm GFR <60 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> theo CKD-EPI 2021, vượt trội so với creatinin (AUC-ROC 0,869).



**Biểu đồ 3.4.** So sánh giá trị cystatin C và creatinin trong tiên lượng giảm mức lọc cầu thận < 60 ml/phút ước tính theo công thức CKD-EPI 2021(cre-cys C).

**Nhận xét:** Đường cong ROC cho thấy cystatin C có độ chính xác chẩn đoán cao hơn so với creatinin trong dự báo giảm mức lọc cầu thận <60 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> theo công thức CKD-EPI 2021

### 3.2.6. Mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với các thang điểm tiên lượng của bệnh nhân XGMB

**Bảng 3.14.** Mối liên quan giữa cystatin C và phân độ Child-Pugh và điểm số MELD, MELD-Na

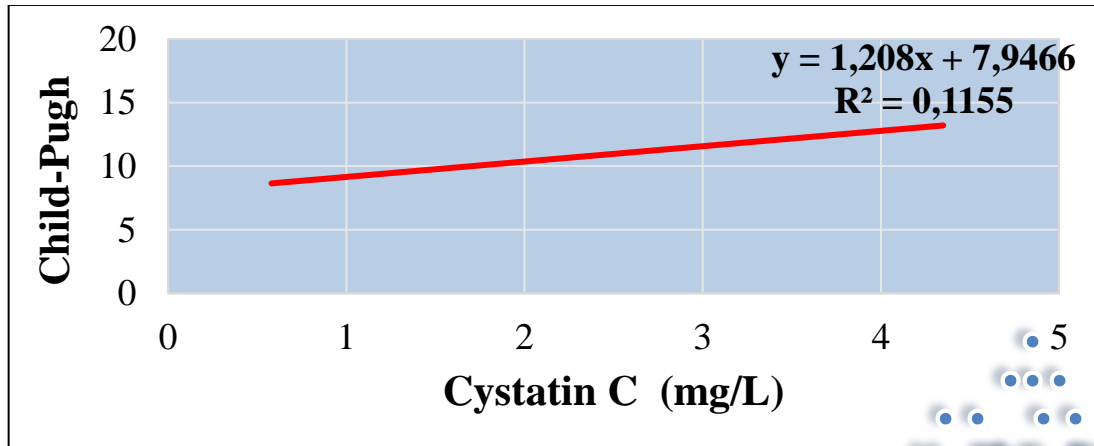
Cystatin C		Tăng		Không tăng		P	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	p
		n	%	n	%			
Child-Pugh	C	54	69,2	24	30,8	<b>0,016</b>	1,28 (0,99 - 1,53)	<b>0,001</b>
	A+B	42	50,6	41	49,4		1,03 (0,92 - 1,22)	
MELD	≥ 11	76	60,3	50	39,7	0,735	1,11 (0,95 - 1,46)	0,351
	< 11	20	57,1	15	42,9		1,04 (0,99 - 1,25)	
MELD-Na	≥ 30	25	83,3	5	16,7	<b>0,003</b>	1,43 (1,09 - 2,37)	<b>&lt;0,001</b>
	< 30	71	54,2	60	45,8		1,04 (0,93 - 1,36)	

**Nhận xét:** Tăng cystatin C liên quan có ý nghĩa với mức độ nặng của xơ gan, với tỷ lệ tăng cao hơn ở nhóm Child-Pugh C so với A+B ( $p = 0,016$ ) và ở nhóm MELD-Na  $\geq 30$  so với  $< 30$  ( $p = 0,003$ ), trong khi chưa ghi nhận khác biệt theo phân nhóm MELD.

**Bảng 3.15.** Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với các thang điểm tiên lượng của bệnh nhân XGMB

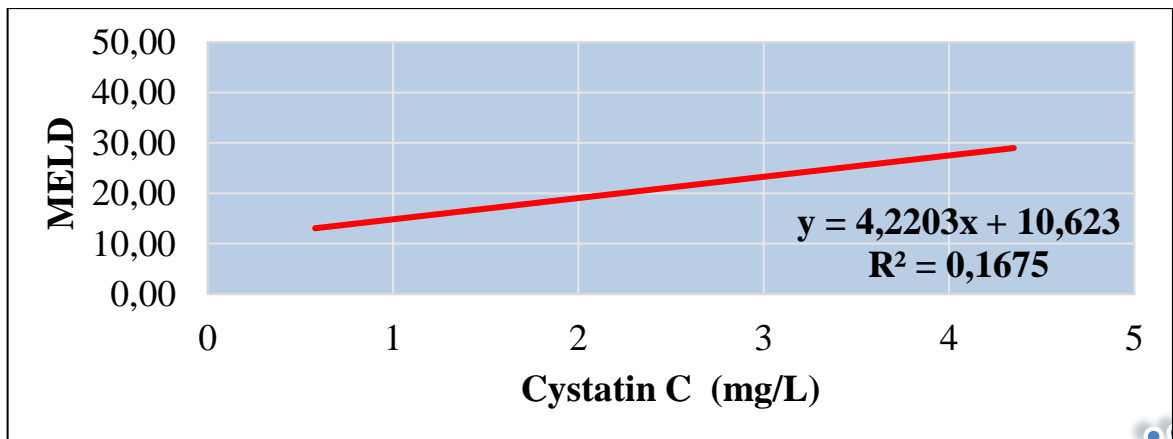
Thông số	Cystatin C		Creatinin	
	r	p	r	p
Child-Pugh	0,340	<b>&lt;0,001</b>	0,251	<b>0,001</b>
MELD	0,409	<b>&lt;0,001</b>	0,437	<b>&lt;0,001</b>
MELD-Na	0,389	<b>&lt;0,001</b>	0,296	<b>&lt;0,001</b>

**Nhận xét:** Cystatin C và creatinin đều có mối tương quan mức độ vừa với các thang điểm tiên lượng Child-Pugh, MELD và MELD-Na ( $p < 0,001$ ). Mức độ tương quan của cystatin C với Child-Pugh và MELD-Na mạnh hơn so với creatinin.



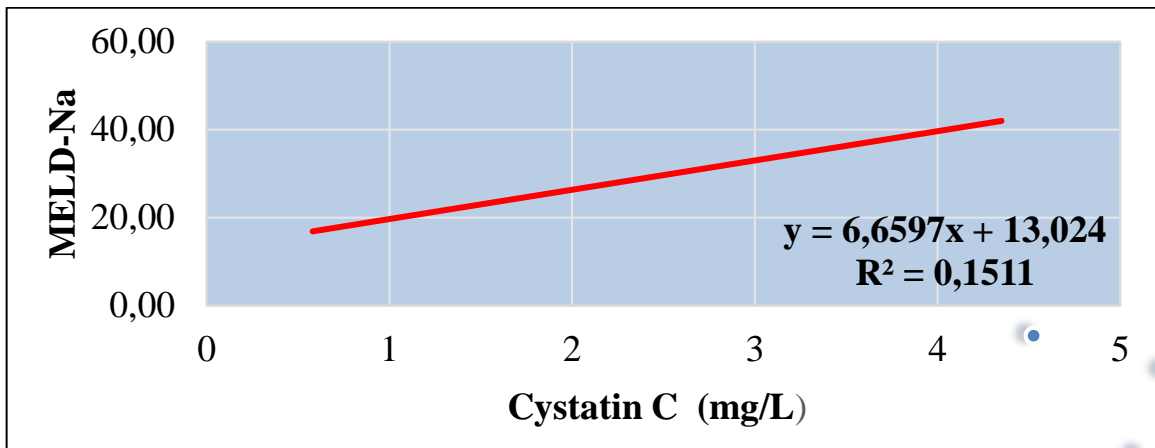
**Biểu đồ 3.5.** Mối tương quan giữa cystatin C và Child-Pugh

**Nhận xét:** Biểu đồ cho thấy mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ cys C huyết thanh và thang điểm Child-Pugh, với hệ số tương quan  $r = 0,340$  ( $p < 0,001$ ). Phương trình hồi quy: Child-Pugh =  $1,21 \times$  Cystatin C + 7,95.



**Biểu đồ 3.6.** Mối tương quan giữa cystatin C và MELD

**Nhận xét:** Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ cystatin C và điểm MELD, với hệ số tương quan  $r = 0,409$  ( $p < 0,001$ ). Phương trình hồi quy: MELD =  $4,22 \times$  Cystatin C + 10,62.



**Biểu đồ 3.7.** Mối tương quan giữa cystatin C và MELD-Na

**Nhận xét:** Biểu đồ cho thấy mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ cystatin C và điểm MELD-Na, với hệ số tương quan  $r = 0,389$  ( $p < 0,001$ ). Phương trình hồi quy:  $\text{MELD-Na} = 6,66 \times \text{Cystatin C} + 13,02$ .

### 3.3. GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG CHẨN ĐOÁN TỔN THƯƠNG THẬN CẤP Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MÁT BÙ

#### 3.3.1. Đặc điểm tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù

**Bảng 3.16.** Tỷ lệ và giai đoạn TTTC theo KDIGO

Thông số	n	%
<b>TTTC</b>		
Có	50	31,1
Không	111	68,9
<b>Giai đoạn tổn thương thận cấp</b>		
Giai đoạn 1	27	54,0
Giai đoạn 2	13	26,0
Giai đoạn 3	10	20,0

**Nhận xét:** Tỷ lệ tổn thương thận cấp (TTTC) theo tiêu chuẩn KDIGO ở bệnh nhân xơ gan mất bù là 31,1%. Đa số bệnh nhân TTTC thuộc giai đoạn 1 (54,0%), tuy nhiên vẫn có 26,0% ở giai đoạn 2 và 20,0% ở giai đoạn 3.

**Bảng 3.17.** Đặc điểm nghiên cứu của bệnh nhân XGMB theo TTTC

TTTC		Có		Không		P
		n	%	n	%	
TC dùng lợi tiểu	Có	13	72,2	5	27,8	<b>&lt;0,001</b>
	Không	37	25,9	106	74,1	
TC dùng NSAID	Có	8	42,1	11	57,9	0,268
	Không	42	29,6	100	70,4	
TC dùng UCMC	Có	5	35,7	9	64,3	0,693
	Không	45	30,6	102	69,4	
Tuổi		55,0 (51,0 - 65,5)		56,0 (49,0 - 65,0)		0,432
Giới		13	34,2	25	65,8	0,631
Bảng bụng	Có	30	41,1	43	58,9	<b>0,012</b>
	Không	20	22,7	68	77,3	
Bệnh não gan	Có	12	29,3	29	70,7	0,774
	Không	38	31,7	82	68,3	
Nhiễm trùng	Có	25	32,9	51	67,1	0,634
	Không	25	29,4	60	70,6	
XHTH	Có	13	27,7	34	72,3	0,550
	Không	37	32,5	77	67,5	
Cystatin C(mg/L)		1,47 (1,06 - 2,01)		1,03 (0,92 - 1,23)		<b>&lt;0,001</b>
Creatinin máu lúc nhập viện ( $\mu\text{mol/L}$ )		79,0 (50,7 - 107,4)		68,0 (58,0 - 76,9)		0,136
Điểm Child-Pugh TB		10,0 (9,0 - 12,0)		9,0 (8,0 - 10,0)		<b>0,003</b>
Điểm MELD		17,59 (12,5 - 22,7)		14,19 (11,1 - 17,8)		<b>0,004</b>

Điểm MELD Na	23,9 (16,9 - 32,6)	17,8 (12,2 - 24,8)	<b>0,002</b>
Số lượng tiểu cầu (K/uL)	111,0 (64,5 - 168,3)	92,0 (67,0 - 129,0)	0,187
INR	1,51 (1,4 - 1,9)	1,44 (1,2 - 1,6)	<b>0,021</b>
Albumin (g/L)	24,20 (20,2 - 28,8)	27,00 (22,2 - 31,0)	<b>0,018</b>
Ure (mmol/L)	7,4 (3,0 - 10,0)	4,4 (2,8 - 6,8)	<b>0,008</b>
Natri máu (mEq/L)	131,3 (128,8 - 134,7)	133,8 (129,8 - 136,5)	<b>0,034</b>
Bilirubin toàn phần (μmol /L)	50,6 (24,1 - 164,4)	43,9 (24,3 - 78,6)	0,178
GFR theo công thức CKD-EPI 2021 creatinin	81,9 (56,9 - 110,0)	98,3 (86,2 - 109,4)	<b>0,026</b>
GFR theo công thức CKD-EPI 2012cystatin C	48,6 (31,0 - 72,9)	71,1 (56,9 - 87,9)	<b>&lt;0,001</b>
GFR theo công thức CKD-EPI 2021 creatinin –cystatin C	59,59 (42,8 - 79,8)	82,97 (71,3 - 96,2)	<b>&lt;0,001</b>

**Nhận xét:** So sánh giữa hai nhóm bệnh nhân xơ gan mất bù có và không có tổn thương thận cấp (TTTC) cho thấy nhóm có TTTC có tỷ lệ sử dụng lợi tiểu và bàng quang cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Nồng độ cystatin C, điểm Child–Pugh, điểm MELD, MELD-Na, INR và BUN cao hơn, trong khi albumin, natri máu và GFR ước tính theo các công thức CKD-EPI thấp hơn rõ rệt ở nhóm có TTTC ( $p < 0,05$ ).

Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về tuổi, giới, sử dụng NSAID, ức chế men chuyển, bệnh não gan, nhiễm trùng, xuất huyết tiêu hóa, creatinin máu lúc nhập viện, số lượng tiểu cầu và bilirubin toàn phần ( $p > 0,05$ ).

### 3.3.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

**Bảng 3.18.** Tỷ lệ tăng nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm TTTC

Creatinin	(n=50)	%	Cystatin C	(n=50)	%
Tăng	17	34,0	Tăng	15	88,2
			Không tăng	2	11,8
Không tăng	33	66,0	Tăng	25	75,8
			Không tăng	8	24,2

**Nhận xét:** Trong nhóm bệnh nhân có tổn thương thận cấp (TTTC), có tới 75,8% số trường hợp không tăng creatinin vẫn ghi nhận tăng nồng độ cystatin C huyết thanh ngay tại thời điểm nhập viện.

**Bảng 3.19.** Hồi quy logistic nhị phân đơn biến các yếu tố liên quan đến TTTC ở bệnh nhân XGMB

Biến số	OR	p	95% CI OR	
			Dưới	Trên
TC dùng lợi tiểu	7,45	<0,001	2,49	22,31
TC dùng NSAID	1,73	0,272	0,65	4,61
TC dùng UCMC	1,26	0,694	0,40	3,97
Tuổi	1,01	0,395	0,98	1,04
Giới (nữ)	1,21	0,631	0,56	2,62
Báng bụng	2,37	0,013	1,20	4,69
Bệnh não gan	1,67	0,633	0,81	1,42
Nhiễm trùng	1,18	0,634	0,60	2,29
XHTH	0,80	0,550	0,38	1,68
Cystatin C(mg/L)	9,08	<0,001	3,37	24,51

Creatinin máu lúc nhập viện (μmol /L)	1,01	<b>0,013</b>	1,00	1,03
Điểm Child-Pugh	1,29	<b>0,003</b>	1,09	1,53
Điểm MELD	1,10	<b>0,002</b>	1,04	1,16
Điểm MELD Na	1,05	<b>0,003</b>	1,02	1,09
Số lượng tiểu cầu (K/uL)	1,00	0,404	1,00	1,01
INR	2,38	<b>0,017</b>	1,17	4,84
Albumin (g/L)	0,93	<b>0,016</b>	0,88	0,99
Ure (mmol/L)	1,14	<b>0,002</b>	1,05	1,32
Natri máu (mEq/L)	0,95	0,066	0,89	1,00
Bilirubin toàn phần (μmol /L)	1,00	<b>0,004</b>	1,00	1,01

**Nhận xét:** Phân tích hồi quy đơn biến cho thấy các yếu tố như tuổi, giới, số lượng tiểu cầu và natri máu không liên quan có ý nghĩa với nguy cơ TTTC. Trong các yếu tố tiền căn, chỉ có sử dụng lợi tiểu làm tăng nguy cơ TTTC (OR=7,45; p<0,001), trong khi NSAID và UCMC không có ý nghĩa thống kê. Báng bụng là yếu tố mất bù duy nhất liên quan đến TTTC (OR=2,37; p=0,013). Các yếu tố cận lâm sàng liên quan bao gồm: Cystatin C, creatinin, điểm Child-Pugh, MELD, MELD-Na, INR, albumin, ure và bilirubin. Cystatin C là yếu tố nguy cơ mạnh nhất (OR=9,08; p<0,001).

**Bảng 3.20.** Hồi quy logistic nhị phân đa biến các yếu tố liên quan đến TTTC ở bệnh nhân XGMB

Biến số	OR	p	95% CI OR	
			Dưới	Trên
TC dùng lợi tiểu	4,58	<b>0,020</b>	1,27	16,54
Cystatin C (mg/L)	8,82	<b>0,001</b>	2,44	31,90
Creatinin máu lúc nhập viện (μmol /L)	0,99	0,293	0,97	1,01

Điểm Child-Pugh	0,92	0,633	0,67	1,28
Điểm MELD-Na	1,00	0,894	0,93	1,06
INR	1,79	0,331	0,55	5,82
Albumin (g/L)	0,96	0,339	0,88	1,05
Ure (mmol/L)	1,12	0,063	0,99	1,26
Bilirubin toàn phần ( $\mu\text{mol/L}$ )	1,00	0,481	1,00	1,01

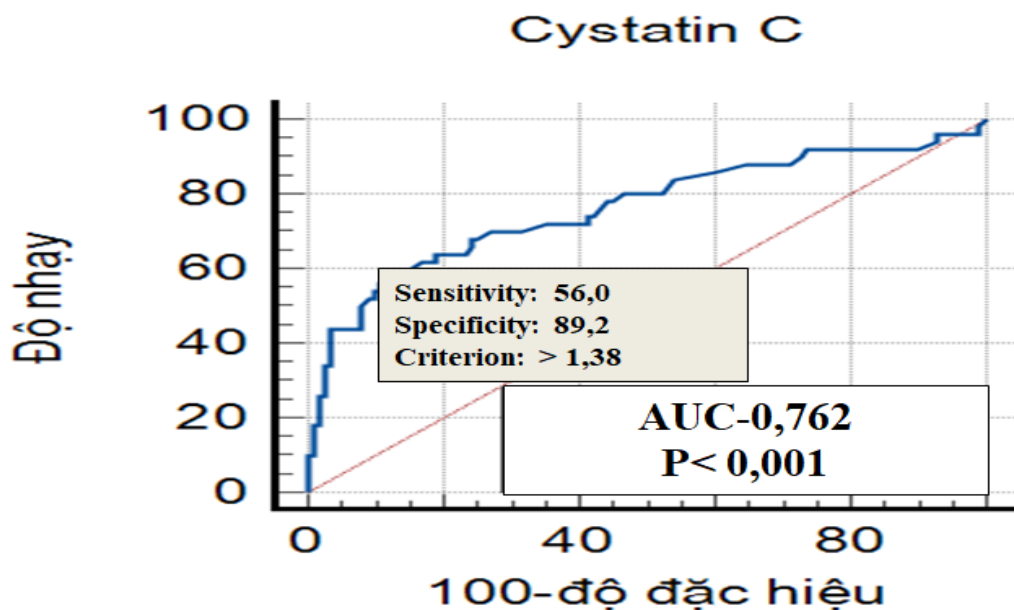
**Nhận xét:** Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy hai yếu tố nguy cơ độc lập có ý nghĩa thống kê liên quan đến TTTC ở bệnh nhân xơ gan mất bù là: Nồng độ cystatin C huyết thanh tại thời điểm nhập viện, với OR = 8,82 (95% CI: 2,44–31,90;  $p = 0,001$ ), là yếu tố dự báo mạnh nhất cho TTTC và tiền sử sử dụng thuốc lợi tiểu trong vòng 1 tháng trước nhập viện, với OR = 4,58 (95% CI: 1,27–16,54;  $p = 0,020$ ). Ngược lại, các yếu tố như nồng độ creatinin huyết thanh, điểm Child-Pugh, MELD-Na, INR, albumin máu, Ure, và bilirubin toàn phần không cho thấy ý nghĩa thống kê trong mô hình đa biến ( $p > 0,05$ ), cho thấy không phải là yếu tố dự báo độc lập đối với TTTC sau khi hiệu chỉnh các yếu tố khác.

**Bảng 3.21.** Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C huyết thanh trong dự báo tồn thương thận cấp.

Chỉ số	TTTC				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC ROC 95% CI	P
Cystatin C (mg/L)	>1,38	56,0	89,2	0,762 (0,688-0,825)	<0,001
Child-Pugh	>10	44,0	77,5	0,644 (0,564-0,717)	0,002
Ure (mmol/L)	>7,2	52,0	81,1	0,631	0,010

				(0,552-0,706)	
Creatinin( $\mu\text{mol/L}$ )	>91	44,0	88,3	0,574 (0,493-0,651)	0,206
Điểm MELD	>17,1	60,0	73,0	0,644 (0,565-0,718)	<b>0,004</b>
Điểm MELD-Na	>21,3	66,0	64,9	0,652 (0,573-0,725)	<b>0,004</b>

**Nhận xét:** Trong các chỉ số được phân tích, cystatin C huyết thanh cho thấy hiệu quả chẩn đoán vượt trội trong dự báo TTTC ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Với điểm cắt tối ưu >1,38 mg/L, cystatin C đạt độ nhạy 56,0%, độ đặc hiệu 89,2% và AUC-ROC = 0,762 ( $p < 0,001$ ), phản ánh giá trị chẩn đoán khá tốt. So sánh với các chỉ số khác: Điểm Child-Pugh: AUC = 0,644; độ đặc hiệu 77,5% ( $p = 0,002$ ), BUN: AUC = 0,631; độ đặc hiệu 81,1% ( $p = 0,010$ ), MELD: AUC = 0,644; độ đặc hiệu 73,0% ( $p = 0,004$ ), MELD-Na: AUC = 0,652; độ đặc hiệu 64,9% ( $p = 0,004$ ). Trong khi đó, creatinin huyết thanh với điểm cắt >91  $\mu\text{mol/L}$  có AUC = 0,574 và  $p = 0,206$ , không đạt ý nghĩa thống kê.



**Biểu đồ 3.8.** Điểm cắt cystatin C dự báo tổn thương thận cấp

**Nhận xét:** Biểu đồ ROC cho thấy cystatin C với điểm cắt > 1,38 mg/L có giá trị tiên lượng tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù, với độ nhạy 56,0%, độ đặc hiệu 89,2%, và AUC = 0,762 (p < 0,001).

### 3.4. GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG TIÊN LƯỢNG TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MẤT BÙ

#### 3.4.1. Đặc điểm tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù

**Bảng 3.22.** Tình hình tử vong ở đối tượng nghiên cứu

Tử vong tích lũy		Số lượng (n=161)	Tỷ lệ (%)
Không		128	79,5
Có	Tử vong trong vòng 30 ngày	10	6,2
	Tử vong trong vòng 3 tháng	25	15,5
	Tử vong trong vòng 6 tháng	28	17,4
	Tử vong trong vòng 12 tháng	33	20,5

**Nhận xét:** Trong toàn bộ 161 bệnh nhân XGMB, tỷ lệ tử vong tích lũy lần lượt là 6,2% trong 30 ngày, 15,5% trong 3 tháng, 17,4% trong 6 tháng và 20,5% trong 12 tháng theo dõi.

**Bảng 3.23.** Đặc điểm nghiên cứu của bệnh nhân XGMB theo tử vong

Tử vong		Có (n=33)		Không (n=128)		p
		Thông số				
TC dùng lợi tiểu	Có	7	38,9	11	61,1	<b>0,040</b>
	Không	26	18,2	117	81,8	
TC dùng NSAID	Có	4	21,1	15	78,9	0,949
	Không	29	20,4	113	79,6	
TC dùng UCMC	Có	4	28,6	10	71,4	0,433
	Không	29	19,7	118	80,3	

Tuổi		59,00 (50,0 - 66,5)		55,00 (49,3 - 65,0)		0,251
Giới		9	23,7	29	76,3	0,578
Bảng bụng	Có	21	28,8	52	71,2	<b>0,012</b>
	Không	12	13,6	76	86,4	
Bệnh não gan	Có	11	26,8	30	73,2	0,774
	Không	22	18,3	98	81,7	
Nhiễm trùng	Có	15	19,7	61	80,3	0,634
	Không	18	21,2	67	78,8	
XHTH	Có	10	21,3	37	78,7	0,550
	Không	23	20,2	91	79,8	
Cystatin C huyết thanh (mg/L)		1,55 (1,05 - 2,43)		1,05 (0,93 - 1,30)		<b>&lt;0,001</b>
Creatinin máu lúc nhập viện ( $\mu\text{mol/L}$ )		81,60 (61,00 - 115,35)		67,75 (55,77 - 79,50)		<b>0,014</b>
Điểm Child-Pugh TB		11,00 (8,00 - 12,00)		9,00 (8,00 - 10,00)		<b>0,009</b>
Điểm MELD		17,92 (14,86 - 23,00)		14,12 (11,21 - 17,79)		<b>0,001</b>
Điểm MELD Na		27,52 (17,95 - 36,08)		17,79 (12,39 - 25,04)		<b>0,001</b>
Số lượng tiểu cầu (K/uL)		101,0 (74,0 - 158,0)		96,5 (65,00 - 136,5)		0,621
INR		1,56 (1,35 - 2,07)		1,45 (1,22 - 1,64)		<b>0,033</b>
Bilirubin toàn phần ( $\mu\text{mol/L}$ )		68,40 (35,45 - 346,80)		43,85 (23,85 - 75,15)		<b>0,013</b>

**Nhận xét:** Tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù có liên quan có ý nghĩa với tiên căn dùng lợi tiểu, bàng bụng, và các chỉ số như cystatin C, creatinin, điểm Child-Pugh, MELD, MELD-Na, INR, bilirubin toàn phần ( $p < 0,05$ ). Các yếu tố như tuổi, giới, biến cố mất bù khác và các chỉ số huyết học–sinh hóa còn lại không có khác biệt đáng kể giữa hai nhóm.

### 3.4.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong tiên lượng tử vong 30 ngày ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

**Bảng 3.24.** Hồi quy Cox đơn biến các yếu tố liên quan đến tử vong 30 ngày ở bệnh nhân XGMB

Biến số	HR	p	95%CI HR	
			Dưới	Trên
Tuổi	0,90	0,727	0,94	1,05
Giới (nữ)	0,90	0,895	0,19	4,33
Cystatin C(mg/L)	2,66	<0,001	1,55	4,57
Creatinin máu lúc nhập viện ( $\mu\text{mol/L}$ )	1,02	<0,001	1,01	1,02
Điểm MELD Na	1,11	<0,001	1,05	1,17
Điểm Child-Pugh	1,39	0,033	1,03	1,88

**Nhận xét:** Phân tích hồi quy Cox đơn biến cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh là yếu tố dự báo mạnh nhất nguy cơ tử vong trong vòng 30 ngày ở bệnh nhân xơ gan mất bù, với OR = 2,66 (KTC 95%: 1,55–4,57;  $p < 0,001$ ). Bên cạnh đó, creatinin máu lúc nhập viện, điểm MELD-Na và điểm Child-Pugh cũng liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ tử vong sớm. Ngược lại, tuổi và giới không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê trong mô hình hồi quy đơn biến.

**Bảng 3.25.** Hồi quy Cox đa biến các yếu tố liên quan đến tử vong 30 ngày ở bệnh nhân XGMB

Biến số	HR	p	95% CI HR	
			Dưới	Trên
Cystatin C(mg/L)	2,93	< <b>0,001</b>	1,61	5,31
Creatinin máu lúc nhập viện ( $\mu\text{mol /L}$ )	1,00	0,492	0,99	1,01
MELD Na	1,12	<b>0,007</b>	1,03	1,21
Child-Pugh	0,69	0,097	0,45	1,07

**Nhận xét:** Phân tích hồi quy Cox đa biến cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh và điểm MELD-Na là yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến tử vong trong vòng 30 ngày ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Trong khi đó, creatinin máu lúc nhập viện và điểm Child-Pugh không còn ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu, cho thấy các biến này không phải là yếu tố tiên lượng độc lập đối với tử vong sớm trong mô hình đa biến.

**Bảng 3.26.** Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C và một số yếu tố trong dự báo tử vong 30 ngày

Biến số	Tử vong				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC ROC (95%CI)	p
Cystatin C (mg/L)	>1,49	80,0	85,4	0,851 (0,640-0,784)	< <b>0,001</b>
Creatinin	>94,9	50,0	81,5	0,576 (0,470-,628)	0,530
MEDL Na	>29,1	80,0	83,4	0,797 (0,558-0,771)	<b>0,002</b>
Child-Pugh	>9	70,0	53,0	0,664 (0,543-0,698)	0,071

**Nhận xét:** Trong các chỉ số được phân tích, cystatin C huyết thanh cho thấy giá trị dự báo tử vong trong vòng 30 ngày cao nhất, với AUC-ROC = 0,851, độ nhạy 80,0% và độ đặc hiệu 85,4% tại điểm cắt >1,49 mg/L ( $p < 0,001$ ). Chỉ số MELD-Na cũng có giá trị dự báo ở mức khá, với AUC = 0,797 ( $p = 0,002$ ). Ngược lại, creatinin máu và điểm Child–Pugh có AUC thấp và không đạt ý nghĩa thống kê, cho thấy khả năng phân biệt tử vong sớm còn hạn chế so với cystatin C.

### 3.4.3. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong tiên lượng tử vong 3 tháng ở bệnh nhân XGMB

**Bảng 3.27.** Hồi quy Cox đơn biến các yếu tố liên quan đến tử vong 3 tháng ở bệnh nhân XGMB

Biến số	HR	p	95% CI HR	
			Dưới	Trên
Tuổi	1,02	0,161	0,99	1,06
Giới (nữ)	1,00	0,996	0,40	2,50
Cystatin C(mg/L)	3,77	<0,001	2,65	5,35
Creatinin máu lúc nhập viện ( $\mu\text{mol /L}$ )	1,01	<0,001	1,01	1,02
Điểm MELD Na	1,07	<0,001	1,04	1,11
Điểm Child-Pugh	1,25	0,016	1,04	1,51

**Nhận xét:** Phân tích hồi quy Cox đơn biến cho thấy cystatin C huyết thanh là yếu tố dự báo mạnh nhất nguy cơ tử vong trong vòng 3 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù, với OR = 3,77 (KTC 95%: 2,65–5,35;  $p < 0,001$ ). Ngoài ra, creatinin máu lúc nhập viện, điểm Child–Pugh và điểm MELD-Na cũng liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ tử vong trong mô hình đơn biến. Ngược lại, tuổi và giới không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.28.** Hồi quy Cox đa biến các yếu tố liên quan đến tử vong 3 tháng ở bệnh nhân XGMB

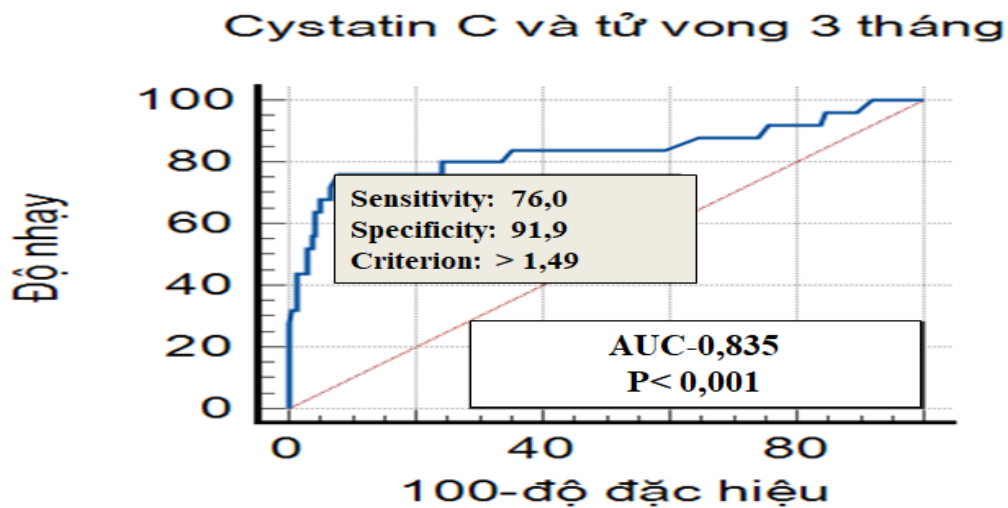
Biến số	HR	p	95%CI HR	
			Dưới	Trên
Cystatin C(mg/L)	3,331	<0,001	2,123	5,227
Creatinin máu lúc nhập viện ( $\mu\text{mol /L}$ )	1,005	0,139	0,998	1,011
MELD Na	1,051	0,067	0,997	1,108
Child-Pugh	0,895	0,412	0,686	1,167

**Nhận xét:** Phân tích hồi quy Cox đa biến cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh là yếu tố nguy cơ độc lập duy nhất liên quan đến tử vong trong vòng 3 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù, với OR = 3,33 (KTC 95%: 2,12–5,23;  $p < 0,001$ ). Các biến số khác bao gồm creatinin máu lúc nhập viện, điểm MELD-Na và điểm Child–Pugh không còn ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh, cho thấy không phải là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với tử vong trong mô hình hồi quy đa biến.

**Bảng 3.29.** Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C và một số yếu tố trong dự báo tử vong 3 tháng

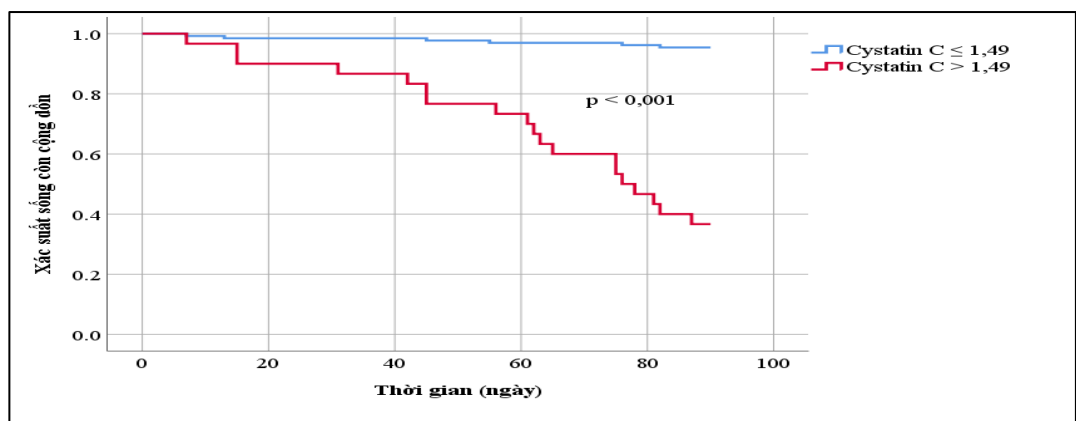
Biến số	Tử vong				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC ROC (95%CI)	p
Cystatin C (mg/L)	>1,49	76,0	91,9	0,835 (0,768-0,889)	<0,001
Creatinin ( $\mu\text{mol /L}$ )	>76,5	68,0	71,3	0,716 (0,640-784)	<0,001
Điểm MELD-Na	>26,7	64,0	80,1	0,710 (0,634-0,779)	0,002
Child-Pugh	>10	48,0	73,5	0,625 (0,605-754)	0,063

**Nhận xét:** Trong các chỉ số phân tích, cystatin C có hiệu năng chẩn đoán tử vong 3 tháng vượt trội, với AUC-ROC = 0,835, độ nhạy 76,0% và độ đặc hiệu 91,9% tại điểm cắt >1,49 mg/L ( $p < 0,001$ ). So sánh với các chỉ số khác: Creatinin: AUC = 0,716; MELD-Na: AUC = 0,710. Trong khi đó, điểm Child-Pugh không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,063$ ).



**Biểu đồ 3.9.** Mối tương quan giữa cystatin C và tử vong 3 tháng

**Nhận xét:** Biểu đồ ROC cho thấy cystatin C có giá trị tiên lượng cao trong dự báo tử vong 3 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Với điểm cắt > 1,49 mg/L, cystatin C đạt độ nhạy 76,0%, độ đặc hiệu 91,9%, và AUC = 0,835 ( $p < 0,001$ ).



**Biểu đồ 3.10.** Xác suất sống còn 3 tháng của cystatin C

**Nhận xét:** Biểu đồ Kaplan–Meier cho thấy xác suất sống còn 3 tháng ở bệnh nhân có cystatin C  $\leq 1,49$  mg/L cao hơn rõ rệt so với nhóm  $> 1,49$  mg/L, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

### 3.4.4. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong tiên lượng tử vong 6 tháng ở bệnh nhân XGMB

**Bảng 3.30.** Hồi quy Cox đơn biến các yếu tố liên quan đến tử vong 6 tháng ở bệnh nhân XGMB

Biến số	HR	p	95% CI HR	
			Dưới	Trên
Tuổi	1,03	0,058	1,00	1,07
Giới (nữ)	1,05	0,902	0,45	2,48
Cystatin C (mg/L)	3,82	<b>&lt;0,001</b>	2,70	5,40
Creatinin máu lúc nhập viện ( $\mu\text{mol/L}$ )	1,01	<b>&lt;0,001</b>	1,01	1,02
Điểm MELD Na	1,07	<b>&lt;0,001</b>	1,04	1,10
Điểm Child-Pugh	1,27	<b>0,008</b>	1,06	1,51

**Nhận xét:** Phân tích hồi quy Cox đơn biến cho thấy cystatin C huyết thanh là yếu tố dự báo mạnh nhất nguy cơ tử vong trong vòng 6 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù, với OR = 3,82 (KTC 95%: 2,70–5,40;  $p < 0,001$ ). Bên cạnh đó, creatinin máu lúc nhập viện, điểm Child–Pugh và điểm MELD-Na cũng liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ tử vong 6 tháng. Ngược lại, tuổi, giới không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê trong mô hình hồi quy đơn biến.

**Bảng 3.31.** Hồi quy Cox đa biến các yếu tố liên quan đến tử vong 6 tháng ở bệnh nhân XGMB

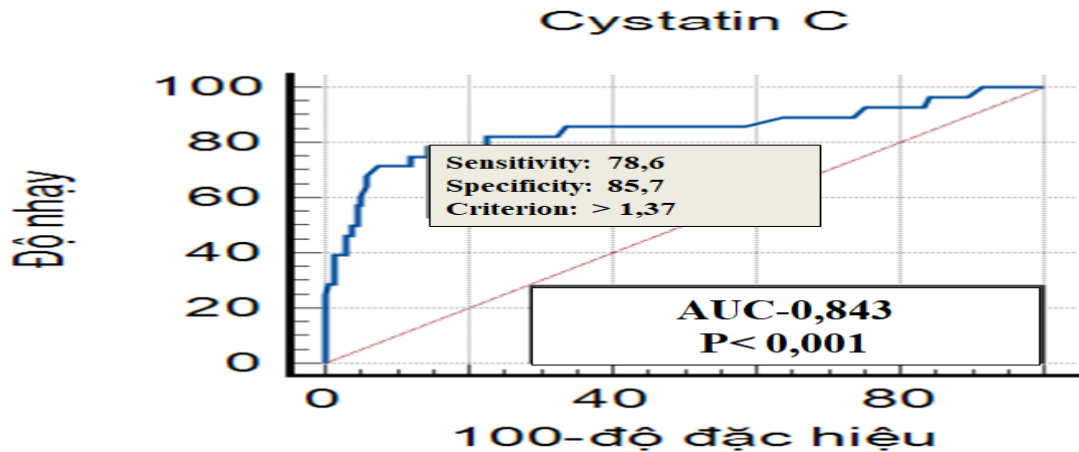
Biến số	HR	p	95%CI HR	
			Dưới	Trên
Cystatin C (mg/L)	3,33	<0,001	2,16	5,14
Creatinin máu lúc nhập viện ( $\mu\text{mol /L}$ )	1,00	0,196	1,00	1,01
MELD-Na	1,04	0,124	0,99	1,09
Child-Pugh	0,95	0,711	0,75	1,22

**Nhận xét:** Trong mô hình hồi quy Cox đa biến, cystatin C huyết thanh tại thời điểm nhập viện là yếu tố nguy cơ độc lập duy nhất liên quan có ý nghĩa thống kê với tử vong trong vòng 6 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù, với OR = 3,33 (KTC 95%: 2,16–5,14;  $p < 0,001$ ). Ngược lại, creatinin máu lúc nhập viện, điểm Child–Pugh và điểm MELD-Na không còn ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh, cho thấy không phải là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với tử vong 6 tháng.

**Bảng 3.32.** Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C và một số yếu tố trong dự báo tử vong 6 tháng

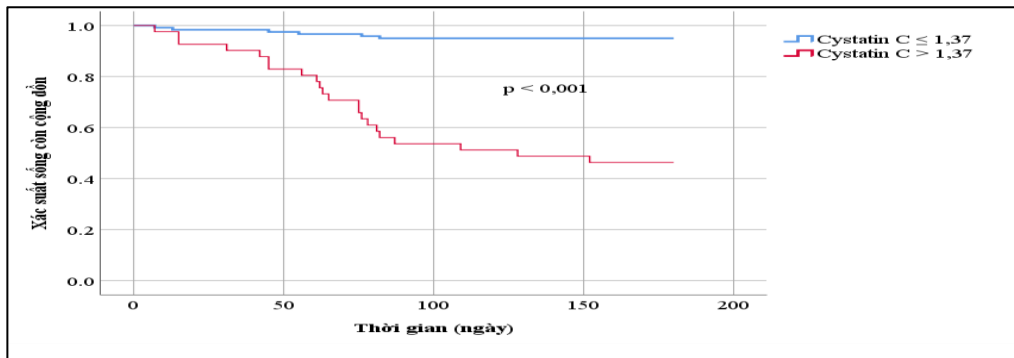
Biến số	Tử vong				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC ROC (95%CI)	P
Cystatin C (mg/L)	>1,37	78,6	85,7	0,843 (0,777-0,896)	<0,001
Creatinin ( $\mu\text{mol /L}$ )	>76,5	64,3	71,4	0,689 (0,611-0,759)	0,002
Điểm MELD-Na	>26,7	60,7	80,5	0,702 (0,625-0,771)	0,001
Child-Pugh	>11	35,7	85,0	0,633 (0,609-0,753)	0,032

**Nhận xét:** Trong các chỉ số được phân tích, cystatin C có giá trị chẩn đoán cao nhất đối với nguy cơ tử vong trong vòng 6 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Với điểm cắt  $>1,37$  mg/L, cystatin C đạt độ nhạy 78,6%, độ đặc hiệu 85,7%, và AUC-ROC = 0,843 ( $p < 0,001$ ), vượt trội so với các chỉ số khác. So sánh: Child-Pugh: AUC = 0,633, creatinin: AUC = 0,689, MELD-Na: AUC = 0,702.



**Biểu đồ 3.11.** Mối tương quan giữa cystatin C và tử vong 6 tháng

**Nhận xét:** Biểu đồ ROC cho thấy cystatin C là chỉ số có giá trị tiên lượng cao đối với tử vong 6 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Với điểm cắt  $> 1,37$  mg/L, cystatin C đạt độ nhạy 78,6%, độ đặc hiệu 85,7%, và AUC = 0,843 ( $p < 0,001$ ).



**Biểu đồ 3.12.** Xác suất sống còn 6 tháng của cystatin C

**Nhận xét:** Biểu đồ Kaplan–Meier cho thấy xác suất sống còn 6 tháng ở nhóm bệnh nhân có nồng độ cystatin C  $\leq 1,37$  mg/L cao hơn rõ rệt so với nhóm  $> 1,37$  mg/L, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

### 3.4.5. Giá trị cystatin C huyết thanh trong tiên lượng tử vong 12 tháng ở bệnh nhân XGMB

**Bảng 3.33.** Hồi quy Cox đơn biến các yếu tố liên quan đến tử vong 12 tháng ở bệnh nhân XGMB

Biến số	HR	p	95%CI HR	
			Dưới	Trên
Tuổi	1,01	0,325	0,99	1,05
Giới (nữ)	1,20	0,646	0,56	2,57
Cystatin C (mg/L)	3,64	<0,001	2,58	5,13
Creatinin máu lúc nhập viện ( $\mu\text{mol/L}$ )	1,01	<0,001	1,01	1,032
Điểm MELD Na	1,06	<0,001	1,03	1,09
Điểm Child-Pugh	1,36	<0,001	1,15	1,59

**Nhận xét:** Phân tích hồi quy Cox đơn biến cho thấy cystatin C huyết thanh là yếu tố dự báo mạnh nhất nguy cơ tử vong trong vòng 12 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù, với OR = 3,64 (KTC 95%: 2,58–5,13;  $p < 0,001$ ). Ngoài ra, creatinin máu lúc nhập viện, điểm Child–Pugh và điểm MELD-Na cũng liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ tử vong trong mô hình đơn biến. Ngược lại, tuổi, giới không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê đối với tử vong sau 12 tháng.

**Bảng 3.34.** Hồi quy Cox đa biến các yếu tố liên quan đến tử vong 12 tháng ở bệnh nhân XGMB

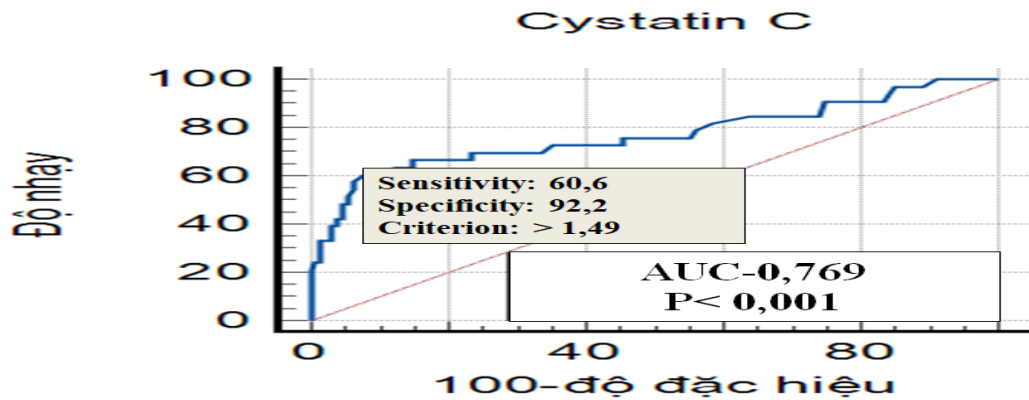
Biến số	HR	p	95%CI HR	
			Dưới	Trên
Cystatin C(mg/L)	3.06	<0,001	2,01	4,67
Creatinin máu lúc nhập viện ( $\mu\text{mol/L}$ )	1,00	0,285	1,00	1,01
Điểm MELD Na	1,03	0,249	0,98	1,08
Điểm Child-Pugh	1,04	0,722	0,83	1,30

**Nhận xét:** Trong mô hình hồi quy Cox đa biến, cystatin C huyết thanh là yếu tố nguy cơ độc lập duy nhất có ý nghĩa trong dự báo tử vong 12 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù, với OR = 3,06 (95% CI: 2,01–4,67,  $p < 0,001$ ). Các yếu tố còn lại như creatinin, điểm Child-Pugh, MELD-Na không đạt ý nghĩa thống kê, cho thấy không phải là yếu tố tiên lượng độc lập khi đã hiệu chỉnh đồng biến.

**Bảng 3.35.** Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C trong dự báo tử vong 12 tháng ở bệnh nhân XGMB

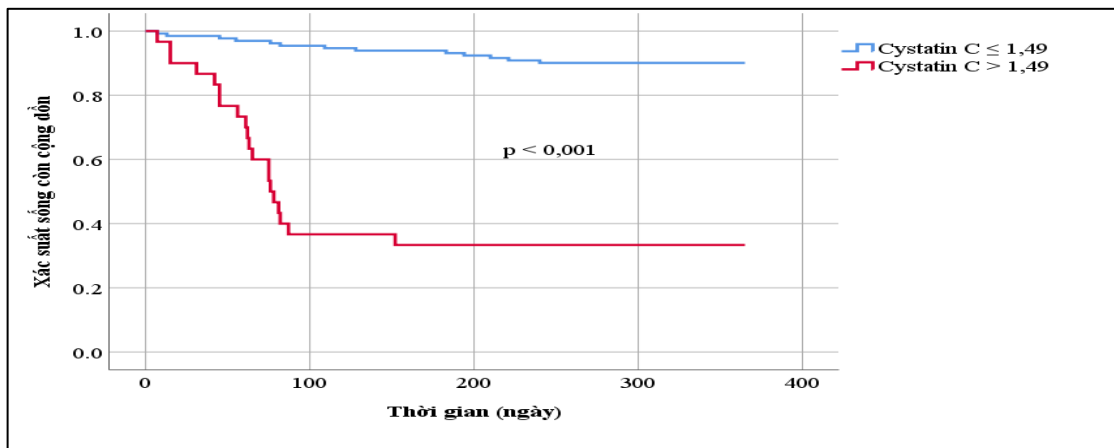
Biến số	Tử vong				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC ROC (95% CI)	P
Cystatin C (mg/L)	>1,49	60,6	92,2	0,769 (0,696-0,832)	<0,001
Creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	>85,5	48,5	80,5	0,639 (0,559-0,713)	0,023
Điểm MELD-Na	>26,7	51,5	79,7	0,681 (0,603-0,752)	0,001
Child-Pugh	>10	54,5	77,3	0,696 (0,618-0,766)	0,011

**Nhận xét:** Trong các chỉ số được phân tích, cystatin C có giá trị chẩn đoán vượt trội trong tiên lượng tử vong 12 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Với điểm cắt >1,49 mg/L, cystatin C đạt độ nhạy 60,6%, độ đặc hiệu 92,2%, và AUC-ROC = 0,769 ( $p < 0,001$ ), cao hơn so với các chỉ số lâm sàng và sinh hóa khác. So sánh: Child-Pugh: AUC = 0,646, creatinin: AUC = 0,639, MELD-Na: AUC = 0,681.



**Biểu đồ 3.13.** Mối tương quan giữa cystatin C và tử vong 12 tháng

**Nhận xét:** Biểu đồ ROC cho thấy cystatin C là chỉ số có giá trị tiên lượng tốt đối với tử vong 12 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Với điểm cắt > 1,49 mg/L, cystatin C đạt độ nhạy 60,6%, độ đặc hiệu 92,2%, và AUC = 0,769 ( $p < 0,001$ ).



**Biểu đồ 3.14.** Xác suất sống còn 12 tháng của cystatin C

**Nhận xét:** Biểu đồ Kaplan–Meier cho thấy xác suất sống còn 12 tháng ở bệnh nhân có cystatin C  $\leq 1,49$  mg/L cao hơn rõ rệt so với nhóm > 1,49 mg/L, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

## Chương 4

### BÀN LUẬN

Chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu vai trò của cystatin C trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và tiên lượng ở bệnh nhân xơ gan mất bù trên tổng số 161 trường hợp được điều trị tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Đà Nẵng.

#### 4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

##### 4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

###### *\* Đặc điểm về tuổi*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân xơ gan mất bù là  $58,2 \pm 12,6$ , phù hợp với nhận định rằng đây là giai đoạn cuối của bệnh gan mạn tính, thường diễn tiến qua nhiều năm từ các nguyên nhân nền như viêm gan vi-rút mạn tính (HBV, HCV), nghiện rượu, NAFLD và rối loạn chuyển hóa[42],[53],[59]. Thời gian tiến triển từ xơ hóa đến mất bù kéo dài, nên tuổi bệnh nhân là chỉ số gián tiếp phản ánh thời gian phơi nhiễm và độ nặng của bệnh. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu trong nước như Phạm Thị Quế (56,9 tuổi) [8], Võ Thị Mỹ Dung ( $57,0 \pm 13,7$  tuổi) [2] và phù hợp với các nghiên cứu quốc tế như Kim TH ( $58,6 \pm 12,4$ ) [85], Jo SK ( $58,9 \pm 12,2$ ) [78], Chung MY ( $59 \pm 12,79$ ) [38], hay Suksamai A ( $60 \pm 12,8$ ) [145]. Các khác biệt nhẹ giữa các nghiên cứu chủ yếu xuất phát từ yếu tố dịch tễ, đặc điểm dân số và nguyên nhân nền của bệnh gan. Tại châu Á, viêm gan vi-rút, đặc biệt HBV, thường được mắc từ sớm nên tiến trình bệnh kéo dài hơn; ngược lại, tại châu Âu và Bắc Mỹ, rượu và NAFLD chiếm ưu thế, với tiến triển nhanh hơn và biến chứng xuất hiện đột ngột hơn. Bên cạnh đó, sự khác biệt về hệ thống y tế và chương trình tầm soát cũng có thể ảnh hưởng đến tuổi phát hiện bệnh [36],[42],[71],[98]. Như vậy, kết quả của chúng tôi phản ánh đúng đặc điểm dịch tễ của Việt Nam – nơi tỷ lệ nhiễm HBV và lạm dụng rượu còn

cao – và cho thấy bệnh nhân thường được chẩn đoán muộn khi đã có biến chứng mất bù.

**\* Đặc điểm về giới**

Về giới, nghiên cứu ghi nhận nam giới chiếm tỷ lệ 76,4%, tương ứng với tỷ lệ nam/nữ là 3,2:1, phù hợp với xu hướng chung tại Việt Nam và thế giới. So sánh với các nghiên cứu trong nước, tỷ lệ nam giới của chúng tôi tương đồng với báo cáo của Phạm Thị Quế (89,74%) [8], Võ Thị Mỹ Dung (70,34%) [2]. Các nghiên cứu quốc tế như Chung MY (71,7%) [38], Seo YS (76,3%) [140], Wu JP (78,7%) [158], Kim TH (71,1%) [85] và Teneva BH (93,3%) [148] cũng cho thấy sự chiếm ưu thế của nam giới. Điều này có thể lý giải bởi thói quen uống rượu phổ biến hơn ở nam, đặc biệt tại các nước châu Á, cùng với yếu tố nội tiết: estrogen ở nữ có tác dụng bảo vệ tế bào gan và làm chậm xơ hóa, trong khi testosterone ở nam làm tăng nhạy cảm với tổn thương oxy hóa và quá trình chết tế bào [58],[60],[59],[159]. Kết quả này một lần nữa củng cố vai trò của hành vi lạm dụng rượu và tỷ lệ nhiễm HBV cao ở nam giới, đồng thời phản ánh sự khác biệt sinh lý và dịch tễ học giữa hai giới trong tiến triển xơ gan mất bù.

**4.1.2. Đặc điểm về nguyên nhân xơ gan**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.2) cho thấy rượu là nguyên nhân phổ biến nhất gây xơ gan, chiếm khoảng 46%, tiếp theo là viêm gan B với 23,6%. Khi tổng hợp hai nhóm nguyên nhân chính này, tỷ lệ đạt đến 85,7%, phản ánh vai trò chi phối của rượu và HBV trong tiến triển xơ gan tại Việt Nam. Tỷ lệ này tương đồng với kết quả của Võ Thị Mỹ Dung (83%) [2] và thấp hơn khi so với Phạm Thị Quế, người ghi nhận tỷ lệ lên đến 96,8% [8].

So sánh với quốc tế, kết quả của chúng tôi khá gần với nghiên cứu tại Hàn Quốc của Jo SK, trong đó rượu và viêm gan vi-rút chiếm 95,4% [78] và phù hợp với Chung MY, nơi viêm gan B và rượu chiếm 75,5% [38]. Những kết quả này cho thấy, dù khá khác biệt về tỷ lệ giữa các quốc gia, mô hình nguyên nhân

vẫn có điểm chung: Rượu và HBV/HCV luôn là hai nguyên nhân chính gây xơ gan trên phạm vi toàn cầu [52],[58].

Sự khác biệt về tỷ lệ giữa các nghiên cứu có thể bắt nguồn từ dịch tễ học địa phương. Ở các nước châu Á, HBV thường được mắc từ sớm, kéo dài nhiều năm, trong khi rượu phổ biến hơn ở nam giới và điều này phù hợp với phân bố giới trong nghiên cứu của chúng tôi. Ngược lại, tại các quốc gia châu Âu và Đông Âu, rượu đóng vai trò chi phối hơn, như báo cáo của Teneva BH với tỷ lệ tới 75,6% [148].

Cùng với đó, kết quả của chúng tôi cho thấy tỷ lệ xơ gan do viêm gan C đơn thuần thấp hơn (3,1%), phản ánh xu hướng giảm HCV nhờ các phác đồ điều trị kháng virus hiệu quả trong những năm gần đây. Đồng thời, tỷ lệ nguyên nhân không xác định (14,3%) gợi ý khả năng ngày càng tăng của NAFLD/MAFLD, một xu hướng đã được ghi nhận tại nhiều quốc gia phát triển và đang bắt đầu xuất hiện tại Việt Nam, đặc biệt ở nữ và nhóm bệnh nhân không uống rượu [65].

Như vậy, kết quả nghiên cứu không chỉ phù hợp với xu hướng trong nước và quốc tế, mà còn phản ánh đặc điểm dịch tễ học đặc thù của Việt Nam, nơi rượu và HBV vẫn chiếm ưu thế. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc: kiểm soát lạm dụng rượu, tăng cường tầm soát HBV và dự đoán xu hướng gia tăng NAFLD trong tương lai[131].

#### **4.1.3. Các yếu tố thúc đẩy tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.3) cho thấy nhiễm trùng là yếu tố khởi phát thường gặp nhất của TTTC, chiếm gần một nửa số trường hợp (47,2%), tiếp theo là sử dụng các thuốc như kháng sinh, NSAID và lợi tiểu. Tỷ lệ này phù hợp với y văn rằng nhiễm trùng là yếu tố chi phối hàng đầu trong sinh bệnh học TTTC ở bệnh nhân xơ gan mất bù [76]. So sánh với nghiên cứu của Võ Thị Mỹ Dung, trong đó nhiễm trùng chiếm hơn 60% [2] và nghiên cứu

của Suksamai A ghi nhận khoảng hai phần ba trường hợp liên quan nhiễm trùng [145], có thể thấy tỷ lệ của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu đã được báo cáo trước đây.

Vai trò của thuốc, đặc biệt NSAID và lợi tiểu, cũng được nhấn mạnh trong nghiên cứu của chúng tôi và phù hợp với kết quả của Belcher J.M, người ghi nhận khoảng 1/3 bệnh nhân có phơi nhiễm thuốc có thể ảnh hưởng đến huyết động thận [26]. Điều này cho thấy sự tham gia phối hợp của giảm thể tích tuần hoàn hiệu dụng và rối loạn điều hòa thận trong cơ chế khởi phát TTTC.

Đáng chú ý, tiêu chảy dù chiếm tỷ lệ thấp hơn nhưng cũng được ghi nhận như một yếu tố góp phần chứng minh vai trò quan trọng của mất nước và rối loạn tiêu hóa trong thúc đẩy TTTC. Các yếu tố này đều làm suy giảm khả năng tự điều hòa của thận thông qua giảm tưới máu và thay đổi đáp ứng mạch máu [155].

Tóm lại, kết quả của chúng tôi cũng cố tính nhất quán trong các nghiên cứu trước đó: Nhiễm trùng và các thuốc ảnh hưởng huyết động như NSAID, lợi tiểu đóng vai trò chính trong khởi phát TTTC, trong khi tiêu chảy và các yếu tố gây giảm thể tích tuần hoàn hiệu dụng đóng vai trò hỗ trợ. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc nhận diện sớm và quản lý phù hợp những yếu tố này để hạn chế TTTC và cải thiện tiên lượng bệnh nhân xơ gan mất bù [98].

#### **4.1.4. Đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận (Bảng 3.4) đau bụng là triệu chứng thường gặp nhất (72%), trong khi vàng da và báng bụng là hai dấu hiệu mất bù nổi bật nhất, lần lượt chiếm khoảng 70% và 45%. Những biểu hiện này phản ánh tình trạng suy giảm chức năng tổng hợp protein của gan, tăng bilirubin và tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Đây là cơ chế bệnh sinh chính ở giai đoạn mất bù [52].

Khi đối chiếu với các kết quả khác, tỷ lệ báng bụng và vàng da cao phù hợp với phân bố điểm Child–Pugh và MELD-Na trong nghiên cứu, trong đó gần một nửa bệnh nhân thuộc nhóm Child-Pugh C và điểm MELD-Na trung bình ở mức cao. Điều này giúp lý giải vì sao các biểu hiện mất bù lâm sàng nổi bật, đồng thời gợi ý mức độ nặng của bệnh ngay tại thời điểm nhập viện.

Kết quả của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, dù có sự dao động về tỷ lệ. Ví dụ, Nguyễn Văn Tuấn ghi nhận vàng da và báng bụng chiếm tỷ lệ cao nhất [12], trong khi một số nghiên cứu khác như của Võ Thị Mỹ Dung [2] lại ghi nhận báng bụng và xuất huyết tiêu hóa chiếm ưu thế. Sự khác biệt này có thể xuất phát từ mức độ mất bù, lý do nhập viện và tiêu chí chọn bệnh nhân [131].

Điểm đáng chú ý là tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa và bệnh não gan trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một số quần thể khác. Điều này có thể liên quan đến hai yếu tố: (1) xu hướng nhập viện sớm hơn khi có triệu chứng đau bụng và vàng da thay vì chỉ khi biến chứng nặng xảy ra; và (2) tỷ lệ nhiễm trùng cao trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi (47,2% Bảng 3.3), cho thấy nhiễm trùng không chỉ là biến cố thường gặp mà còn là yếu tố thúc đẩy nhập viện sớm, thay vì đợi đến khi xuất hiện các biến chứng mất bù rõ rệt như xuất huyết hay bệnh não gan.

Ngoài ra, dấu hiệu vàng da và báng bụng chiếm ưu thế cũng phù hợp với kết quả nồng độ albumin và INR giảm, fibrinogen thấp và mức creatinin – cystatin C tăng, phản ánh sự kết hợp giữa suy gan và rối loạn huyết động dẫn đến tăng nguy cơ TTTC. Điều này củng cố mối liên quan giữa biểu hiện lâm sàng mất bù và nguy cơ biến chứng nặng như TTTC và tử vong, vốn là trọng tâm tiếp theo của luận án.

Như vậy, đặc điểm lâm sàng tại thời điểm nhập viện trong nghiên cứu của chúng tôi không chỉ phù hợp với y văn mà còn tương quan chặt chẽ với

mức độ nặng theo điểm Child-Pugh, MELD-Na và đặc biệt với tỷ lệ nhiễm trùng cao là một yếu tố khởi phát quan trọng của TTTC được ghi nhận trong nghiên cứu chúng tôi.

#### **4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng lúc nhập viện**

Kết quả xét nghiệm cận lâm sàng trong nghiên cứu cho thấy tình trạng rối loạn huyết học và sinh hóa điển hình của xơ gan mất bù. Thiếu máu và giảm tiểu cầu là hai biểu hiện nổi bật nhất, với nồng độ hemoglobin trung bình đạt 102,2 g/L và tiểu cầu trung vị 97,0 K/uL (Bảng 3.5). Điều này phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước, trong đó Phạm Thị Quế ghi nhận hemoglobin khoảng 82 g/L và tiểu cầu xấp xỉ 110 K/uL [8]. Cơ chế bệnh sinh được lý giải chủ yếu thông qua tăng áp lực tĩnh mạch cửa dẫn đến cường lách và giảm sản xuất tiểu cầu, đồng thời xuất huyết tiêu hóa và suy thận góp phần vào thiếu máu [58].

Rối loạn đông máu cũng được ghi nhận với INR trung vị 1,46 (1,3–1,8) (Bảng 3.5), phản ánh tình trạng suy giảm tổng hợp các yếu tố đông máu ở gan. Kết quả này tương đồng với các báo cáo ghi nhận INR ở bệnh nhân xơ gan mất bù thường trong khoảng 1,5–1,7 [8],[23]. Điều này gợi ý nguy cơ chảy máu tăng cao, đặc biệt khi kết hợp với giảm tiểu cầu và tình trạng giảm albumin nặng.

Về sinh hóa, albumin huyết thanh trung bình 25,7 g/L (Bảng 3.6), thấp hơn đáng kể so với mức sinh lý, cho thấy giảm rõ rệt chức năng tổng hợp protein của gan. Mức albumin này tương đương các nghiên cứu trước ghi nhận 24–29 g/L [23],[85]. Tăng bilirubin toàn phần (trung vị 47,1  $\mu\text{mol/L}$ ) (Bảng 3.6) phản ánh rối loạn chức năng bài tiết mật và mức độ nặng của tổn thương tế bào gan; các nghiên cứu quốc tế như của Kim TH và Acharya G cũng ghi nhận bilirubin dao động 80–123  $\mu\text{mol/L}$  ở giai đoạn mất bù [85],[15]. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp Jaffe định lượng creatinin có thể làm giảm giả creatinin trong trường hợp huyết thanh vàng do bilirubin tăng cao, là 1 tình trạng hay gặp ở BN xơ gan.

Hạ natri máu mức độ nhẹ (trung vị 132,9 mmol/L) (Bảng 3.6) là rối loạn điện giải thường gặp ở bệnh nhân có báng và giảm thể tích hiệu dụng, phù hợp với các nghiên cứu ghi nhận natri huyết thanh khoảng 133 mmol/L [120]. Rối loạn này phản ánh hoạt hoá hệ renin–angiotensin và ADH, đồng thời liên quan đến tiên lượng xấu ở nhóm bệnh nhân này [65].

Nhìn chung, các rối loạn huyết học, đông máu và sinh hóa được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi phản ánh đầy đủ mức độ suy giảm chức năng gan và hậu quả của tăng áp lực tĩnh mạch cửa ở giai đoạn mất bù. Những biến đổi này phù hợp với sinh bệnh học được mô tả trong y văn và là cơ sở giải thích tỷ lệ biến chứng cao trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu, đồng thời nhấn mạnh tầm quan trọng của việc đánh giá cận lâm sàng toàn diện trong phân tầng nguy cơ và tiên lượng ở bệnh nhân xơ gan mất bù[131]

#### **4.1.6. Đặc điểm các thang điểm tiên lượng ở bệnh nhân xơ gan mất bù**

##### **4.1.6.1. Phân bố điểm MELD và MELD-Na**

Điểm MELD và MELD-Na là các thang điểm tiên lượng được sử dụng rộng rãi nhằm đánh giá mức độ suy gan và dự báo nguy cơ tử vong ngắn hạn ở bệnh nhân xơ gan mất bù, đồng thời đóng vai trò quan trọng trong chỉ định ghép gan tại các trung tâm chuyên sâu [46],[97],[108],[123],[153]. Trong nghiên cứu này, điểm MELD trung vị là 14,9 (IQR: 11,5–18,6) và điểm MELD-Na đạt 19,2 (IQR: 13,2–27,8), phản ánh mức độ suy gan trung bình đến nặng ở nhóm bệnh nhân điều trị tại bệnh viện tuyến cuối (Bảng 3.6).

Khi so sánh với các nghiên cứu trong nước, giá trị MELD và MELD-Na của chúng tôi thấp hơn so với báo cáo của Nguyễn Văn Tuấn (24,34 và 26,34) [12] và Võ Thị Mỹ Dung (27,3 và 29,6) [2], gợi ý sự khác biệt trong tiêu chí chọn mẫu, mức độ mất bù và thời điểm nhập viện. Ngược lại, so với các nghiên cứu quốc tế, điểm MELD và MELD-Na trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn xu hướng chung. Điển hình như Aumpan N ghi nhận MELD/MELD-Na ở khoảng

13/15 điểm [25] và Chung M.Y báo cáo giá trị quanh 14 điểm [38]. Các nghiên cứu khác như của Seo Y.S, Teneva B.H và Kim J.H cũng cho thấy điểm MELD-Na thấp hơn so với mức ghi nhận trong nghiên cứu chúng tôi [139],[148],[84]. Sự khác biệt này có thể liên quan đến đặc điểm dịch tễ, mô hình bệnh tật và thực tế bệnh nhân Việt Nam thường nhập viện muộn hoặc sau điều trị không thành công ở tuyến dưới [2],[12],[114].

Nhìn chung, phân bố điểm MELD và MELD-Na cho thấy đặc điểm nặng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu và tiếp tục khẳng định giá trị của hai thang điểm này trong phân tầng nguy cơ và định hướng điều trị, đặc biệt ở nhóm có nguy cơ tử vong cao.

#### **4.1.6.2. Phân loại Child-Pugh**

Thang điểm Child–Pugh là công cụ kinh điển được sử dụng rộng rãi nhằm đánh giá mức độ mất bù chức năng gan và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân xơ gan. Thang điểm này dựa trên năm tiêu chí: Albumin, bilirubin, INR, cổ trướng và bệnh não gan, và phân bệnh nhân thành ba nhóm tiên lượng từ nhẹ đến nặng (A–C) [46],[97]. Trong nghiên cứu này, điểm Child–Pugh trung vị là 9,0 (IQR: 8,0–11,0), phản ánh mức độ mất bù trung bình đến nặng ở nhóm bệnh nhân nhập viện (Bảng 3.6). Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm C lên đến 48,4%, trong khi nhóm A chỉ chiếm 8,1% và nhóm B chiếm 43,5%, cho thấy gần một nửa bệnh nhân đã trong tình trạng suy gan nặng với nguy cơ biến chứng cao.

Kết quả này tương đồng với xu hướng tại Việt Nam, nơi tỷ lệ Child–Pugh C thường chiếm ưu thế trong các nghiên cứu lâm sàng tại tuyến cuối. Theo Nguyễn Văn Tuấn ghi nhận Child–Pugh C chiếm 47,7% [12], và Võ Thị Mỹ Dung báo cáo tỷ lệ nhóm C đạt 67,8% [2]. Ngược lại, một số nghiên cứu tại tuyến trung ương hoặc quốc tế ghi nhận phân bố nhẹ hơn hoặc cân bằng hơn, như Chung M.Y với tỷ lệ Child-Pugh C khoảng 49% [38], và Teneva B.H ghi nhận điểm Child–Pugh trung bình 8,5 với tỷ lệ nhóm C xấp xỉ 47% [148].

Một số quốc gia có tỷ lệ Chil-Pugh A cao hơn đáng kể như nghiên cứu của Aumpan N với Child-Pugh A chiếm 43,5% [25].

Sự khác biệt này phản ánh đặc điểm bệnh nhân nhập viện tại Việt Nam thường đã có mất bù rõ rệt, đến muộn hoặc sau khi điều trị không hiệu quả ở tuyến dưới [2],[12],[114]. Điều này góp phần lý giải tỷ lệ Child-Pugh C cao trong nghiên cứu và khẳng định vai trò của Child-Pugh như chỉ số phân tầng nguy cơ quan trọng khi tiếp nhận và điều trị bệnh nhân xơ gan mất bù tại các bệnh viện tuyến cuối.

#### **4.1.7. Đặc điểm giãn tĩnh mạch thực quản qua nội soi dạ dày**

Trong nghiên cứu này, 62/161 bệnh nhân (38,5%) được ghi nhận có giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ) qua nội soi tiêu hóa trên, với độ III chiếm ưu thế (66,1%), tiếp theo là độ II (24,2%) và độ I (9,7%) (Bảng 3.7). Phân bố này phản ánh tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa nặng và mức độ mất bù tiến triển ở một bộ phận bệnh nhân.

Khi đối chiếu với các kết quả trong nước, tỷ lệ GTMTQ của nghiên cứu này thấp hơn so với báo cáo của Phạm Thị Quế (74,4%) [8] và Võ Thị Mỹ Dung (48,3%) [2]. So với nghiên cứu quốc tế, Teneva B.H ghi nhận tỷ lệ GTMTQ cao hơn (86,7%) [148]. Sự khác biệt này có thể xuất phát từ thời điểm chỉ định nội soi, tiêu chí thu nhận, hoặc khả năng tầm soát nội soi thường quy. Đặc biệt, trong nghiên cứu này, không phải tất cả bệnh nhân đều được nội soi ngay từ đầu, có thể góp phần làm giảm tỷ lệ phát hiện GTMTQ.

Mặc dù, tỷ lệ hiện mắc thấp hơn so với một số nghiên cứu, sự chiếm ưu thế của GTMTQ độ III lại cho thấy các trường hợp được phát hiện thường ở mức độ nặng, tiềm ẩn nguy cơ chảy máu cao. Điều này nhấn mạnh vai trò của tầm soát và dự phòng xuất huyết tiêu hóa bằng chẹn beta không chọn lọc hoặc thắt tĩnh mạch thực quản ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. Đồng thời, sự phân bố độ giãn chủ yếu ở mức III phù hợp với các đặc điểm mất bù trong

nghiên cứu như tỷ lệ báng bụng và vàng da cao. Do đó củng cố giả thuyết về mức độ tăng áp lực tĩnh mạch cửa nặng ở nhóm bệnh nhân này.

## **4.2. NỒNG ĐỘ CYSTATIN C HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MÁT BÙ**

### **4.2.1. Nồng độ cystatin C huyết thanh ở các đối tượng nghiên cứu**

Trong nghiên cứu chúng tôi, nồng độ cystatin C huyết thanh trung bình ở bệnh nhân XGMB là  $1,29 \pm 0,6$  mg/L, với trung vị 1,09 mg/L (Bảng 3.8). Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ ( $p > 0,05$ ) hay giữa các nhóm tuổi (Bảng 3.9). Điều này phù hợp với đặc điểm sinh học của cystatin C, một chỉ dấu chức năng lọc cầu thận ít chịu ảnh hưởng bởi tuổi, giới, khối lượng cơ và tình trạng dinh dưỡng, vốn rất hữu ích trong bối cảnh bệnh nhân xơ gan thường có giảm khối cơ và giảm tổng hợp creatinin.

So với y văn, giá trị cystatin C huyết thanh trong nghiên cứu này tương đồng với đa số nghiên cứu trên BN XGMB, như của Aumpan N ( $\approx 1,20$  mg/L) và Kim TH ( $\approx 1,3$  mg/L) cho thấy phổ giá trị tương tự [25],[85]. Một số nghiên cứu có giá trị trung bình thấp hơn đôi chút như Chung MY và Hong C [38],[69], phản ánh sự khác biệt về mức độ mất bù và tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn chức năng thận. Ngược lại, các nghiên cứu tuyển chọn bệnh nhân có AKI hoặc HRS cho thấy giá trị cystatin C cao hơn đáng kể, chẳng hạn Arnelis (2,69 mg/L) và Nagy E (2,39-2,77 mg/L) [23],[113]. Điều này cho thấy sự tăng mạnh của cystatin C khi có suy thận cấp hoặc hội chứng gan–thận, trong khi ở quần thể xơ gan chung, giá trị trung bình thường thấp hơn.

Nhìn chung, nồng độ cystatin C huyết thanh trong nghiên cứu chúng tôi nằm trong khoảng giá trị được ghi nhận ở bệnh nhân XGMB trên thế giới, và sự khác biệt giữa các nghiên cứu chủ yếu phụ thuộc vào tỷ lệ AKI/HRS và mức độ nặng của bệnh. Đồng thời, việc không ghi nhận khác biệt theo tuổi và giới

càng củng cố lợi thế của cystatin C như chỉ dấu đánh giá chức năng thận ổn định và đáng tin cậy ở bệnh nhân xơ gan, nhóm bệnh nhân mà creatinin dễ bị sai lệch do giảm khối cơ, rối loạn chuyển hóa và hạ albumin máu.

#### **4.2.2. Mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh và các triệu chứng lâm sàng**

Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến (Bảng 3.10) cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh tăng có liên quan có ý nghĩa thống kê với một số biểu hiện lâm sàng phản ánh tình trạng mất bù tiến triển ở bệnh nhân xơ gan (BNXG). Cụ thể, việc sử dụng lợi tiểu trong vòng một tháng trước nhập viện ( $p = 0,003$ ), sự hiện diện của bàng bụng ( $p = 0,004$ ) và xuất huyết tiêu hóa ( $p = 0,011$ ) đều liên quan với nồng độ cystatin C tăng. Các mối liên quan này phù hợp với sinh bệnh học của XGMB, trong đó giãn mạch tạng, giảm thể tích động mạch hiệu dụng và kích hoạt hệ renin–angiotensin–aldosterone dẫn đến giảm tưới máu thận, kéo theo suy giảm mức lọc cầu thận và làm tăng sớm nồng độ cystatin C [147].

Sự liên quan giữa cystatin C và các biểu hiện lâm sàng nặng như bàng bụng và XHTH cho thấy cystatin C không chỉ phản ánh chức năng thận đơn thuần mà còn tương quan với mức độ rối loạn tuần hoàn và mức độ tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Đây là hai cơ chế trung tâm của mất bù. Điều này đặc biệt quan trọng trong bối cảnh BNXG có thể có nồng độ creatinin “bình thường giả tạo” do giảm khối cơ, khiến cystatin C trở thành chỉ dấu nhạy hơn trong phát hiện rối loạn chức năng thận tiềm ẩn.

Như vậy, các kết quả trên củng cố vai trò của cystatin C như chỉ dấu gắn liền với mức độ nặng của xơ gan, kết hợp giữa chức năng thận và biến chứng của mất bù. Điều này mở ra giá trị ứng dụng trong phân tầng nguy cơ và tiên lượng sớm tổn thương thận cấp, đặc biệt là ở bệnh nhân XGMB.

### 4.2.3. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm mức lọc cầu thận ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

Đánh giá chính xác mức lọc cầu thận có ý nghĩa đặc biệt quan trọng ở bệnh nhân xơ gan mất bù, nơi creatinin thường không phản ánh đúng chức năng thận do ảnh hưởng của giảm khối cơ và suy dinh dưỡng. Điều này làm tăng nhu cầu sử dụng các chỉ dấu nhạy hơn như cystatin C, phù hợp với các khuyến cáo lâm sàng hiện nay [59],[122].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, cystatin C cho thấy mối tương quan nghịch rất mạnh với eGFR theo CKD-EPI 2021 (cre-cys C) ( $r = -0,780$ ;  $p < 0,001$ ), vượt trội so với creatinin ( $r = -0,640$ ;  $p < 0,001$ ) (Bảng 3.11, biểu đồ 3.2). Với điểm cắt 1,41 mg/L, cystatin C đạt AUC-ROC 0,932 trong dự báo giảm GFR  $< 60$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup>, và đạt AUC 0,946 khi dự báo giảm GFR  $< 90$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup> (Bảng 3.12 và 3.13), cao hơn rõ rệt so với creatinin. Các kết quả này cho thấy cystatin C có khả năng phát hiện cả suy thận nhẹ lẫn trung bình, trong khi creatinin chỉ tăng ở giai đoạn muộn.

Xu hướng trên phù hợp với nhiều nghiên cứu quốc tế. Lei L ghi nhận mối tương quan âm rất cao giữa cystatin C và GFR ( $r \approx -0,86$ ) [91], Murty MSN chứng minh cystatin C có giá trị dự báo độc lập mạnh hơn creatinin trong mô hình đa biến [109]. Các nghiên cứu của Bhuyan B và Kim D.J cũng khẳng định ưu thế của cystatin C trong đánh giá GFR ở bệnh nhân xơ gan hoặc có báng [29],[83]. Đặc biệt, phân tích tổng hợp trên 46 nghiên cứu với hơn 3.700 bệnh nhân ghi nhận AUC trung bình của cystatin C đạt 0,926, cao hơn đáng kể so với creatinin [45], nhấn mạnh tính ổn định và độ tin cậy của chỉ dấu này.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cystatin C là công cụ vượt trội trong phát hiện sớm suy thận ở bệnh nhân xơ gan mất bù, ngay cả khi creatinin còn nằm trong giới hạn bình thường. Điều này có ý nghĩa lâm sàng

quan trọng, đặc biệt trong nhận diện sớm TTTC, phân tầng mức độ mất bù và định hướng điều trị nhằm giảm biến chứng và tử vong.

#### **4.2.4. Mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh và các thang điểm tiên lượng ở bệnh nhân xơ gan**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ cystatin C tăng có liên quan rõ rệt đến mức độ mất bù gan. Tỷ lệ tăng cystatin C cao nhất ở nhóm Child–Pugh C (69,2%), cao hơn nhóm A–B (50,6%,  $p = 0,016$ ) (Bảng 3.14). Tương tự, nhóm có điểm MELD-Na  $\geq 30$  ghi nhận tỷ lệ tăng cystatin C 83,3% so với 54,2% ở nhóm còn lại ( $p = 0,003$ ) (Bảng 3.14). Điều này cho thấy bệnh nhân suy gan nặng có xu hướng tăng cystatin C nhiều hơn, phản ánh sự phối hợp giữa mất bù gan và rối loạn chức năng thận.

Phân tích tương quan cho thấy cystatin C có mối liên quan thuận mức độ vừa với Child–Pugh ( $r = 0,340$ ), MELD ( $r = 0,409$ ) và MELD-Na ( $r = 0,389$ ), đều có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) (Bảng 3.15, biểu đồ 3.5, biểu đồ 3.6 và biểu đồ 3.7). Mặc dù hệ số tương quan không cao, xu hướng đồng biến giữa cystatin C và các thang điểm tiên lượng củng cố vai trò của chỉ dấu này như một phản ánh gián tiếp mức độ suy gan. Việc hệ số tương quan chỉ ở mức trung bình là dễ hiểu, bởi cơ chế tăng cystatin C trong xơ gan không chỉ phụ thuộc suy gan mà còn chịu ảnh hưởng của giảm tưới máu thận, viêm hệ thống và biến chứng nội khoa kèm theo.

Xu hướng này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây: Thomas và cộng sự ghi nhận nồng độ cystatin C cao hơn ở nhóm MELD  $> 20$  [149]; Mulya D.P cho thấy tỷ lệ tăng cystatin C vượt trội ở nhóm Child–Pugh C [107]; và Wu J.P ghi nhận nồng độ cao hơn ở nhóm tử vong và tương quan với MELD [158]. Các nghiên cứu khác cũng ghi nhận mối tương quan giữa cystatin C và các thang điểm tiên lượng ở mức tương đương hoặc cao hơn, như Arnelis ( $r = 0,48$  với MELD-Na) [23], Chung M.Y ( $r \approx 0,35–0,43$  với MELD và MELD-Na) [38], và Zaki I.M.F ( $r \approx 0,36–0,46$  với cả Child-Pugh, MELD và MELD-Na) [160].

Những dữ liệu này cho thấy kết quả của chúng tôi phù hợp với xu hướng chung trong y văn và củng cố giá trị của cystatin C như một chỉ dấu phản ánh mức độ suy gan.

Tổng hợp lại, cystatin C có liên quan đáng kể đến mức độ nặng của xơ gan, khẳng định tiềm năng của chỉ dấu này trong đánh giá toàn diện bệnh nhân mất bù, đặc biệt khi kết hợp với các thang điểm MELD và MELD-Na để nâng cao khả năng phân tầng nguy cơ.

### **4.3. GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG CHẨN ĐOÁN TỔN THƯƠNG THẬN CẤP Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MẤT BÙ.**

#### **4.3.1. Tỷ lệ và giai đoạn tổn thương thận cấp trong nghiên cứu**

Tổn thương thận cấp (TTTC) là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân xơ gan mất bù, ảnh hưởng lớn đến tiên lượng sống còn và đáp ứng điều trị. Cơ chế bệnh sinh bao gồm giảm thể tích máu hiệu dụng do xuất huyết, tiêu chảy, nhiễm trùng, hoặc tăng áp lực tĩnh mạch cửa gây giảm tưới máu thận [111]. Tuy nhiên, việc chẩn đoán TTTC trong thực hành lâm sàng vẫn gặp nhiều thách thức, đặc biệt khi không có giá trị creatinin nền rõ ràng.

Trước đây, chẩn đoán chủ yếu dựa vào mức tăng tuyệt đối của creatinin, song độ nhạy hạn chế. Từ năm 2004, thuật ngữ “tổn thương thận cấp” được sử dụng nhằm phản ánh chính xác hơn diễn tiến sinh lý bệnh. Các hệ thống tiêu chuẩn như ADQI, AKIN, KDIGO và ICA lần lượt ra đời, trong đó KDIGO và ICA (điều chỉnh riêng cho bệnh nhân xơ gan) được sử dụng rộng rãi nhất [27], [74],[80],[104],[112].

Theo khuyến cáo ADQI–ICA (2023), tiêu chuẩn chẩn đoán TTTC ở bệnh nhân xơ gan là: Tăng creatinin huyết thanh  $>0,3$  mg/dL trong 48 giờ, hoặc  $>50\%$  so với nền trong 7 ngày, và/hoặc lượng nước tiểu  $<0,5$  mL/kg/h trong hơn 6 giờ. Nghiên cứu này áp dụng tiêu chuẩn KDIGO–ICA và theo dõi creatinin tại 3 thời điểm: Tại thời điểm nhập viện, trong vòng 48 giờ sau nhập

viện, trong vòng 7 ngày kể từ thời điểm nhập viện. Trường hợp thiếu giá trị nền hoặc tử vong sớm, creatinin nền giả định được sử dụng để không bỏ sót các ca TTTC tiềm ẩn[112].

Kết quả chúng tôi (Bảng 3.16) cho thấy 50/161 bệnh nhân (31,1%) được chẩn đoán TTTC, một tỉ lệ đáng kể phản ánh mức độ nặng của quần thể nghiên cứu. Tỉ lệ này tương đồng với nghiên cứu của Nghia N. Nguyen (26,7%) [114] và cao hơn một số báo cáo trong nước như Võ Thị Mỹ Dung (19,1%) [2] và Phạm Thị Quế (22,2%) [8]. Ngược lại, một số nghiên cứu quốc tế ghi nhận tỉ lệ TTTC cao hơn, đặc biệt trong nhóm bệnh nhân nặng hoặc có nhiễm trùng kèm theo, như Jha P (34%) [75], Jo SK (40,5%) [78], Lei L (45,3%) [91].

Có thể lý giải sự khác biệt này bởi các yếu tố sau: (1) tiêu chuẩn chẩn đoán và thời điểm đánh giá khác nhau (KDIGO/ICA so với AKIN/ADQI); (2) đặc điểm dân số nghiên cứu; và (3) tần suất lấy mẫu creatinin, vốn ảnh hưởng lớn đến phát hiện TTTC giai đoạn sớm. Ngoài ra, nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ nhiễm trùng cao (47,2% – Bảng 3.3), một yếu tố nguy cơ quan trọng góp phần gia tăng tỉ lệ TTTC.

Như vậy, với tỉ lệ 31,1%, TTTC là biến chứng nổi bật ở bệnh nhân xơ gan mất bù và cần được phát hiện chủ động bằng tiêu chuẩn hiện đại (KDIGO-ICA) thay vì chỉ dựa trên creatinin tăng muộn. Điều này nhấn mạnh ý nghĩa của việc tầm soát sớm và sử dụng các chỉ dấu nhạy hơn như cystatin C trong thực hành lâm sàng, nhằm cải thiện tiên lượng và giảm tử vong ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao này.

Về giai đoạn TTTC, nghiên cứu chúng tôi đa số bệnh nhân TTTC được phát hiện ở giai đoạn 1 chiếm 54,0%, tiếp theo là giai đoạn 2 (26,0%) và giai đoạn 3 (20,0%) (Bảng 3.16). Phân bố này cho thấy phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán khi mới xuất hiện các biến đổi nhẹ ở creatinin, phù hợp với mục tiêu phát hiện sớm TTTC theo tiêu chuẩn KDIGO-ICA. Kết quả này cũng tương đồng với xu hướng ghi nhận trong nhiều nghiên cứu gần đây, giai đoạn 1 là thể

lâm sàng phổ biến nhất. Ví dụ Võ Thị Mỹ Dung ghi nhận 44,1% [2]. Các nghiên cứu quốc tế như của Biyik và Belcher cũng cho thấy tỉ lệ giai đoạn 1 chiếm ưu thế [32],[26]. Ngược lại, một số nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân nặng hơn như Phạm Thị Quế (giai đoạn 3 chiếm 46,2%) [8] hay Pan HC ở nhóm ICU (65,6% giai đoạn 3) [124], ghi nhận phân bố nghiêng về giai đoạn muộn hơn. Điều này phản ánh khác biệt về mức độ nặng khi nhập viện và môi trường nghiên cứu (ICU so với nội khoa thường), cũng như sự không đồng nhất trong tiêu chuẩn chẩn đoán (KDIGO so với AKIN/ADQI)[74],[80],[112].

Tỷ lệ cao ở giai đoạn 1 trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được giải thích bởi hai yếu tố: (1) tần suất nhiễm trùng cao (47,2% – Bảng 3.3), vốn là yếu tố khởi phát thường dẫn đến TTTC mức độ nhẹ ban đầu và (2) áp dụng tiêu chuẩn KDIGO-ICA, trong đó chỉ cần sự gia tăng nhỏ của creatinin ( $>0,3$  mg/dL trong 48 giờ hoặc  $>50\%$  so với nền) cũng được coi là TTTC, giúp phát hiện được nhiều trường hợp ở giai đoạn sớm thay vì chỉ chẩn đoán khi creatinin tăng rõ rệt như tiêu chuẩn cũ.

Nhìn chung, xu hướng ưu thế của giai đoạn 1 nhấn mạnh tầm quan trọng của việc đánh giá creatinin và cystatin C ngay từ nhập viện để can thiệp kịp thời, hạn chế tiến triển sang giai đoạn 2–3 và cải thiện tiên lượng sống còn cho BN XGMB.

#### **4.3.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù**

TTTC là biến chứng thường gặp và tiên lượng xấu ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Creatinin huyết thanh dù phổ biến nhưng thiếu chính xác trong đánh giá GFR do ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố ngoài thận. Cystatin C, một protein ổn định do tế bào có nhân tiết ra, được xem là chỉ điểm thay thế tin cậy, đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm khối cơ.

#### ***4.3.2.1. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về liên quan giữa cystatin C huyết thanh và TTTC.***

Nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.17) cho thấy nồng độ cystatin C ở nhóm TTTC cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không TTTC (1,47 mg/L so với 1,03 mg/L;  $p < 0,001$ ), trong khi creatinin không cho thấy sự khác biệt rõ rệt ( $p = 0,136$ ). Điều này khẳng định rằng cystatin C nhạy hơn creatinin trong phát hiện TTTC, đặc biệt ở giai đoạn sớm, khi creatinin còn nằm trong giới hạn bình thường do giảm khối cơ hoặc thay đổi động học creatinin.

Xu hướng này phù hợp với nhiều nghiên cứu quốc tế. Jo S.K và Wan Z.H đều ghi nhận cystatin C tăng rõ ở nhóm TTTC trong khi creatinin không khác biệt giữa các nhóm [78],[155]. Đối với BNXG nặng và HRS, các tác giả như Asal F.E và Gomaa S.H cho thấy nồng độ cystatin C tăng mạnh và có khả năng phân biệt tốt hơn so với creatinin [24],[61]. Ở nhóm có creatinin bình thường, Seo Y.S và Kim D.J đã chứng minh cystatin C vẫn có giá trị trong phân biệt bệnh nhân có nguy cơ TTTC, trong khi creatinin không đạt ý nghĩa [139],[83]. Đặc biệt, trong các nghiên cứu gần đây, như của Lei L và Jha P, cystatin C được xem là chỉ dấu vượt trội cả trong phân biệt TTTC và trong tiên lượng tiến triển nặng hơn [91],[75].

Tóm lại, các kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi và y văn đều chỉ ra ba điểm: (1) cystatin C tăng sớm trước creatinin ở BN XGMB; (2) cystatin C giúp giảm nguy cơ bỏ sót TTTC mức độ nhẹ và trung bình và (3) giá trị của cystatin C đặc biệt hữu ích ở các đối tượng có creatinin nền thấp hoặc khó xác định, một tình huống thường gặp trong thực hành lâm sàng.

Do đó, cystatin C có thể đóng vai trò công cụ hỗ trợ quan trọng trong chẩn đoán và tầm soát TTTC ở BN XGMB, giúp cải thiện phát hiện sớm và tối ưu hóa điều trị, nhất là trong bối cảnh sử dụng tiêu chuẩn ICA–KDIGO hiện nay.

#### 4.3.2.2. Vai trò độc lập của cystatin C huyết thanh qua phân tích hồi quy

Kết quả phân tích hồi quy trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.19, 3.20) cho thấy nhiều yếu tố liên quan đến TTTC ở BN XGMB trong phân tích đơn biến, bao gồm: Nồng độ cystatin C, sử dụng lợi tiểu, bàng bụng, điểm Child–Pugh, MELD, MELD-Na, ure máu và một số chỉ số sinh hóa. Trong đó, cystatin C có hệ số OR cao nhất (OR = 9,08;  $p < 0,001$ ), phản ánh vai trò đặc biệt của chỉ dấu này trong phát hiện TTTC. Tuy nhiên, khi đưa vào mô hình hồi quy đa biến, chỉ có hai yếu tố giữ được ý nghĩa thống kê độc lập: Cystatin C huyết thanh tại nhập viện (OR = 8,82; KTC 95%: 2,44–31,90;  $p < 0,001$ ) và tiền sử sử dụng lợi tiểu (OR = 4,58; KTC 95%: 1,27–16,54;  $p = 0,020$ ). Điều này có hai hàm ý quan trọng: (1) cystatin C là yếu tố dự báo mạnh và độc lập, vượt trội so với creatinin và các chỉ số gan truyền thống trong nhận diện TTTC và (2) sử dụng lợi tiểu là yếu tố khởi phát quan trọng, phù hợp với cơ chế giảm thể tích tuần hoàn hiệu dụng và giảm tưới máu thận ở BN XGMB.

Kết quả này tương đồng với xu hướng được ghi nhận trong y văn. Cũng như các nghiên cứu quốc tế như Wan Z.H báo cáo cystatin C là yếu tố dự báo độc lập duy nhất của TTTC, trong khi các biến khác không còn ý nghĩa sau điều chỉnh [155], Padia G và Seo Y.S đều ghi nhận cystatin C là yếu tố mạnh nhất dự báo TTTC hoặc HRS, với OR cao (7–19 lần), vượt trội so với creatinin và MELD [120],[139]. Tương tự, Jo S.K cũng ghi nhận vai trò độc lập của cystatin C, đồng thời nhấn mạnh tính ưu thế của nó so với NGAL trong tiên lượng TTTC [78].

Như vậy, mô hình hồi quy của chúng tôi củng cố bằng chứng rằng cystatin C không chỉ là chỉ dấu nhạy trong phát hiện rối loạn chức năng thận mà còn là yếu tố dự báo độc lập có ý nghĩa lâm sàng. Điều này gợi ý rằng đo nồng độ cystatin C ngay tại nhập viện có giá trị phân tầng nguy cơ và có thể giúp nhận diện nhóm bệnh nhân cần theo dõi sát hoặc can thiệp sớm, nhất là khi creatinin còn bình thường hoặc khó diễn giải. Bên cạnh đó, việc sử dụng lợi tiểu là yếu

tổ tiên lượng độc lập cũng nhấn mạnh vai trò quan trọng của quản lý dịch và thuốc lợi tiểu ở BN XGMB, một vấn đề cần được đánh giá chặt chẽ và điều chỉnh phù hợp để hạn chế TTTC.

Tóm lại, phân tích hồi quy của chúng tôi khẳng định: Cystatin C là chỉ dấu vượt trội trong dự báo TTTC và nên được xem xét sử dụng thường quy để cải thiện khả năng phát hiện sớm biến chứng này ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

#### **4.3.2.3. Giá trị chẩn đoán qua phân tích ROC**

Kết quả phân tích ROC của chúng tôi (Bảng 3.21) cho thấy cystatin C có giá trị chẩn đoán vượt trội trong dự báo TTTC, với điểm cắt >1,38 mg/L đạt độ đặc hiệu cao (89,2%) và AUC = 0,762 ( $p < 0,001$ ). So sánh với các chỉ số thường quy như creatinin (AUC = 0,574;  $p > 0,05$ ), điểm MELD (AUC = 0,644), MELD-Na (AUC = 0,652) và Child–Pugh (AUC = 0,644), có thể thấy cystatin C mang lại khả năng phân biệt tốt hơn rõ rệt. Hai ý nghĩa quan trọng từ kết quả này là: (1) cystatin C nhạy hơn creatinin trong phát hiện TTTC, đặc biệt khi creatinin chưa tăng và (2) cystatin C có khả năng phân tầng nguy cơ tốt, vượt qua cả các thang điểm gan kinh điển.

Những phát hiện này phù hợp với nhiều bằng chứng quốc tế, như Lei L ghi nhận AUC 0,816 và độ nhạy–đặc hiệu 76,1% và 78,6% với ngưỡng 0,93 mg/L [91], Jha P cũng ghi nhận AUC = 0,853 trong dự báo TTTC, cao hơn creatinin và MELD-Na [75] và Wan Z.H cho thấy AUC gần tuyệt đối (0,975) và độ đặc hiệu 87,5% trong phát hiện TTTC [155]. Tương tự, phân tích gộp của Zhang Z trên 3.336 bệnh nhân cho thấy AUC trung bình 0,96 và DOR = 23,5, khẳng định tính ổn định của chỉ dấu này [164].

Khi đối chiếu ngưỡng cắt, có thể thấy một tính nhất quán là phần lớn nghiên cứu xác định điểm cắt cystatin C dao động từ 1,0 - 1,5 mg/L cho dự báo TTTC hoặc HRS, với độ nhạy, độ đặc hiệu tốt (thường >70%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng khá phù hợp (có ngưỡng cắt >1,38 mg/L) đồng thời đạt độ

đặc hiệu cao (89,2%), điều đặc biệt có ý nghĩa lâm sàng khi ưu tiên tránh điều trị quá mức.

Như vậy, kết quả nghiên cứu củng cố hai vai trò quan trọng của cystatin C là phát hiện TTTC sớm hơn creatinin, nhất là ở BN XG có khối cơ thấp và phân biệt nhóm nguy cơ cao với độ chính xác tốt, tương đương hoặc cao hơn so với các thang điểm gan và chỉ số sinh hóa thông thường.

Tổng hợp lại, cystatin C là chỉ dấu đáng tin cậy trong chẩn đoán TTTC ở BN XGMB, vượt trội so với creatinin không chỉ về AUC mà còn về đặc hiệu chẩn đoán. Điều này gợi ý rằng đo cystatin C ngay từ khi nhập viện có thể hỗ trợ quyết định lâm sàng, bao gồm theo dõi sát chức năng thận, tối ưu hóa sử dụng lợi tiểu, và kiểm soát yếu tố khởi phát để ngăn tiên triển TTTC.

#### ***4.3.2.4. Vai trò của cystatin C huyết thanh trong phát hiện sớm tổn thương thận cấp.***

Phát hiện sớm tổn thương thận cấp (TTTC) có ý nghĩa quyết định đối với tiên lượng bệnh nhân xơ gan mất bù, tuy nhiên creatinin huyết thanh – chỉ số đánh giá chức năng thận phổ biến – lại tăng muộn và chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố ngoài thận như khối cơ, dinh dưỡng và tình trạng viêm, vốn thường gặp trong xơ gan, khiến việc chẩn đoán TTTC dễ bị bỏ sót ở giai đoạn đầu [4],[20],[80],[104]. Ngược lại, cystatin C, một protein có trọng lượng phân tử thấp, sản xuất ổn định và lọc tự do tại cầu thận, tăng sớm hơn creatinin từ 24-48 giờ và ít chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoại lai, do đó được xem là chỉ điểm ưu việt trong phát hiện sớm TTTC.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy điều này rõ rệt: Mặc dù 33 bệnh nhân (66%) chưa có tăng creatinin tại thời điểm nhập viện – tức chưa đạt tiêu chuẩn TTTC theo định nghĩa truyền thống nhưng có đến 25 trường hợp (75,8%) đã có nồng độ cystatin C tăng cao ngay từ đầu (Bảng 3.18), gợi ý rằng phần lớn các trường hợp TTTC dưới lâm sàng sẽ bị bỏ sót nếu chỉ dựa vào

creatinin. Xu hướng này phù hợp với nhiều nghiên cứu, khi Seo Y.S chứng minh cystatin C tăng ở bệnh nhân xơ gan có creatinin bình thường nhưng sau đó phát triển HRS [140], Aumpan N ghi nhận 80% bệnh nhân phát triển TTTC có tăng cystatin C ngay từ ngày đầu [25], trong khi Omar cho thấy cystatin C có AUC 0,785 và độ nhạy 89,6% vượt trội hơn creatinin trong phát hiện TTTC sớm [116]. Các nghiên cứu khác như của Wan Z.H và Wang D tiếp tục khẳng định cystatin C phát hiện rối loạn chức năng thận ở giai đoạn creatinin chưa tăng, với độ nhạy và đặc hiệu cao [155],[152]. Đặc biệt, Murty M.S.N và Abdul Rahman S báo cáo tỷ lệ lớn bệnh nhân có TTTC thực sự nhưng creatinin vẫn bình thường trong khi cystatin C tăng rõ rệt, cho thấy chỉ dấu này phản ánh sớm rối loạn lọc cầu thận [109],[13].

Như vậy, từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi và tổng hợp y văn, cystatin C chứng minh là chỉ điểm nhạy và hữu ích trong phát hiện TTTC giai đoạn sớm ở bệnh nhân XGMB, đặc biệt trong các trường hợp creatinin bình thường; do đó, đo cystatin C ngay khi nhập viện có thể góp phần nhận diện TTTC dưới lâm sàng, tạo cơ hội can thiệp kịp thời, hạn chế tiến triển sang giai đoạn nặng và cải thiện tiên lượng cho người bệnh.

#### **4.4. GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG TIÊN LƯỢNG TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MÁT BÙ.**

##### **4.4.1. Mối liên quan giữa cystatin C huyết thanh và tử vong 30 ngày**

##### ***4.4.1.1. Tình hình tử vong 30 ngày ở đối tượng nghiên cứu***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 10 bệnh nhân tử vong trong vòng 30 ngày kể từ thời điểm nhập viện, chiếm tỷ lệ 6,2%. Đây là tỷ lệ thấp hơn so với nhiều báo cáo trong và ngoài nước, trong đó tỷ lệ tử vong ngắn hạn thường dao động đáng kể tùy thuộc mức độ nặng của dân số nghiên cứu. Chẳng hạn, Nababan SHH ghi nhận tỷ lệ tử vong nội viện là 12,03% [110], trong khi Hong

C và cộng sự báo cáo tỷ lệ tử vong thấp hơn (3,2%) ở bệnh nhân xơ gan có xuất huyết tiêu hóa cấp [69].

Ngược lại, các nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân có mức độ nặng cao hơn, đặc biệt kèm TTTC hoặc nhiễm trùng, ghi nhận tỷ lệ tử vong ngắn hạn tăng rõ rệt. Lekakis V cho thấy tỷ lệ tử vong trong 30 ngày ở BNXG có TTTC lên tới 34%, so với 9% ở nhóm không TTTC [92]. Nghiên cứu của Võ Thị Mỹ Dung ghi nhận tỷ lệ tử vong là 20,3% [2]. Ở nhóm bệnh nhân nặng điều trị tại ICU hoặc có nhiễm trùng huyết, tỷ lệ này còn cao hơn đáng kể, dao động từ 20–50% trong các nghiên cứu của Wong F, Leem AY và Nagy E [157],[90],[113].

Sự khác biệt này phản ánh đặc điểm chọn mẫu và mức độ nặng bệnh khác nhau giữa các nghiên cứu. Trong khi nhiều nghiên cứu tập trung vào quần thể nguy cơ cao (TTTC, nhiễm trùng, ICU), đối tượng của chúng tôi là quần thể XGMB nhập viện với mức độ bệnh đa dạng hơn, không giới hạn ở nhóm nặng hoặc nhóm kèm tổn thương thận cấp. Điều này góp phần lý giải tỷ lệ tử vong 30 ngày thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, đồng thời nhấn mạnh rằng việc đánh giá giá trị tiên lượng sớm của cystatin C trong một quần thể rộng hơn là cần thiết để phản ánh thực hành lâm sàng thường quy.

Tóm lại, kết quả trên cho thấy tử vong 30 ngày trong nghiên cứu của chúng tôi tuy thấp hơn so với nhiều báo cáo khác, nhưng điều này không làm giảm ý nghĩa đánh giá vai trò tiên lượng của cystatin C; trái lại, nó cho phép chúng tôi xem xét giá trị của chỉ dấu này ngay cả trong bối cảnh bệnh nhân chưa ở mức độ nặng nhất.

#### ***4.4.1.2. Mối liên quan giữa cystatin C huyết thanh và tử vong 30 ngày ở bệnh nhân xơ gan mất bù***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích hồi quy Cox đơn biến cho thấy nồng độ cystatin C là yếu tố liên quan mạnh nhất với tử vong 30 ngày (OR

= 2,66; KTC 95%: 1,55-4,57;  $p < 0,001$ ), vượt trội hơn các chỉ số thường quy như creatinin, MELD-Na và Child–Pugh. Đáng chú ý, trong phân tích Cox đa biến, sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu, cystatin C tiếp tục duy trì vai trò tiên lượng độc lập với nguy cơ tử vong (OR = 2,93; KTC 95%: 1,61–5,31;  $p < 0,001$ ), trong khi creatinin và Child–Pugh đều mất ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy cystatin C phản ánh nguy cơ tử vong một cách độc lập và mạnh hơn so với các chỉ số thường dùng trong thực hành lâm sàng.

Giá trị tiên lượng của cystatin C được củng cố qua phân tích ROC, với AUC đạt 0,851- mức rất tốt và cao hơn rõ rệt so với creatinin (0,576), MELD-Na (0,797) và Child-Pugh (0,664). Tại điểm cắt  $>1,49$  mg/L, cystatin C đạt độ nhạy 80,0% và độ đặc hiệu 85,4%, cho thấy khả năng phân biệt tử vong sớm đáng tin cậy. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước như của Hong C ghi nhận cystatin C là yếu tố tiên lượng độc lập đối với tử vong nội viện và vượt trội hơn creatinin sau hiệu chỉnh theo Child–Pugh (OR = 2,580;  $p = 0,008$ ) [69], Leem AY cho thấy nồng độ cystatin C  $\geq 1,30$  mg/L làm tăng nguy cơ tử vong 28 ngày gần 2,7 lần (HR = 2,70;  $p = 0,025$ ), độc lập với các yếu tố nhân khẩu học và điểm SOFA [90]. Tương tự, Nagy E chứng minh cystatin C đỉnh là yếu tố tiên lượng độc lập duy nhất đối với tử vong nội viện ở bệnh nhân xơ gan kèm AKI (OR  $\approx 2,81$ ;  $p < 0,001$ ), trong khi creatinin và MELD-Na đều mất ý nghĩa trong mô hình đa biến [113].

Nhìn chung, kết quả của chúng tôi nhất quán với các dữ liệu quốc tế khi đều cho thấy cystatin C là chỉ dấu mạnh và độc lập trong tiên lượng tử vong ngắn hạn ở bệnh nhân xơ gan mất bù, trong khi mức độ vượt trội về khả năng phân biệt (AUC = 0,851) là điểm nổi bật so với các báo cáo trước. Điều này gợi ý rằng cystatin C có thể đóng vai trò quan trọng trong phân tầng nguy cơ tử vong sớm, đặc biệt ở những bệnh nhân mà các chỉ số cổ điển chưa phản ánh đầy đủ mức độ nặng của bệnh.

#### **4.4.2. Mối liên quan giữa cystatin C huyết thanh và tử vong 3 tháng**

##### **4.4.2.1. Tình hình tử vong 3 tháng ở đối tượng nghiên cứu**

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.22) ghi nhận 25 bệnh nhân tử vong trong vòng 90 ngày kể từ thời điểm nhập viện, chiếm 15,5%. Tỷ lệ này nằm trong khoảng của nhiều nghiên cứu có quần thể tương đồng về mức độ nặng và tiêu chí chọn bệnh. Theo Acharya G và cộng sự, tỷ lệ tử vong 3 tháng ở bệnh nhân bệnh gan giai đoạn cuối là 14,03% [15], trong khi Finkenstedt ghi nhận 15% trên 429 bệnh nhân xơ gan [57] và Kim TH ghi nhận 17,1% ở bệnh nhân điều trị nội trú [85]. Ngược lại, các nghiên cứu tập trung vào nhóm bệnh cảnh nặng hơn hoặc có tỉ lệ TTTC cao thường ghi nhận tử vong 90 ngày cao hơn rõ rệt: Aumpan N (21,7%) [25], Lei L (22,1%) [91], Ristovska EC (22,5%) [133], Belcher JM (26,4%) [26], Markwardt D (27,6%) [102]. Một số nghiên cứu tại quần thể nặng như TTTC/HRS hoặc đợt mất bù cấp (ACLF) báo cáo tỷ lệ lên đến 30-45%: Võ Thị Mỹ Dung (27,7%) [2], Wu JP (33,3%) [158], Jo SK (34%) [78], Suksamai A (41,4%) [145], và Gomes CGO (44,9%) [62].

Sự khác biệt giữa các nghiên cứu phần lớn phản ánh mức độ nặng của bệnh nhân tại thời điểm nhập viện, bao gồm phân bố Child–Pugh/MELD, tỉ lệ TTTC, nhiễm trùng, cũng như tiêu chí chọn bệnh (nội trú ICU so với quần thể rộng). Quần thể nghiên cứu của chúng tôi có phổ nặng đa dạng và không tập trung riêng vào nhóm TTTC hoặc ACLF, do đó tỷ lệ tử vong 3 tháng thấp hơn các nghiên cứu ở nhóm nặng, nhưng tương đồng với các quần thể có mức độ nặng tương tự.

Tóm lại, tỷ lệ tử vong 90 ngày trong nghiên cứu phản ánh đặc điểm bệnh nhân xơ gan mất bù nhập viện trong thực hành lâm sàng thường quy, đồng thời cho thấy vai trò của tình trạng thận và mức độ mất bù trong quyết định tiên lượng ngắn hạn, là cơ sở quan trọng để đánh giá giá trị bổ sung của cystatin C trong phân tầng nguy cơ.

#### **4.4.2.2. Mối liên quan giữa cystatin C huyết thanh và tử vong 3 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù**

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.23), nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm tử vong 90 ngày là 1,55 mg/L (IQR: 1,05–2,43), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sống còn 1,05 mg/L (IQR: 0,93–1,30;  $p < 0,001$ ). Điều này cho thấy cystatin C phản ánh tốt hơn tình trạng suy thận tiềm ẩn và mức độ mất bù toàn thân ở bệnh nhân xơ gan.

Trong phân tích hồi quy Cox đơn biến, cystatin C thể hiện hệ số OR cao nhất (OR = 3,77;  $p < 0,001$ ), vượt trội so với creatinin, Child–Pugh và MELD–Na (Bảng 3.27). Khi đưa vào mô hình Cox đa biến, chỉ còn cystatin C là yếu tố tiên lượng độc lập với nguy cơ tử vong 3 tháng (OR = 2,97; KTC 95%: 1,77–4,98;  $p < 0,001$ ), trong khi creatinin và Child–Pugh mất ý nghĩa thống kê (Bảng 3.28). Điều này nhấn mạnh rằng cystatin C có giá trị tiên lượng mạnh hơn các thang điểm truyền thống trong quần thể mất bù.

Kết quả phân tích ROC (Bảng 3.29 và biểu đồ 3.9) cũng củng cố điều này: với ngưỡng  $>1,49$  mg/L, cystatin C đạt độ nhạy 76,0%, độ đặc hiệu 91,9% và AUC = 0,835 ( $p < 0,001$ ), cao hơn rõ rệt so với creatinin (AUC = 0,716), Child–Pugh (AUC = 0,625) và MELD–Na (AUC = 0,710). Như vậy, cystatin C không chỉ là yếu tố độc lập mà còn thể hiện độ phân biệt cao trong dự báo tử vong 90 ngày.

Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu quốc tế. Markwardt D ghi nhận cystatin C cao hơn rõ rệt ở nhóm tử vong ( $p < 0,001$ ) và là yếu tố tiên lượng độc lập với HR = 3,1 [102]. Aumpan N xác định ngưỡng  $\geq 1,25$  mg/L với OR = 6,70;  $p = 0,044$  [25]. Lei L và cộng sự cũng cho thấy cystatin C cao ở nhóm tử vong ( $p < 0,05$ ) [91], trong khi Finkenstedt A ghi nhận cystatin C là yếu tố tiên lượng mạnh nhất (HR = 8,0; KTC 95%: 2,2–29,6) [57]. Các nghiên cứu của Jo S.K [78], Wu J.P [158], Suksamai A [145] và Chung M.Y [38] đều

khẳng định mức cystatin C tăng liên quan chặt chẽ với tử vong, ngay cả khi creatinin còn trong giới hạn bình thường.

Tổng hợp các bằng chứng cho thấy cystatin C là yếu tố tiên lượng mạnh và độc lập đối với tử vong 90 ngày ở bệnh nhân xơ gan mất bù. So với creatinin và các thang điểm kinh điển, cystatin C phản ánh chính xác hơn rối loạn chức năng thận sớm và mức độ mất bù hệ thống, từ đó giúp phân tầng nguy cơ phù hợp hơn và hỗ trợ xây dựng chiến lược can thiệp kịp thời. Điều này khẳng định rằng việc định lượng cystatin C ngay tại thời điểm nhập viện có thể trở thành bước đánh giá chuẩn trong tiên lượng ngắn hạn ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

#### **4.4.3. Mối liên quan giữa cystatin C và tử vong 6 tháng**

##### **4.4.3.1. Tình hình tử vong 6 tháng ở đối tượng nghiên cứu**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tử vong trong vòng 6 tháng kể từ thời điểm nhập viện là 17,4% (Biểu đồ 3.12; Bảng 3.22). Tỷ lệ này phản ánh nguy cơ tử vong trung hạn đáng kể ở bệnh nhân xơ gan mất bù, ngay cả khi đã được điều trị nội trú và theo dõi sau xuất viện. Tỷ lệ này tương đồng với các báo cáo từ những quần thể tương đồng về mức độ mất bù. Cụ thể, Kim T.H ghi nhận tỷ lệ tử vong 6 tháng là 17,1% [85], và Seo Y.S báo cáo 17,7% [139]. Điều này cho thấy quần thể của chúng tôi có mức độ nặng tương đương với các nghiên cứu trên bệnh nhân xơ gan nhập viện điều trị nội khoa.

Ngược lại, nhiều nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ tử vong cao hơn ở nhóm bệnh nhân có biến chứng nặng hoặc kèm tổn thương thận cấp. Ví dụ, Ristovska E.C báo cáo tỷ lệ tử vong 31,75% [133], Sharawey M.A 22,5% [141], và Zaki I.M.F 20% [160]. Đặc biệt, nghiên cứu của Võ Thị Mỹ Dung cho thấy tỷ lệ tử vong 6 tháng lên tới 60% ở bệnh nhân xơ gan có TTTC [2], nhấn mạnh vai trò then chốt của biến chứng thận cấp trong quyết định tiên lượng.

Tóm lại, tỷ lệ tử vong 6 tháng trong nghiên cứu này thấp hơn đáng kể so với các quần thể có biến chứng nặng, đặc biệt TTTC, và phù hợp với những

ngiên cứu trên nhóm bệnh nhân có mức độ mất bù tương tự. Điều này cho thấy biến chứng thận cấp vẫn là yếu tố chi phối mạnh đến tử vong trung hạn và nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát hiện sớm rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

#### **4.4.3.2. Mối liên quan giữa cystatin C và tử vong 6 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ cystatin C huyết thanh có liên quan chặt chẽ với nguy cơ tử vong trung hạn. Ở phân tích Cox đơn biến, cystatin C cho thấy tỷ số nguy cơ tử vong 6 tháng cao nhất (HR = 3,82;  $p < 0,001$ ). Khi đưa vào mô hình Cox đa biến, cystatin C vẫn duy trì vai trò tiên lượng độc lập với HR = 3,07 (KTC 95%: 1,86–5,09;  $p < 0,001$ ), trong khi các chỉ số truyền thống như creatinin và Child–Pugh mất ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy cystatin C không chỉ phản ánh chức năng thận mà còn gắn với mức độ suy đa cơ quan ở bệnh nhân xơ gan tiến triển (Bảng 3.30, Bảng 3.31, Biểu đồ 3.11).

Giá trị phân biệt tử vong được chứng minh rõ qua phân tích ROC: tại điểm cắt  $>1,37$  mg/L, cystatin C đạt độ nhạy 78,6%, độ đặc hiệu 85,7% và AUC = 0,843 ( $p < 0,001$ ), vượt trội so với creatinin, Child–Pugh và MELD–Na (Bảng 3.25, Hình 3.8). Điều này củng cố vai trò của cystatin C như chỉ dấu tiên lượng 6 tháng có giá trị cao ở nhóm bệnh nhân xơ gan mất bù.

Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trong y văn. Sharawey M.A ghi nhận nồng độ cystatin C ở nhóm tử vong cao hơn có ý nghĩa so với nhóm sống ( $2,71 \pm 1,02$  mg/L so với  $1,58 \pm 0,61$  mg/L;  $p < 0,001$ ) và duy trì vai trò dự báo độc lập với OR = 5,3 tại ngưỡng 1,6 mg/L [141]. Tương tự, Seo Y.S xác định cystatin C là yếu tố tiên lượng tử vong 6 tháng độc lập (OR = 6,09;  $p = 0,016$ ), ngay cả khi creatinin ở giới hạn bình thường [139]. Maiwall R cũng cho thấy cystatin C dự báo tử vong độc lập (HR = 5,36;  $p < 0,001$ ), vượt trội hơn MELD [100].

Như vậy, kết quả của chúng tôi phù hợp và được củng cố bởi các nghiên cứu trước, khẳng định rằng cystatin C có giá trị dự báo tử vong trung hạn cao hơn creatinin và các thang điểm truyền thống ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Vai trò này đặc biệt có ý nghĩa trong bối cảnh nhiều bệnh nhân có creatinin bình thường nhưng đã có suy thận tiềm ẩn, điều mà cystatin C phản ánh tốt hơn.

#### **4.4.4. Mối liên quan giữa cystatin C huyết thanh và tử vong 12 tháng**

##### ***4.4.4.1. Tình hình tử vong 12 tháng ở đối tượng nghiên cứu***

Sau 12 tháng theo dõi (Bảng 3.22), nghiên cứu ghi nhận 33 bệnh nhân tử vong, chiếm 20,5%. Tỷ lệ này phản ánh gánh nặng tử vong đáng kể ở nhóm xơ gan mất bù, ngay cả khi được điều trị tại bệnh viện tuyến cuối. Kết quả này tương đồng với các báo cáo trên quần thể có mức độ nặng tương tự: Kim T.H ghi nhận tỷ lệ tử vong 23,0% [85], trong khi Seo Y.S báo cáo 16,7- 24,5% tùy đặc điểm nhóm bệnh nhân [139],[140]. Điều này cho thấy tỷ lệ tử vong 1 năm khoảng 15-25% là xu hướng phổ biến ở bệnh nhân xơ gan mất bù không có biến chứng nặng. Ngược lại, các nghiên cứu ở nhóm quần thể nặng hơn ghi nhận tỷ lệ cao hơn đáng kể, như Zaki I.M.F (35%) [160], Ristovska E.C (38,1%) [133], và đặc biệt Võ Thị Mỹ Dung với tỷ lệ tới 70,5% ở bệnh nhân có TTTC [2]. Số liệu này khẳng định vai trò then chốt của TTTC trong làm tăng nguy cơ tử vong dài hạn.

Nhìn chung, tỷ lệ tử vong 20,5% trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các báo cáo quốc tế ở nhóm mất bù mức độ trung bình – nặng, đồng thời thấp hơn rõ rệt ở các nghiên cứu tuyển chọn bệnh nhân có TTTC hoặc tình trạng lâm sàng rất nặng. Điều này cho thấy việc can thiệp sớm, theo dõi sát và điều trị tích cực ngay từ đợt nhập viện có thể góp phần cải thiện tiên lượng sống còn 12 tháng.

##### ***4.4.4.2. Mối liên quan giữa cystatin C huyết thanh và tử vong 12 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù***

Trong nghiên cứu chúng tôi, nồng độ cystatin C huyết thanh chứng tỏ là yếu tố tiên lượng mạnh nhất đối với tử vong sau 12 tháng. Phân tích hồi quy

Cox đơn biến (Bảng 3.33) cho thấy cystatin C liên quan có ý nghĩa với tử vong 1 năm, và đặc biệt trong mô hình đa biến (Bảng 3.36) chỉ điểm này vẫn duy trì ý nghĩa thống kê độc lập với  $OR = 2,85$  (KTC 95%: 1,75-4,66;  $p < 0,001$ ), trong khi creatinin, Child–Pugh và MELD-Na không còn giá trị. Điều này khẳng định cystatin C không chỉ phản ánh chức năng thận mà còn phản ánh mức độ suy đa cơ quan ở bệnh nhân xơ gan mất bù, đặc điểm thường bị đánh giá thấp nếu chỉ dựa vào creatinin.

Kết quả phân tích ROC tiếp tục củng cố vai trò tiên lượng của chỉ dấu này (Bảng 3.35). Tại điểm cắt tối ưu  $>1,49$  mg/L, cystatin C đạt  $AUC = 0,769$  ( $p < 0,001$ ), độ nhạy 60,6% và độ đặc hiệu 92,2%, cao hơn rõ rệt so với Child–Pugh ( $AUC = 0,646$ ), MELD-Na ( $AUC = 0,681$ ) và creatinin ( $AUC = 0,639$ ). Điều này cho thấy cystatin C có khả năng phân tầng nguy cơ tử vong dài hạn chính xác hơn các thang điểm truyền thống.

Các kết quả này phù hợp với xu hướng chung trong y văn. Kim T.H ghi nhận cystatin C là yếu tố tiên lượng độc lập tử vong 12 tháng với  $HR = 2,08$ , vượt creatinin và natri huyết thanh [85]. Teneva B.H ghi nhận cystatin C có  $AUC \approx 0,77$  và là yếu tố tiên lượng độc lập, trong khi creatinin và BUN kém chính xác hơn [148]. Tương tự, nghiên cứu của Seo Y.S (2018) cho thấy nồng độ cystatin C cao liên quan chặt với tử vong 12 tháng, và duy trì vai trò độc lập sau điều chỉnh đa biến, trái ngược với creatinin [140]. Ở nhóm chờ ghép gan, Mauro E chứng minh cystatin C  $\geq 1,5$  mg/L vẫn là yếu tố tiên lượng mạnh nhất với  $sHR \approx 6,5$ , vượt MELD-Na và bệnh não gan [103]. Nghiên cứu của Zaki I.M.F cũng cho thấy cystatin C với  $AUC = 0,934$  vượt trội so với MELD-Na và creatinin trong dự đoán tử vong [160].

Như vậy, kết quả của chúng tôi phù hợp với các báo cáo quốc tế khi cystatin C luôn thể hiện khả năng dự báo tử vong dài hạn vượt trội so với creatinin và thậm chí tốt hơn các thang điểm truyền thống như MELD-Na và

Child-Pugh. Với độ đặc hiệu >90% tại ngưỡng cắt tối ưu, cystatin C có thể là chỉ dấu hữu ích trong thực hành lâm sàng để phân tầng nguy cơ, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có creatinin bình thường nhưng tiềm ẩn tổn thương thận hoặc suy đa cơ quan khó nhận diện.

#### **4.5. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI**

Mặc dù kết quả nghiên cứu đã chứng minh được vai trò của cystatin C trong chẩn đoán tổn thương thận và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù, nghiên cứu vẫn tồn tại một số hạn chế cần được xem xét.

Thứ nhất, thiết kế nghiên cứu chủ yếu là mô tả cắt ngang kết hợp theo dõi sống còn, được thực hiện tại một trung tâm duy nhất, điều này có thể làm giảm khả năng khái quát hóa kết quả cho các quần thể bệnh nhân rộng hơn, đặc biệt tại các cơ sở y tế có mức độ chăm sóc khác nhau.

Thứ hai, các chỉ dấu sinh học thận mới như NGAL và KIM-1 chưa được đánh giá đồng thời, do đó chưa thể so sánh trực tiếp hiệu quả chẩn đoán và tiên lượng của cystatin C với các biomarker này.

Thứ ba, cystatin C chỉ được đo tại thời điểm nhập viện mà chưa được theo dõi động học trong quá trình điều trị, nên chưa phản ánh được sự biến thiên của chỉ dấu này theo tiến triển lâm sàng và đáp ứng điều trị.

Ngoài ra, việc thu thập thông tin tử vong thông qua liên lạc qua điện thoại có thể dẫn đến sai số thông tin và chưa xác định chính xác nguyên nhân tử vong.

Cuối cùng, một số yếu tố ảnh hưởng tiềm tàng như thiếu cơ và tình trạng viêm hệ thống chưa được phân tích đầy đủ, đây có thể là các yếu tố nhiễu ảnh hưởng đến mối liên quan giữa cystatin C và tiên lượng lâm sàng.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 161 bệnh nhân xơ gan mất bù nhập viện tại khoa Nội Tiêu hóa - Bệnh viện Đà Nẵng từ tháng 10/2022 đến tháng 7/2025, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

### **1. Nồng độ cystatin C huyết thanh và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan mất bù**

Nồng độ cystatin C huyết thanh trung bình ghi nhận là  $1,29 \pm 0,60$  mg/L. Chỉ số này không bị ảnh hưởng đáng kể bởi tuổi và giới, nhưng tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng mất bù như báng bụng, xuất huyết tiêu hóa và sử dụng lợi tiểu.

Cystatin C có tương quan nghịch chặt với mức lọc cầu thận theo công thức CKD-EPI 2021 ( $r = -0,777$ ;  $p < 0,001$ ), cao hơn so với tương quan giữa creatinin và eGFR ( $r = -0,649$ ). Kết quả này cho thấy cystatin C phản ánh tốt sự suy giảm chức năng thận trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Cystatin C có tương quan thuận mức độ vừa với các thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh gan, gồm Child-Pugh ( $r = 0,340$ ), MELD ( $r = 0,409$ ) và MELD-Na ( $r = 0,389$ ).

### **2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù**

#### **2.1. Giá trị chẩn đoán tổn thương thận cấp**

Tỷ lệ tổn thương thận cấp theo tiêu chuẩn ICA-KDIGO trong nghiên cứu là 31,1%, trong đó giai đoạn 1 chiếm tỷ lệ cao nhất (54,0%). Nồng độ cystatin C ở nhóm có TTTC cao hơn rõ rệt so với nhóm không có TTTC (trung vị 1,47 so với 1,03 mg/L;  $p < 0,001$ ).

Trong phân tích hồi quy đa biến, cystatin C và tiền sử dùng lợi tiểu là hai yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến TTTC; trong đó cystatin C làm tăng nguy

cơ TTTC gấp 8,82 lần (KTC 95%: 2,4–31,9;  $p < 0,001$ ), trong khi creatinin không còn ý nghĩa thống kê.

Phân tích ROC cho thấy cystatin C có khả năng chẩn đoán TTTC khá tốt, với  $AUC = 0,762$  ( $p < 0,001$ ). Tại ngưỡng  $\geq 1,38$  mg/L, cystatin C đạt độ đặc hiệu rất cao (89,2%) và độ nhạy trung bình (56,0%), cho thấy khả năng phát hiện tốt các trường hợp TTTC, đặc biệt trong giai đoạn sớm.

## 2.2. Giá trị tiên lượng tử vong

Cystatin C huyết thanh là yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ tử vong tại các mốc theo dõi 30 ngày, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng, đồng thời cho thấy khả năng dự đoán tử vong tốt hơn so với creatinin và góp phần cải thiện phân tầng nguy cơ khi kết hợp với các thang điểm như MELD và Child–Pugh.

- Trong 30 ngày, tỷ lệ tử vong là 6,2%. Cystatin C kết hợp MELD-Na là yếu tố tiên lượng độc lập với  $OR = 2,93$  (KTC 95%: 1,61–5,31;  $p < 0,001$ ).  $AUC = 0,851$  tại ngưỡng  $>1,49$  mg/L, với độ nhạy 80,0% và độ đặc hiệu 85,4%.

- Sau 3 tháng, tỷ lệ tử vong là 15,5%. Cystatin C tiếp tục là yếu tố tiên lượng độc lập với  $OR = 2,97$  (KTC 95%: 1,77–4,98;  $p < 0,001$ ).  $AUC = 0,835$  tại ngưỡng  $>1,49$  mg/L, với độ đặc hiệu rất cao (91,9%).

- Sau 6 tháng, tỷ lệ tử vong là 17,4%. Cystatin C duy trì vai trò tiên lượng độc lập ( $OR = 3,07$ ; KTC 95%: 1,86–5,09;  $p < 0,001$ ).  $AUC = 0,843$  tại ngưỡng  $>1,37$  mg/L, cho thấy độ chính xác cao và ổn định.

- Sau 12 tháng, tỷ lệ tử vong là 20,5%. Cystatin C vẫn là yếu tố tiên lượng độc lập ( $OR = 2,85$ ; KTC 95%: 1,75–4,66;  $p < 0,001$ ), với  $AUC = 0,769$  tại ngưỡng  $>1,49$  mg/L, độ đặc hiệu cao (92,2%).

## **KIẾN NGHỊ**

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi đề xuất một số kiến nghị nhằm góp phần cải thiện hiệu quả chẩn đoán và tiên lượng tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù như sau:

1. Chuẩn hóa ngưỡng cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán TTTC ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Các nghiên cứu đưa ra ngưỡng khác nhau (0,93-1,9 mg/L). Cần nghiên cứu thêm để xác định ngưỡng tối ưu phù hợp với dân số Việt Nam.

2. Kết hợp cystatin C huyết thanh với các thang điểm tiên lượng gan để đề xuất tích hợp cystatin C vào MELD hoặc MELD-Na để cải thiện khả năng dự báo tử vong, thay thế creatinin vốn kém nhạy ở bệnh nhân xơ gan.

3. Theo dõi động học cystatin C huyết thanh: Không chỉ đo tại thời điểm nhập viện, mà nên theo dõi biến thiên cystatin C huyết thanh trong quá trình điều trị để phát hiện sớm TTTC và tiên lượng tiến triển.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ

1. Nguyễn Thành Trung, Trần Xuân Chương (2025) “Đánh giá giá trị của cysatin C huyết thanh trong ước tính mức lọc cầu thận ở bệnh nhân xơ gan điều trị tại Bệnh viện Đà Nẵng”, Tạp chí Y Dược Huế số 5, tập 15-2025.
2. Nguyễn Thành Trung, Trần Xuân Chương (2025) “Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với phân độ Child-Pugh, điểm MELD và MELD-Na ở bệnh nhân xơ gan mất bù tại Bệnh viện Đà Nẵng”, Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Trung Ương Huế, Tập 17, số 7(2025).
3. Nguyễn Thành Trung, Trần Xuân Chương (2025) “Nghiên cứu giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo tổn thương thận cấp và tiên lượng tử vong 90 ngày ở bệnh nhân xơ gan mất bù điều trị tại Bệnh viện Đà Nẵng”. Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 554, tháng 9, số 2, năm 2025.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2014), *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành sinh hóa*, Ban hành kèm theo Quyết định số 320/QĐ-BYT ngày 23 tháng 01 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
2. Võ Thị Mỹ Dung (2017), *Tỉ lệ tổn thương thận cấp và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân xơ gan mật bù*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
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 Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
4. Trần Văn Huy (2018), *Hội chứng gan thận*, trong *Giáo trình sau đại học: Bệnh học gan mật tụy*, NXB Đại học Huế, tr. 116–125.
5. Trần Văn Huy (2023), *Chẩn đoán bàng*, trong *Giáo trình đại học: Nội khoa cơ sở*, NXB Đại học Huế, tr. 207–214.
6. Trần Thị Liên Minh và Nguyễn Thị Lệ (2006), “Đánh giá độ lọc cầu thận bằng phương pháp đo độ thanh lọc creatinine 24 giờ và cystatin C huyết thanh ở người lớn bình thường”, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 2006;10 (Suppl 1):33–9.
7. Hoàng Văn Minh, Lưu Ngọc Hoạt (2020). *Phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học sức khỏe*. Hà Nội: Trường Đại học Y tế Công cộng & Trường Đại học Y Hà Nội.
8. Phạm Thị Quế (2020), *Nghiên cứu tổn thương thận cấp chức năng ở bệnh nhân xơ gan*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
9. Trần Thái Thanh Tâm (2017), *Đánh giá độ lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân ghép thận*, Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Hồ Chí Minh.

10. Thái Thanh Trúc (2025). *Hướng dẫn thực hành thống kê y học (Stata, SPSS, R)*. TP. Hồ Chí Minh: Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Khoa Y tế công cộng, Bộ môn Thống kê và Tin học Y học.
11. Đỗ Thị Thanh Thủy, Giáng Thị Mộng Huyền (2014), “Đánh giá độ lọc cầu thận (GFR) bằng phương pháp đo Cystatin C huyết thanh trên bệnh nhân xơ gan”, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 18, Số 1: 563–569.
12. Nguyễn Văn Tuấn, Tạ Thị Diệu Ngân (2023). Giá trị của thang điểm Child Pugh, MELD và MELD-Na trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù do viêm gan virus B. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 531-Tháng 10-Số 1B-2023.

### **Tiếng Anh**

13. Abdul Rahman S, Venkatraman S. Role of cystatin C as a novel biomarker in predicting the incidence of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis patients with normal serum creatinine levels. *Eur J Cardiovasc Med*. 2023;13(1). Available from: <https://www.healthcare-bulletin.co.uk/>
14. Abu El-Makarem MAER, Mousa MM, Ayaad LA, Keryakos HKHK. Comparative study of various glomerular filtration rate estimating equations in Egyptian patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: a single-center observational study. *Egypt Liver J*. 2021;11:23. doi:10.1186/s43066-021-00093-9.
15. Acharya G, Kaushik RM, Gupta R, Kaushik R. Child-Turcotte-Pugh score, MELD score and MELD-Na score as predictors of short-term mortality among patients with end-stage liver disease in Northern India. *Inflamm Intest Dis*. 2020;5(1):1–10. doi:10.1159/000503921.
16. Adachi M, Tanaka A, et al. Benefit of cystatin C in evaluation of renal function and prediction of survival in patients with cirrhosis. *Hepatol Res*. 2015;45(13):1299–1306.

17. Adingwupu OM, Barbosa ER, Palevsky PM, Vassalotti JA, Levey AS, Inker LA. Cystatin C as a GFR estimation marker in acute and chronic illness: a systematic review. *Kidney Med.* 2023;5:100727.
18. Ahmed NA, Gouda TE, Hasan AS, Elsaeed AE, Atalla H. The performance of different prognostic scores in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Egypt Liver J.* 2024;14:91. doi:10.1186/s43066-024-00401-z.
19. Aithal GP, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2021;70:9–29.
20. Alexopoulou A, Vasilieva L, Mani I, Agiasotelli D, Pantelidaki H, Dourakis SP. Single-center validation of mortality scores in patients with acute decompensation of cirrhosis with and without acute-on-chronic liver failure. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(12):1385–1390.
21. Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical application of kidney biomarkers in cirrhosis. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(5):710–719. doi:10.1053/j.ajkd.2020.02.431.
22. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015;62:968–974.
23. Arnelis ZAH, Vesri Y. Serum cystatin C level in liver cirrhosis patients with MELD-Na >22. *Indones J Gastroenterol.* 2022;23(2).
24. Asal FE, Yousef M, et al. Role of serum cystatin C as a diagnostic tool for renal function in cirrhotic patients. *Open Biomark J.* 2022;12(1):1–7. doi:10.2174/1875318302212010001.

25. Aumpan N, Limprukkasem T, Pornthisarn B, Vilaichone R, et al. Plasma cystatin C level is a prognostic marker of morbidity and mortality in hospitalized decompensated cirrhotic patients. *J Med Invest*. 2021;68.
26. Belcher JM, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Early trends in cystatin C and outcomes in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Int J Nephrol*. 2014;2014:1–8. doi:10.1155/2014/708585.
27. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the ADQI Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204–R212.
28. Bhattarai S, et al. Complications and mortality in hospitalised patients with decompensated cirrhosis of liver in a tertiary care centre in Nepal. *Cureus*. 2020;12(8):e9996.
29. Bhuyan B, Das J, Das M, Bhattacharya DK, Nath C. Cystatin C as an early marker of renal dysfunction in patients with cirrhosis of liver: a cross-sectional study. *J Clin Diagn Res*. 2024;18(3):BC01–BC04.
30. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74:1014–1048.
31. Bikkarolla SK, Venkatesan K, Revathy YR, Parameswaran S, Krishnakumar S, Dendukuri D. The quantitative detection of cystatin C in patient samples using a colorimetric lateral flow immunoassay. *Biosensors*. 2024;14(1):30. doi:10.3390/bios14010030.

32. Biyik M, Ataseven H, Biyik Z, Asil M, Cifci S, Sayin S, et al. KDIGO criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27(2):173–179.
33. Bucsics T, Mandorfer M, Schwabl P, et al. Impact of acute kidney injury on prognosis of patients with liver cirrhosis and ascites: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1657–1665.
34. Carrier P, Loustaud-Ratti V, Debette-Gratien M, Elkrief L. Ascites in cirrhotic patients: a comprehensive review. *Explor Dig Dis.* 2024;3:362–381. doi:10.37349/edd.2024.00056.
35. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, et al. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:691013.
36. Carvalho GC, Regis Cde A, Kalil JR, Cerqueira LA, Barbosa DS, Motta MP, et al. Causes of renal failure in patients with decompensated cirrhosis and its impact in hospital mortality. *Ann Hepatol.* 2012;11(1):90–95.
37. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021;17(5):365–370.
38. Chung MY, Jun DW, Sung SA. Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol.* 2010;16(3):301–307.
39. Chung YH, Jung J, Kim SH. Mortality scoring systems for liver transplant recipients: before and after model for end-stage liver disease score. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2023;18(1):9–17. doi:10.17085/apm.22258.
40. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII—renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76:959–974.

41. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30:980–983.
42. Del Cioppo S, Faccioli J, Ridola L. Hepatic cirrhosis and decompensation: key indicators for predicting mortality risk. *World J Hepatol.* 2025;17(3):104580. doi:10.4254/wjh.v17.i3.104580.
43. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Narthey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023;79(2):516–537. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.017.
44. Dewi NLP, Mariadi IK, Pamungkas KMN, Dewi PISL, Dewi NNGK, Sindhughosa DA. A novel scoring system for assessing in-hospital mortality risk in patients with liver cirrhosis. *Cureus.* 2024;16(1):e72823. doi:10.7759/cureus.72823.
45. de Wit K, Kuipers T, van der Ploeg K, Baak LC, Beuers U, Takkenberg RB. Decompensation as initial presentation in patients with liver cirrhosis is associated with an increased risk of future decompensation and mortality. *Scand J Gastroenterol.* 2023;58(8):1–8. doi:10.1080/00365521.2023.2175619.
46. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:221–226.
47. Dolan B, Chang A, Baum L, Arnold R. Prognosis in decompensated chronic liver failure. Palliative Care Network of Wisconsin. Available from: <https://www.mypcnw.org/fast-fact/prognosis-in-decompensated-chronic-liver-failure>
48. Duah A, Duah F, Ampofo-Boobi D, Addo BP, Osei-Poku F, Agyei-Nkansah A. Acute kidney injury in patients with liver cirrhosis:

- prevalence, predictors, and in-hospital mortality at a district hospital in Ghana. *Biomed Res Int.* 2022;2022:4589767.
49. Ebert N, Shlipak MG. Cystatin C is ready for clinical use. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(6):591–598. doi:10.1097/MNH.0000000000000638.
  50. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69:406–460.
  51. Fabbian F, Savriè C, De Giorgi A, et al. Acute kidney injury and in-hospital mortality: a retrospective analysis of a nationwide administrative database of elderly subjects in Italy. *J Clin Med.* 2019;8(9):1371.
  52. Fadlallah H, El Masri D, Bahmad HF, Abou-Kheir W, El Masri J. Update on the complications and management of liver cirrhosis. *Med Sci (Basel).* 2025;13(1):13. doi:10.3390/medsci13010013.
  53. Fallahzadeh MA, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: current and emerging treatment modalities. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(8 Suppl):S9–S19. doi:10.1016/j.cgh.2022.04.034.
  54. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;59:474–481.
  55. Falletti E, Cmet S, Cussigh AR, et al. Recurrent and treatment-unresponsive spontaneous bacterial peritonitis worsens survival in decompensated liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2021;11:334–342.
  56. Fernández J, Piano S, Bartoletti M, Wey EQ. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: the MDRO challenge. *J Hepatol.* 2021;75(Suppl 1):S101–S117. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.010.

57. Finkenstedt A, Dorn L, et al. Cystatin C is a strong predictor of survival in patients with cirrhosis: is a cystatin C-based MELD better? *Liver Int.* 2012;32(8):1211–1216.
58. Fortea JI, Crespo J, Puente Á. Cirrhosis, a global and challenging disease. *J Clin Med.* 2022;11(21):6512. doi:10.3390/jcm11216512.
59. Fu EL, Levey AS, Coresh J, Grams ME, Faucon AL, Elinder CG, Dekker FW, Delanaye P, Inker LA, Carrero JJ. Accuracy of GFR estimating equations based on creatinine, cystatin C or both in routine care. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39:694–706. doi:10.1093/ndt/gfad219.
60. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:245–266.
61. Gomaa SH, Shamseya MM, Madkour MA. Clinical utility of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum cystatin C in a cohort of liver cirrhosis patients with renal dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(6):692–702.
62. Gomes CGO, Andrade MVM, Guedes LR, Rocha HC, Guimarães RG, Carvalho FAC, Vilela EG. Clinical aspects and prognosis evaluation of cirrhotic patients hospitalized with acute kidney injury. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;2019:1–7.
63. Gottlieb ER, Estiverne C, Tolan NV, Melanson SEF, Mendu ML. Estimated GFR with cystatin C and creatinine in clinical practice: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2023;81(3):327–336.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2022.08.006.
64. Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, Fuccio L, Gásdal Karstensen J, Hucl T, et al. Endoscopic diagnosis and management of

- esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022;54(12):1094-1120. doi:10.1055/a-1939-4887.
65. Gülcicegi DE, Goeser T, Kasper P. Prognostic assessment of liver cirrhosis and its complications: current concepts and future perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1268102. doi:10.3389/fmed.2023.1268102.
  66. Gupta K, Bhurwal A, Law C, Ventre S, Minacapelli CD, Kabaria S, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(26):3984–4003.
  67. Habas E, Khan F, Farfar K, Habas A, Al Aldab A, Errayes M, et al. Hepatitis B virus–related nephropathy: review and update. *Libyan J Med Sci*. 2022;6(2):65–73.
  68. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29–36.
  69. Hong C, Zhu Q, Li Y, Tang S, Lin S, Yang Y, et al. Acute kidney injury defined by cystatin C may be superior for predicting the outcomes of liver cirrhosis with acute gastrointestinal bleeding. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:873771.
  70. Hsieh MS, Cheng KC, Hsieh ML, Chiang JH, Hsieh VC. Mortality risk and decompensation in hospitalized patients with non-alcoholic liver cirrhosis: implications for disease management. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:606.
  71. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of cirrhosis— aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(1):37–49.

72. Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:438–445.
73. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New creatinine- and cystatin C–based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737–1749. doi:10.1056/NEJMoa2102953.
74. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Lin CY, et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:1921–1930.
75. Jha P, et al. Baseline serum cystatin C as a marker of acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure. *Indian J Gastroenterol*. 2021;40(6):563–571.
76. Johnson PJ, Kalyuzhnyy A, Boswell E, Toyoda H. Progression of chronic liver disease to hepatocellular carcinoma: implications for surveillance and management. *BJC Rep*. 2024;2(1):39. doi:10.1038/s44276-024-00050-0.
77. Jo HS, Yoon YI, Kim KH, Tabrizian P, et al. Predicting futile outcomes following deceased donor liver transplantation in non-HCC patients with MELD-Na score above 30: a retrospective international multicenter cohort study. *Int J Surg*. 2025;111:3148–3158.
78. Jo SK, Yang J, Hwang SM, Lee MS, Park SH. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis. *Sci Rep*. 2019;9:14508. doi:10.1038/s41598-019-51053-8.

79. Kabaria S, Dalal I, Gupta K, Bhurwal A, Minacapelli CD, Catalano C, Rustgi V. Hepatic encephalopathy: a review. *EMJ Hepatol.* 2021;9(1):89–97.
80. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury—Section 2: AKI definition. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(Suppl 1):19–36.
81. Khader NA, Kamath VG, Kamath SU, Rao IR, Prabhu AR. Kidney function estimation equations: a narrative review. *Ir J Med Sci.* 2025;194:725–743. doi:10.1007/s11845-025-03874-y.
82. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4 Suppl):S117–S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
83. Kim DJ, Kang HS, Choi HS, et al. Serum cystatin C level is a useful marker for the evaluation of renal function in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *Korean J Hepatol.* 2011;17(2):130–138.
84. Kim JH, Kim SE, Song DS, et al. The clinical courses and prognosis of cirrhotic patients after first acute decompensation: prospective cohort study. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(1):14. doi:10.3390/diagnostics14010014.
85. Kim TH, Lee HA, Seo YS, et al; Korean Study Group of Portal Hypertension. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum cystatin C and urine N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):234–240. doi:10.1111/jgh.14387.

86. Kwon SH, Hyun J, Jeon JS, Noh H, Han DC. Subtle change of cystatin C, with or without acute kidney injury, associated with increased mortality in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2011;26(6):566–571.
87. Lan T, Chen M, Tang C, Deltenre P. Recent developments in the management of ascites in cirrhosis. *United European Gastroenterol J.* 2024;12:261–272. doi:10.1002/ueg2.12539.
88. Lasheen NM, Elsayy AA, Nor Eldin NM, Okasha KM. Acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2018;6(4):309–315.
89. Lee HA, Seo YS. Current knowledge about biomarkers of acute kidney injury in liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28:31–46.
90. Leem AY, Park MS, Park BH, Jung WJ, Chung KS, Kim SY, et al. Value of serum cystatin C measurement in the diagnosis of sepsis-induced kidney injury and prediction of renal function recovery. *Yonsei Med J.* 2017;58(3):604–612.
91. Lei L, Li LP, Zeng Z, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum cystatin C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci Rep.* 2018;8(1):7962.
92. Lekakis V, Wong F, Gkoufa A, Papatheodoridis GV, Cholongitas E. Mortality of acute kidney injury in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of over 5 million patients across different clinical settings. *Aliment Pharmacol Ther.* 2025;61(3):420–432. doi:10.1111/apt.18426.
93. Levitsky J, Asrani SK, Klintmalm G, et al. Discovery and validation of a biomarker model (PRESERVE) predictive of renal outcomes after liver transplantation. *Hepatology.* 2020;71:1775–1786.

94. Lima C, Macedo E. Biomarkers in acute kidney injury and cirrhosis. *J Transl Crit Care Med.* 2024;6(2):e23-00014. doi:10.1097/JTCCM-D-23-00014.
95. Liu M, Tseng TC, Jun DW, et al. Transition rates to cirrhosis and liver cancer by age, gender, disease and treatment status in Asian chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int.* 2021;15(1):71–81.
96. Liu Q, Cui Y, et al. Risk factors and their predictive value of hepatorenal syndrome in patients with decompensated cirrhosis. *Rev Argent Clin Psicol.* 2020;29(4):387–391.
97. Liu Y, Ran L, Zhang H, Ren H, Jiang X, Liao P, Ou M. Comparison of Child-Pugh, MELD, MELD-Na, and ALBI scores in predicting in-hospital mortality in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Med.* 2023;14(3):129–138. doi:10.4236/ijcm.2023.143011.
98. Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol.* 2022;28(41):5910–5930. doi:10.3748/wjg.v28.i41.5910.
99. Ma AT, Allegretti AS, Cullaro G, Ouyang T, Asrani SK, Chung RT, et al.; HRS Harmony Consortium. Outcomes of patients with alcohol-associated hepatitis and acute kidney injury: results from the HRS Harmony Consortium. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;60(6):778–786.
100. Maiwall R, Kumar A, Bhardwaj A, Kumar G, Bhadoria AS, Sarin SK. Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotics: a prospective cohort study. *Liver Int.* 2018;38(4):654–664. doi:10.1111/liv.13600.
101. Makar M, Reja D, Chouthai A, Kabaria S, Patel AV. The impact of acute kidney injury on mortality and clinical outcomes in patients with alcoholic cirrhosis in the USA. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33:905–910.

102. Markwardt D, Holdt L, Steib C, et al. Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. *Hepatology*. 2017;66(4):1232–1241.
103. Mauro E, Crespo G, Martinez-Garmendia A, Gutierrez-Acevedo M, et al. Cystatin C and sarcopenia predict acute-on-chronic liver failure development and mortality in patients on the liver transplant waiting list. *Transplantation*. 2020;104(7):e188–e198. doi:10.1097/TP.0000000000003222.
104. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
105. Miguel LM, Mabilia Wann TF, Dobhat-Doukakini CR, et al. Early detection of acute renal lesions by serum cystatin C in children at Hospital and University Centre of Brazzaville. *Afr J Health Sci*. 2022;35(3):332–342.
106. Mindikoglu AL, Hernaez R, Liu Y, et al. Renal trajectory patterns are associated with postdischarge mortality in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1858–1866.
107. Mulya DP, Nurdjanah S, et al. Correlation between Child-Pugh score and cystatin C in liver cirrhosis patients. *Acta Interna*. 2011;1(1):15–20.
108. Muraleedharanpillai R, Joseph D, Kolassery S, Sebastian S, Valsamma N, Khatana G, Unnikrishnan LK, Philip GR. Efficacy of modified Child-Turcotte-Pugh score in predicting short-term mortality in spontaneous bacterial peritonitis. *Egypt Liver J*. 2025;15:11. doi:10.1186/s43066-025-00411-5.

109. Murty MSN, Sharma UK, Pandey VB, Kankare SB. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J Nephrol.* 2013;23(3):182.
110. Nababan SHH, Mansjoer A, Fauzi A, Gani RA. Predictive scoring systems for in-hospital mortality due to acutely decompensated liver cirrhosis in Indonesia. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):392.
111. Nadim MK, Garcia-Tsao G, Pan HC, Mehta RL. Acute kidney injury in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2023;388(8):733–745. doi:10.1056/NEJMra2215289.
112. Nadim MK, Kellum JA, Forni L, Francoz C, Asrani SK, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol.* 2023;79(6):1408–1417. doi:10.1016/j.jhep.2023.07.010.
113. Nagy E, Abdelfattah AH, Sayed-Ahmed N, Ahmed S. Cystatin C as a predictor of renal recovery and in-hospital mortality in patients with acute kidney injury and liver cirrhosis. *BMC Nephrol.* 2025;26:413. doi:10.1186/s12882-025-04341-7.
114. Nguyen NN, et al. Value of acute kidney injury in predicting mortality in Vietnamese patients with decompensated cirrhosis. *Gastroenterol Insights.* 2022;13:139–147.
115. Ning Y, Zhou X, Xu J, Wang X, et al. Impact of acute kidney injury on the risk of mortality in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2022;66(3):1135–1149.
116. Omar M, Abdel-Razek W, et al. Evaluation of serum cystatin C as a marker of early renal impairment in patients with liver cirrhosis. *Int J Hepatol.* 2015;2015:309042.

117. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. *Adv Clin Chem.* 2015;68:57–69. doi:10.1016/bs.acc.2014.11.007.
118. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: a consensus statement. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2019209.
119. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus–associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7544–7554.
120. Padia G, Mahajan B, Kumar A, Sonika U, Dahale AS, Sachdeva S, Dalal A, George R. Cystatin C and interleukin-6 for prognosticating patients with acute decompensation of cirrhosis. *JGH Open.* 2021;5(5):459–464.
121. Pallio S, Melita G, Shahini E, Vitello A, Sinagra E, Lattanzi B, et al. Diagnosis and management of esophagogastric varices. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(6):1031. doi:10.3390/diagnostics13061031.
122. Panchal S, Serper M, Bittermann T, et al. Impact of race-adjusted glomerular filtration rate estimation on eligibility for simultaneous liver-kidney transplantation. *Liver Transpl.* 2022;28:959–968.
123. Panezai MQ, Yaseen RT, Lail G, Khalid MA, Ismail H, Majid Z, Kumar D, Shahzad S, Laeeq SM, Luck NH. Correlation of Model for End-Stage Liver Disease (MELD), MELD sodium (MELD-Na), and Child-Turcotte-Pugh score with frailty in patients with hepatitis C virus–related cirrhosis. *Cureus.* 2023;15(6):e40574. doi:10.7759/cureus.40574.
124. Pan HC, Chien YS, Jenq CC, et al. Acute kidney injury classification for critically ill cirrhotic patients: a comparison of the KDIGO, AKIN, and RIFLE classifications. *Sci Rep.* 2016;6:23022.

125. Patidar KR, Shamseddeen H, Xu C, et al. Hospital-acquired versus community-acquired acute kidney injury in patients with cirrhosis: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1505–1512.
126. Patidar KR, Belcher JM, Regner KR, St Hillien SA, Simonetto DA, Asrani SK, et al.; HRS-HARMONY Consortium. Incidence and outcomes of acute kidney injury including hepatorenal syndrome in hospitalized patients with cirrhosis in the US. *J Hepatol*. 2023;79(6):1408–1417. doi:10.1016/j.jhep.2023.07.010.
127. Peng Y, Qi X, Dai J, et al. Child-Pugh versus MELD score for predicting the in-hospital mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):751–757.
128. Piano S, Rosi S, Maresio G, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2013;59:482–489.
129. Pose E, Piano S, Juanola A, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2024;166(4):588–604.e1.
130. Pottel H, Delanaye P, Cavalier E. Exploring renal function assessment: creatinine, cystatin C, and estimated glomerular filtration rate focused on the European Kidney Function Consortium equation. *Ann Lab Med*. 2024;44:135–143. doi:10.3343/alm.2023.0237.
131. Premkumar M, Anand AC. Overview of complications in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(4):1150–1174. doi:10.1016/j.jceh.2022.04.021.
132. Ristiniemi N. Quantification and clinical relevance of cystatin C [doctoral thesis]. Turku: University of Turku, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Department of Biochemistry; 2014. *Annales Universitatis Turkuensis, Series A I Osa*; Tom. 484.

133. Ristovska EC, Genadieva-Dimitrova M, Todorovska B. Survival in patients with liver cirrhosis: a prospective study. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2023;44(3):41–47. doi:10.2478/prilozi-2023-0045.
134. Rungay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, Laversanne M, McGlynn KA, Soerjomataram I. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol*. 2022;77:1598–1606. doi:10.1016/j.jhep.2022.08.021.
135. Sacco Altran W, de Sousa LF, Cortinhas RS, Ponce D. The role of urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *Sci Rep*. 2025;15:11575. doi:10.1038/s41598-025-93935-0.
136. Saleh ZM, Solano QP, Louissaint J, et al. The incidence and outcome of postoperative hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(6):672–680.
137. Samonakis DN, et al. Cirrhosis: a clinical real-life study. *World J Hepatol*. 2014;6(7):504–512.
138. Sarin SK, Kumar M, Eslam M, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:167–228.
139. Seo YS, Jung ES, An H, Kim JH, Jung YK, Kim JH, et al. Serum cystatin C level is a good prognostic marker in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *Liver Int*. 2009;29(10):1521–1527. doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02105.x.
140. Seo YS, Park SY, et al. Serum cystatin C level: an excellent predictor of mortality in patients with cirrhotic ascites. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(4):910–917.

141. Sharawey MA, Shawly EM, et al. Cystatin C: a predictor of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2011;5(4):927–933.
142. Shokati Eshkiki Z, Gholami M, Kadkhodaei A, Shayesteh AA. Prognostic indicators and risk factors for the in-hospital mortality rate of patients with cirrhosis. *Int J Gastrointest Interv.* 2024;13:91–97.
143. Singh J, Ebaid M, Saab S. Advances in the management of complications from cirrhosis. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2024;12:goae072. doi:10.1093/gastro/goae072.
144. Spencer S, Desborough R, Bhandari S. Should cystatin C eGFR become routine clinical practice? *Biomolecules.* 2023;13(7):1075. doi:10.3390/biom13071075.
145. Suksamai A, Chaiprasert A, et al. Serum cystatin C as a predictor of 90-day mortality among patients admitted with complications of cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;5(5):607–613.
146. Takeuchi T, Rahman AKMF, Ghazi L, Moe OW, Toto RD, Siew ED, Neyra JA, Gutierrez OM. Epidemiological risk factors for acute kidney injury outcomes in hospitalized adult patients: a multicenter cohort study. *Clin Kidney J.* 2025;18(2):sfae426. doi:10.1093/ckj/sfae426.
147. Tariq R, et al. Incidence, mortality, and predictors of acute kidney injury in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8:135–142.
148. Teneva BH, Georgieva E. Prognostic value of serum cystatin C levels in cirrhotic patients with normal serum creatinine. *Cent Eur J Med.* 2014;9(5):625–631.
149. Thomas RG, Balaraman V, Vasudevan C, et al. Serum cystatin C unmasks renal dysfunction in cirrhosis and performs better in GFR estimation. *Ann Clin Hepatol.* 2019;3:1–7.

150. Trivedi HD. The evolution of the MELD score and its implications in liver transplant allocation: a beginner's guide for trainees. *ACG Case Rep J.* 2022;9(5):e00763. doi:10.14309/crj.0000000000000763.
151. Velayudham B, Thomas RG, Vasudevan C, et al. Serum cystatin C unmasks renal dysfunction in cirrhosis and performs better in estimation of glomerular filtration rate. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020;31(6):1320–1330.
152. Wang D, Feng JF, et al. Role of cystatin C and glomerular filtration rate in diagnosis of kidney impairment in hepatic cirrhosis patients. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(20):e6828.
153. Wang X, Zhang M, Xiao J, Zhang W, Wang Y, Zhang S, Zou X, Wang L, Zhuge Y, Zhang F. A modified Child-Turcotte-Pugh score based on plasma ammonia predicts survival for patients with decompensated cirrhosis. *QJM.* 2023;116(6):436–442. doi:10.1093/qjmed/hcad076.
154. Wang X, Xu W, Yao L, Jie Y, Gao Z, Fan Y. Association of cystatin C level with all-cause mortality in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis. *Curr Med Chem.* 2024;31(25):3977–3986. doi:10.2174/0929867325666231123114043.
155. Wan ZH, Wang JJ, You SL, et al. Cystatin C is a biomarker for predicting acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol.* 2013;19:9432–9438.
156. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(6):85–91. doi:10.3238/arztebl.2013.0085.
157. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, et al. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology.* 2013;145:1280–1288.

158. Wu JP, Wu QX, Wu MY, et al. Serum cystatin C predicts mortality in HBV-related decompensated cirrhosis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:5348249.
159. Wu XN, Xue F, et al. Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019. *BMC Public Health.* 2024;24:363.
160. Zaki IMF, Sweed HS, Adly NN, et al. Serum cystatin C as a predictor of mortality in elderly patients with liver cirrhosis and normal serum creatinine. *Aging Med Healthc.* 2022;13(4):155–162.
161. Zanetto A, Shalaby S, Feltracco P, Gambato M, Germani G, Russo FP, Burra P, Senzolo M. Recent advances in the management of acute variceal hemorrhage. *J Clin Med.* 2021;10(17):3818. doi:10.3390/jcm10173818.
162. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, et al. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32:1407–1414.
163. Zhang T, Xu J, Ye L, et al. Age, gender and geographic differences in global health burden of cirrhosis and liver cancer due to nonalcoholic steatohepatitis. *J Cancer.* 2021;12(10):2855–2865.
164. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):356–365.

# PHỤ LỤC



## 2. Nguyên nhân xơ gan

Viêm gan B  Viêm gan C:  Rượu:  Khác:

## 3. Các thuốc đang dùng:

- Corticoid: Có:  Không:

- Sử dụng NSAID trong 1 tháng trước nhập viện: Có:  Không:

- Dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin: Có:  Không:

- Dùng kháng sinh: Aminoglycoside, nhóm sulfa, oxacillin, ciprofloxacin, levofloxacin: Có:  Không:

- Sử dụng lợi tiểu: hydrochlorothiazide, Furosemide: Có:  Không:

## III. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

### 1. Đặc điểm chung

Mạch:        lần/phút                      Nhiệt độ:    °C                      Huyết áp:        mmHg

### 2. Biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện lâm sàng		
Mệt mỏi	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Chán ăn	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Tiêu chảy	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Mất ngủ	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Đau tức HSP	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Nốt nhện	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Vàng da, mắt	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Phù	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Báng	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Tuần hoàn bàng hệ	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Xuất huyết tiêu hóa	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Lách lớn	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>

Rối loạn tri giác	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Khác		

#### IV. CẬN LÂM SÀNG

##### 4.1. Các chỉ số sinh hóa, huyết học

Số lượng hồng cầu ( $\times 10^9$ /L)	
Hemoglobin(g/L)	
Số lượng bạch cầu ( $\times 10^9$ /L)	
Số lượng tiểu cầu ( $\times 10^9$ /L)	
Thời gian prothrombin ( <i>giây</i> )	
INR.	
Thời gian đông máu nội sinh (APTT) ( <i>giây</i> )	
Fibrinogen máu (g/L)	
Glucose HT đói (mmol/L)	
Cholesterol toàn phần	
Triglyceride	
HDL-C	
LDL-C	
Bilirubin toàn phần máu ( $\mu\text{mol/L}$ )	
SGOT(U/L)	
SGPT(U/L)	
GGT(U/L)	
Albumin máu (g/L)	
Protide máu (g/L)	
Lactat máu (mmol/L)	
NH <sub>3</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )	

AFP (ng/mL)			
Thang điểm MELD			
Thang điểm MELD-Na			
Thang điểm Child - Pugh			
Child – Pugh A			
Child – Pugh B			
Child – Pugh C			
Giai đoạn tổn thương thận cấp (KDIGO)			
Giai đoạn 1			
Giai đoạn 2			
Giai đoạn 3			
Natri máu (mmol/L)			
Canxi máu(mmol/L)			
Kali máu (mmol/L)			
T3 (ng/ml)			
FT4 (ng/dL)			
TSH ( $\mu$ UI/ml)			
HBsAg	Dương tính: <input type="checkbox"/>	Âm tính: <input type="checkbox"/>	
Anti-HCV	Dương tính: <input type="checkbox"/>	Âm tính: <input type="checkbox"/>	
Cấy máu (nếu nghi ngờ NTH)	Dương tính: <input type="checkbox"/>	Âm tính: <input type="checkbox"/>	
Ure máu (mmol/l)			
Creatinine máu ( $\mu$ mol/l)	Khi nhập viên	48g sau	7 ngày sau
Cystatin C huyết thanh (mg/L):	Khi nhập viên		
CKD-EPI 2009-creatinine (ml/phút/1,73m <sup>2</sup> )			

CKD-EPI 2012-cystatin C(ml/phút/1,73m <sup>2</sup> )	
CKD-EPI 2021 creatinine-cystatin C (ml/phút/1,73m <sup>2</sup> )	

#### 4.2. Các xét nghiệm hình ảnh

Siêu âm bụng			
Nội soi dạ dày	Có giãn <input type="checkbox"/>	Không giãn <input type="checkbox"/>	Độ giãn:
XQ phổi thẳng			

#### 4.3. Các xét nghiệm khác

<b>Xét nghiệm nước tiểu toàn phần</b>		
Microalbumin niệu (mg/L)		
Creatinine niệu ( $\mu$ mol/L)		
Tỷ số ACR (Albumin niệu/Creatinine niệu, mg/mmol):		
Nitrit	Dương tính: <input type="checkbox"/>	Âm tính: <input type="checkbox"/>
Cấy nước tiểu	Dương tính: <input type="checkbox"/>	Âm tính: <input type="checkbox"/>
<b>Xét nghiệm dịch báng (Nếu có nhiễm trùng báng)</b>		
Bạch cầu đa nhân trung tính > 250 tế bào/mm <sup>3</sup>	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Cấy dịch báng	Dương tính: <input type="checkbox"/>	Âm tính: <input type="checkbox"/>
Albumin dịch báng (g/L)		

#### 5. Các biến chứng của xơ gan

<b>Biến chứng</b>		
U gan	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
XHTH do vỡ GTMTQ	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Dịch ổ bụng	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Varice thực quản	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>

Bệnh não gan	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>
Hội chứng gan thận	Có: <input type="checkbox"/>	Không: <input type="checkbox"/>

### 6. Điều trị trong thời gian nằm viện

Thuốc lợi tiểu	
Kháng sinh	
Truyền đạm	
Khác	

### 7. Theo dõi bệnh nhân

Sống

Tử vong

Tử vong 30 ngày Có:

Không: X

Tử vong 3 tháng Có:

Không: X

Tử vong 6 tháng Có:

Không: X

Tử vong 12 tháng Có:

Không: X

Ngày tử vong

Đà Nẵng, ngày.....tháng.....năm 2025

**Người nghiên cứu**

## PHỤ LỤC 2

TRƯỜNG ĐH Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ  
HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG  
NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC  
Số: H2022/503

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Thừa Thiên Huế, ngày 20 tháng 10 năm 2022

### GIẤY CHẤP THUẬN

Căn cứ Quyết định số 1138/QĐ-ĐHYD ngày 10 tháng 5 năm 2021 của Hiệu trưởng trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học (sau đây gọi là Hội đồng đạo đức) nhằm xét duyệt các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của các đề tài/dự án;

Căn cứ Biên bản họp đánh giá đạo đức trong nghiên cứu y sinh học đối với các đề tài của học viên sau đại học ngày 20 tháng 10 năm 2022, Hội đồng đạo đức chấp thuận về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Nghiên cứu giá trị của cystatine C trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và tiên lượng ở bệnh nhân xơ gan mất bù.*

- Chủ nhiệm đề tài: **NGUYỄN THÀNH TRUNG.**

- Đơn vị: **Nghiên cứu sinh chuyên ngành Nội khoa, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.**

- Thời gian thực hiện nghiên cứu: **Từ tháng 10/2022 đến tháng 12/2024**

- Yêu cầu: Nghiên cứu viên tuân thủ nội dung nghiên cứu trong đề cương đã được phê duyệt. Bất kỳ sự thay đổi nào về nội dung nghiên cứu hay việc nảy sinh vấn đề liên quan đến đạo đức trong quá trình thực hiện nghiên cứu cần được báo cáo với hội đồng đạo đức.

- Quy trình xét duyệt: Đề tài được thông qua quy trình đầy đủ.

- Ngày chấp thuận: 20/10/2022./.

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

GS.TS. VÕ TAM

THỦ KÝ HỘI ĐỒNG

PGS.TS. NGUYỄN THANH THẢO

**PHỤ LỤC 3**  
**PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU**

Tôi tên là: .....điện thoại.....

Năm sinh: .....

Địa chỉ: .....

Họ và tên người nhà:

Cha, mẹ: ..... điện thoại .....

Chồng, vợ: ..... điện thoại .....

Con ..... điện thoại .....

Sau khi được Bác sĩ thực hiện đề tài nghiên cứu: *“Nghiên cứu giá trị của cystatin C huyết thanh trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù.”* giới thiệu, giải thích rõ về mục đích nghiên cứu của đề tài và các xét nghiệm thực hiện cho chúng tôi trong quá trình nghiên cứu.

Việc tham gia hoặc không tham gia vào nghiên cứu sẽ không ảnh hưởng đến chất lượng chăm sóc, điều trị và có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không cần nêu lý do.

Chúng tôi hoàn toàn đồng ý và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu nêu trên.

*Đà Nẵng, ngày.....tháng.....năm.....*

**Người thực hiện nghiên cứu**

**Người tham gia nghiên cứu**

**Nguyễn Thành Trung**

**PHỤ LỤC 4**  
**PHIẾU THU THẬP THÔNG TIN THEO DÕI SỐNG CÒN**  
**CỦA BỆNH NHÂN**

**Mã số nghiên cứu:**

**I. THÔNG TIN HÀNH CHÍNH**

Họ và tên bệnh nhân:

.....

Năm

sinh:

.....

Địa

chỉ:

.....

Số hồ sơ bệnh án:

.....

Ngày nhập viện: ..... / ..... / .....

Ngày xuất viện: ..... / ..... / .....

**II. THÔNG TIN THEO DÕI**

Thời điểm theo dõi:  30 ngày  3 tháng  6 tháng  12 tháng

Ngày liên hệ theo dõi: ..... / ..... / .....

Hình thức theo dõi:

- Tái khám
- Hồ sơ bệnh án
- Điện thoại
- Khác: .....

Người cung cấp thông tin:

- Bệnh nhân
- Người nhà
- Nhân viên y tế

Khác: .....

Diễn biến trong thời gian theo dõi

1. Tái nhập viện:  Có  Không

Nếu có:

Số lần tái nhập viện:

Nguyên nhân chính:

2. Biến chứng ghi nhận trong quá trình theo dõi:

Tổn thương thận cấp (AKI)

Hội chứng gan thận (HRS)

Xuất huyết tiêu hóa

Nhiễm trùng

Bệnh não gan

Khác:

### **III. TÌNH TRẠNG SỐNG CÒN**

Tình trạng hiện tại:  Còn sống  Tử vong  Mất liên lạc

Nếu tử vong:

Ngày tử vong: ..... / ..... / .....

Nơi tử vong: .....

Nguyên nhân tử vong (nếu xác định được):

*Đà Nẵng, ngày.....tháng.....năm.....*

**Người thu thập số liệu**

## PHỤ LỤC 5



Hệ thống máy xét nghiệm sinh hóa Cobas pro, Roche



Hệ thống máy Advia 2120i

Hệ thống máy ACL TOP 550

## PHỤ LỤC 6

### DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

STT	Họ và tên	Năm sinh	Giới	Địa chỉ	Ngày vào viện	Số vào viện
1	NGÔ C	1955	Nam	Đà Nẵng	15/11/2022	004909A3
2	TRẦN VĂN L	1972	Nam	Đà Nẵng	15/11/2022	004911A3
3	LÂM TẤN C	1967	Nam	Quảng Nam	16/11/2022	004928A3
4	NGUYỄN THỊ B	1950	Nữ	Đà Nẵng	16/11/2022	004932A3
5	HOÀNG KIM B	1974	Nam	Đà Nẵng	22/11/2022	005040A3
6	NGUYỄN NGỌC T	1969	Nam	Quảng Nam	27/11/2022	005129A3
7	ĐẶNG VĂN G	1965	Nam	Đà Nẵng	12/12/2022	005357A3
8	LÂM THỊ T	1972	Nữ	Đà Nẵng	22/05/2023	002203A3
9	NGUYỄN VĂN T	1976	Nam	Đà Nẵng	23/05/2023	002226A3
10	TRẦN THỊ B	1958	Nữ	Quảng Nam	25/05/2023	002243A3
11	TRẦN ANH TRIẾT	1971	Nam	Đà Nẵng	25/05/2023	002248A3
12	LÊ NHƯ HÙNG	1970	Nam	Quảng Nam	25/05/2023	002253A3
13	LÊ HOÀNG HẢI	1975	Nam	Đà Nẵng	29/05/2023	002314A3
14	PHẠM THỊ ĐỒNG	1954	Nữ	Đà Nẵng	29/05/2023	002315A3
15	LÊ THỊ H	1972	Nữ	Quảng Nam	30/05/2023	002325A3
16	PHẠM NGỌC H	1957	Nam	Quảng Ngãi	30/05/2023	002328A3
17	NGUYỄN THỊ MINH D	1942	Nữ	Đà Nẵng	31/05/2023	002340A3
18	NGUYỄN ĐỨC L	1964	Nam	Đà Nẵng	31/05/2023	002346A3
19	NGUYỄN L	1946	Nam	Đà Nẵng	08/06/2023	002438A3
20	VÕ THỊ H	1972	Nữ	Quảng Nam	10/06/2023	002468A3
21	HỒ TẤN B	1966	Nam	Đà Nẵng	11/06/2023	002480A3
22	TRẦN ĐỨC T	1956	Nam	Quảng Ngãi	18/06/2023	002584A3
23	CAO HỒNG T	1948	Nam	Quảng Nam	19/06/2023	002591A3
24	VÕ THANH T	1974	Nam	Đà Nẵng	19/06/2023	002600A3
25	HUỶNH QUỐC T	1974	Nam	Đà Nẵng	19/06/2023	002602A3

26	NGUYỄN THỂ T	1971	Nam	Quảng Nam	20/06/2023	002615A3
27	ĐINH VĂN HÀ	1977	Nam	Quảng Ngãi	21/06/2023	002622A3
28	TRƯƠNG ANH	1958	Nam	Đà Nẵng	23/06/2023	002637A3
29	NGUYỄN Â	1955	Nam	Quảng Nam	23/06/2023	002639A3
30	HUỶNH VĂN D	1972	Nam	Quảng Ngãi	26/06/2023	002672A3
31	TRẦN VĂN C	1968	Nam	Đà Nẵng	26/06/2023	002678A3
32	ĐINH QUANG P	1950	Nam	Quảng Bình	26/06/2023	002696A3
33	ĐẶNG CÔNG T	1962	Nam	Quảng Ngãi	27/06/2023	002705A3
34	VÕ VĂN M	1967	Nam	Đà Nẵng	29/06/2023	002751A3
35	TỔNG THỊ THU B	1970	Nữ	Đà Nẵng	05/07/2023	002809A3
36	NGUYỄN THỊ GIỎI	1957	Nữ	Quảng Ngãi	05/07/2023	002812A3
37	BÙI CÔNG T	1989	Nam	Đà Nẵng	07/07/2023	002852A3
38	PHẠM Đ	1959	Nam	Quảng Nam	11/07/2023	002897A3
39	TRẦN PHƯỚC M	1970	Nam	Đà Nẵng	17/07/2023	002978A3
40	NGÔ THANH C	1975	Nam	Đà Nẵng	17/07/2023	002995A3
41	NGÔ VĂN T	1967	Nam	Quảng Nam	18/07/2023	003009A3
42	ĐOÀN THỊ Đ	1940	Nữ	Đà Nẵng	20/07/2023	003041A3
43	NGUYỄN THỊ HOÀI T	1954	Nữ	Quảng Nam	22/07/2023	003072A3
44	TRẦN NHÂN T	1975	Nam	Đà Nẵng	22/07/2023	003074A3
45	PHẠM T	1957	Nam	Quảng Nam	24/07/2023	003109A3
46	NGUYỄN VĂN T	1967	Nam	Bình Định	25/07/2023	003115A3
47	HỒ THANH T	1969	Nam	Đà Nẵng	25/07/2023	003128A3
48	TRẦN THỊ T	1958	Nữ	Đà Nẵng	26/07/2023	003141A3
49	NGÔ THỊ N	1959	Nữ	Quảng Nam	27/07/2023	003154A3
50	TRẦN THỊ T	1958	Nữ	Đà Nẵng	30/07/2023	003177A3
51	TRẦN THỊ T	1956	Nữ	Đà Nẵng	01/08/2023	003209A3
52	HUỶNH THỊ L	1946	Nữ	Đà Nẵng	02/08/2023	003221A2
53	NGUYỄN VĂN A	1956	Nam	Quảng Nam	03/08/2023	003242A3
54	LÊ VĂN K	1976	Nam	Quảng Nam	04/08/2023	003254A3

55	HỒ MINH T	1970	Nam	Quảng Nam	04/08/2023	003257A3
56	NGUYỄN TẤN T	1965	Nam	Đà Nẵng	04/08/2023	003259A3
57	NGUYỄN THỊ K	1958	Nữ	Quảng Ngãi	07/08/2023	003293A3
58	NGUYỄN VĂN T	1973	Nam	Quảng Nam	07/08/2023	003295A3
59	NGUYỄN XUÂN L	1955	Nam	Đà Nẵng	07/08/2023	003288A3
60	PHẠM D	1968	Nam	Quảng Nam	07/08/2023	003290A3
61	NGUYỄN THỊ H	1943	Nữ	Quảng Nam	09/08/2023	003316A3
62	NGUYỄN THỊ H	1963	Nữ	Quảng Nam	09/08/2023	003318A3
63	ĐOÀN N	1973	Nam	Quảng Nam	12/08/2023	003342A3
64	NGUYỄN VĂN H	1957	Nam	Quảng Nam	12/08/2023	003349A3
65	NGUYỄN MINH L	1964	Nam	Đà Nẵng	14/08/2023	003360A3
66	LÊ THỊ P	1955	Nữ	Quảng Nam	16/08/2023	003400A3
67	PHẠM VĂN C	1969	Nam	Quảng Nam	22/08/2023	003483A3
68	ĐỖ PHÚ H	1984	Nam	Đà Nẵng	22/08/2023	003484A3
69	PHAN T	1967	Nam	Đà Nẵng	28/08/2023	003540A3
70	NGÔ VĂN M	1974	Nam	Đà Nẵng	29/08/2023	003563A3
71	MAI ĐOÀN QUỲNH T	2002	Nữ	Đà Nẵng	03/09/2023	003625A3
72	NGUYỄN THỊ H	1940	Nữ	Đà Nẵng	04/09/2023	003632A3
73	TRẦN VĂN T	1969	Nam	Đà Nẵng	08/09/2023	003693A3
74	PHAN ĐÌNH T	1960	Nam	Đà Nẵng	17/09/2023	003810A3
75	NGUYỄN THÀNH N	1971	Nam	Đà Nẵng	18/09/2023	003828A3
76	LÊ NGỌC TOÀN	1973	Nam	Đà Nẵng	20/09/2023	003872A3
77	NGUYỄN VĂN T	1970	Nam	Quảng Nam	20/09/2023	003873A3
78	DƯƠNG THỊ T	1956	Nữ	Đà Nẵng	24/09/2023	003915A3
79	PHAN VĂN D	1970	Nam	Quảng Bình	24/09/2023	003920A3
80	TRẦN ANH T	1972	Nam	Đà Nẵng	28/09/2023	003971A3
81	ĐINH D	1966	Nam	Đà Nẵng	28/09/2023	003974A3
82	ĐẶNG NGỌC T	1990	Nam	Quảng Nam	29/09/2023	003985A3

83	TRẦN VĂN T	1970	Nam	Quảng Nam	14/10/2023	004215A3
84	LÊ VĂN D	1972	Nam	Đà Nẵng	19/10/2023	004252A3
85	NGUYỄN NGỌC D	1975	Nam	Đà Nẵng	19/10/2023	004262A3
86	ĐÀO THỊ T	1956	Nữ	Quảng Ngãi	04/11/2023	004502A3
87	LƯU VĂN H	1973	Nam	Đà Nẵng	04/11/2023	004505A3
88	ĐÀM ĐÌNH T	1982	Nam	Thái Bình	06/11/2023	004544A3
89	NGUYỄN HOÀNG C	1974	Nam	Đà Nẵng	12/11/2023	004646A3
90	HÀ THỨC T	1974	Nam	Đà Nẵng	15/11/2023	0004691A3
91	TRẦN M	1984	Nam	Đà Nẵng	16/11/2023	004716A3
92	PHẠM THỊ B	1959	Nữ	Quảng Nam	22/12/2023	005248A3
93	VI VĂN N	1986	Nam	Quảng Nam	24/12/2023	005266A3
94	NGUYỄN HƯƠNG D	1966	Nam	Đà Nẵng	29/12/2023	005337A3
95	NGUYỄN MINH V	1952	Nam	Quảng Nam	01/01/2024	000001A3
96	NGUYỄN THỊ T	1952	Nữ	Đà Nẵng	03/01/2024	000048A3
97	TRẦN THỊ T	1956	Nữ	Quảng Nam	03/01/2024	000052A3
98	VÕ HỮU T	1960	Nam	Quảng Ngãi	05/01/2024	000080A3
99	VÕ TRUNG T	1955	Nam	Quảng Nam	05/01/2024	000082A3
100	LÊ MINH T	1970	Nam	Quảng Nam	08/01/2024	000110A3
101	BÙI TÁ N	1961	Nam	Quảng Ngãi	09/01/2024	000124A3
102	A Đ	1974	Nam	Kon Tum	12/01/2024	000017A3
103	ĐOÀN T	1959	Nam	Đà Nẵng	13/01/2024	000182A3
104	NGUYỄN HỮU Q	1969	Nam	Quảng Nam	15/01/2024	000208A3
105	LÊ NHẬT C	1985	Nam	Quảng Nam	18/01/2024	000261A3
106	VÕ NGỌC H	1978	Nam	Đà Nẵng	18/01/2024	000265A3
107	NGUYỄN VĂN M	1982	Nam	Quảng Nam	03/02/2024	000477A3
108	LÊ THANH T	1960	Nam	Đà Nẵng	12/02/2024	000567A3
109	TRẦN QUỐC P	1971	Nam	Đà Nẵng	19/02/2024	000674A3
110	LÊ VĂN R	1968	Nam	Đà Nẵng	19/02/2024	000678A3

PHÒNG  
ĐÀ NẴNG

111	PHAN NGỌC M	1959	Nam	Quảng Nam	22/02/2024	000735A3
112	NGUYỄN VĂN N	1970	Nam	Đà Nẵng	26/02/2024	000805A3
113	LÊ VĂN T	1983	Nam	Quảng Nam	14/03/2024	001077A3
114	HUỲNH TẤN V	1980	Nam	Đà Nẵng	21/03/2024	001200A3
115	PHẠM THỊ Đ	1945	Nữ	Đà Nẵng	08/04/2024	001492A3
116	TÔN THẮT T	1976	Nam	Đà Nẵng	02/05/2024	001828A3
117	NGÕ SINH CẨM S	1990	Nam	Đà Nẵng	03/05/2024	001836A3
118	HOÀNG TRƯỜNG T	1969	Nam	Đà Nẵng	03/05/2024	001839A3
119	BÙI MINH P	1955	Nam	Đà Nẵng	13/05/2024	002007A3
120	TRẦN QUANG	1965	Nam	Quảng Nam	21/05/2024	002145A3
121	NGUYỄN THANH D	1985	Nam	Đà Nẵng	26/05/2024	002213A3
122	NGÕ VĂN T	1976	Nam	Đà Nẵng	27/05/2024	002247A3
123	HỒ VĂN T	1973	Nam	Đà Nẵng	28/05/2024	002258A3
124	VŨ VĂN C	1942	Nam	Quảng Ngãi	03/06/2024	002370A3
125	ĐOÀN THANH T	1982	Nam	Quảng Nam	04/06/2024	002384A3
126	NGUYỄN HỮU D	1972	Nam	Đà Nẵng	05/06/2024	002412A3
127	LÊ H	1969	Nam	Quảng Ngãi	05/06/2024	002419A3
128	HUỲNH ĐỨC L	1981	Nam	Đà Nẵng	11/06/2024	002507A3
129	NGUYỄN VĂN T	1964	Nam	Quảng Nam	11/07/2024	002999A3
130	ĐẶNG ĐỨC D	1968	Nam	Đà Nẵng	24/07/2024	003206A3
131	NGUYỄN VĂN K	1956	Nam	Đà Nẵng	01/08/2024	003344A3
132	NGUYỄN THỊ B	1959	Nam	Đà Nẵng	02/08/2024	003368A3
133	HUỲNH THỊ K	1964	Nữ	Đà Nẵng	07/08/2024	001246A8
134	MAI XUÂN P	1973	Nam	Đà Nẵng	08/08/2024	003472A3
135	LÊ THỊ H	1958	Nữ	Đà Nẵng	12/08/2024	003527A3
136	NGUYỄN VĂN T	1985	Nam	Đà Nẵng	13/08/2024	001281A8
137	LƯU Đ	1952	Nam	Quảng Ngãi	25/08/2024	003785A3
138	NGUYỄN HỮU T	1979	Nam	Quảng Nam	02/09/2024	003893A3

139	TRẦN A	1966	Nam	Đà Nẵng	18/09/2024	004135A3
140	HUỶNH NGỌC Y	1975	Nam	Quảng Ngãi	23/09/2024	004204A3
141	NGUYỄN S	1973	Nam	Quảng Nam	13/10/2024	004557A3
142	NGUYỄN VĂN T	1979	Nam	Quảng Nam	11/11/2024	005071A3
143	HUỶNH TUẤN H	1986	Nam	Quảng Nam	19/11/2024	005230A3
144	TRẦN QUANG N	1968	Nam	Đà Nẵng	21/11/2024	005280A3
145	HOÀNG MINH V	1966	Nam	Đà Nẵng	22/11/2024	005293A3
146	VÕ VĂN S	1973	Nam	Đà Nẵng	23/11/2024	005302A3
147	PHẠM THỊ T	1965	Nữ	Quảng Ngãi	25/11/2024	005338A3
148	VŨ CAO S	1968	Nam	Bắc Ninh	29/11/2024	005419A3
149	NGUYỄN THỊ N	1942	Nữ	Hà Nội	08/12/2024	005549A3
150	HỒ PHÚC T	1983	Nam	Quảng Nam	10/12/2024	005600A3
151	NGUYỄN THỊ T	1966	Nữ	Đà Nẵng	24/12/2024	005817A3
152	NGUYỄN THỊ C	1941	Nữ	Quảng Nam	24/12/2024	005818A3
153	LÊ THỊ N	1976	Nữ	Quảng Nam	28/12/2024	005865A3
154	TRẦN QUỐC B	1982	Nam	Đà Nẵng	03/01/2025	000036A3
155	NGUYỄN HỮU T	1985	Nam	Đà Nẵng	08/01/2025	000129A3
156	NGUYỄN TRỌNG T	1974	Nam	Đà Nẵng	11/01/2025	000184A3
157	LÊ TẤN Q	1963	Nam	Đắk Lắk	15/01/2025	000248A3
158	NGUYỄN THỊ M	1953	Nữ	Quảng Nam	18/01/2025	000273A3
159	HUỶNH NGỌC N	1963	Nam	Đà Nẵng	03/02/2025	000484A3
160	TRẦN THỊ Đ	1943	Nữ	Quảng Ngãi	06/02/2025	000565A3
161	PHẠM VĂN NH	1941	Nam	Quảng Ngãi	11/02/2025	000634A3

Đà Nẵng, ngày 15 tháng 9 năm 2025



Phạm Trần Xuân Anh

NGƯỜI NGHIÊN CỨU

NGUYỄN THÀNH TRUNG

## **DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU**