

Nghiên cứu vai trò chất chỉ điểm sinh học NGAL huyết tương trong chẩn đoán hội chứng tim thận cấp 1

Phan Thái Hào¹, Huỳnh Văn Minh², Hoàng Bùi Bảo²

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế, chuyên ngành Nội Tim mạch

(2) Bộ Môn Nội, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Tổn thương thận cấp ở bệnh nhân suy tim cấp thường gặp và được gọi là hội chứng tim thận cấp 1 (CRS1). Chúng tôi tiến hành nghiên cứu vai trò NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) trong chẩn đoán hội chứng tim thận cấp 1 với mục tiêu: (1) Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tỉ lệ hội chứng tim thận cấp 1; (2) Đánh giá khả năng chẩn đoán và tiên lượng của NGAL huyết tương trong hội chứng tim thận cấp 1. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu đoàn hệ, tiến cứu 139 bệnh nhân suy tim cấp/phù phổi cấp/sốc tim (choáng tim, shock tim) hoặc đợt mất bù suy tim mạn nhập khoa Hồi sức tim mạch và Khoa Tim mạch can thiệp Bệnh viện Nhân dân 115 thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ tháng 09/2018 đến 06/2019. **Kết quả:** Có 47 ca (tỉ lệ 33,8%) có hội chứng tim thận cấp 1, tuổi trung bình $66,12 \pm 15,77$, nam giới chiếm tỉ lệ 50,4%. Không có khác biệt về dấu hiệu sinh tồn lúc nhập viện, chẩn đoán, loại suy tim theo EF giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 và nhóm không có hội chứng tim thận cấp 1, $p > 0,05$. Nồng độ Ure, Creatinin N1 và N3, NT-proBNP, ở nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 cao hơn nhóm không có hội chứng tim thận cấp 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Điểm cắt tối ưu để chẩn đoán hội chứng tim thận cấp 1 của NGAL là $> 353,23$ ng/ml, AUC là 0,732 (KTC 95% 0,65 - 0,80, $p < 0,001$), độ nhạy 74,47%, độ đặc hiệu 68,48%, giá trị dự đoán dương 54,7%, giá trị dự đoán âm 84%. Xây dựng mô hình hồi quy tối ưu bằng phương pháp BMA (Bayesian Model Average) được phương trình với 2 biến NGAL và nồng độ creatinin ngày 1: $y = -2,39 + 0,0037 \times \text{NGAL} + 0,17 \times \text{CreatininN1}$. Toán đồ (nomogram) được xây dựng để dự báo khả năng mắc hội chứng tim thận cấp 1 với AUC 0,79. **Kết luận:** NGAL huyết tương có giá trị khá tốt trong chẩn đoán hội chứng tim thận cấp 1 ở bệnh nhân suy tim cấp hoặc đợt mất bù suy tim mạn.

Từ khóa: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), Hội chứng tim thận cấp 1, chất chỉ điểm sinh học

Abstract

The role of plasma NGAL in the diagnosis of cardiorenal syndrome type 1

Phan Thai Hao¹, Huynh Van Minh², Hoang Bui Bao²

(1) PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Dept. of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: The presence of acute kidney injury in the setting of acute heart failure is very common occurrence and was termed cardiorenal syndrome 1 (CRS1). This study was aimed: (1) to describe clinical, subclinical characteristics, prevalence of CRS1; (2) to evaluate the diagnostic efficacy of NGAL in diagnosis of CRS1. **Materials and Method:** A prospective cohort study. There were 139 patients with acute heart failure/acute pulmonary edema/cardiogenic shock or acute decompensated heart failure (ADHF) in the Department of Cardiovascular Resuscitation and Interventional Cardiology at 115 Ho Chi Minh City People's Hospital. from September 2018 to June 2019. **Results:** There were 47 cases (rate 33.8%) with CRS1, medium age 66.12 ± 15.77 , men accounted for 50.4%. There were no significant differences of vital signs on admission, diagnosis, phenotype of heart failure between CRS1 and Non-CRS1 groups. The Urea, Creatinin N1 and N3, NT-proBNP levels were higher in the group with CRS1 than Non-CRS1, the difference was statistically significant $p < 0.05$. The optimal cut-off for diagnosing NGAL CRS1 is > 353.23 ng/ml, AUC is 0.732 (95% CI 0.65-0.80, $p < 0.001$), sensitivity 74.47%, specificity 68.48%, positive predictive value 54.7%, negative predictive value 84%. Building the optimal regression model by the BMA (Bayesian Model Average) method with 2 variables NGAL and creatinin day 1: $y = -2.39 + 0.0037 \times \text{NGAL} + 0.17 \times \text{CreatininD1}$. The nomogram is designed to predict the likelihood of CRS1 with AUC 0.79. **Conclusions:** Plasma NGAL is quite good value in the diagnosis of CRS1 in patients with acute heart failure or ADHF.

Key words: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), Cardio-Renal Syndrome (CRS1) Type 1, biomarkers.

Địa chỉ liên hệ: Phan Thái Hào, email: phanthaihao@yahoo.com

DOI: 10.34071/jmp.2019.6_7.11

Ngày nhận bài: 10/10/2019; Ngày đồng ý đăng: 26/11/2019; Ngày xuất bản: 26/12/2019

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương thận cấp ở bệnh nhân suy tim cấp thường gặp và được gọi là Hội chứng tim thận cấp 1 (CRS1) [13]. Hội chứng tim thận là những rối loạn của tim và thận mà rối loạn chức năng cấp hoặc mạn của cơ quan này có thể gây rối loạn chức năng cơ quan kia. Hội chứng tim thận chia làm 5 cấp, trong đó hội chứng tim thận cấp 1 còn gọi là Hội chứng tim thận cấp là rối loạn chức năng tim cấp dẫn đến tổn thương và/hoặc rối loạn chức năng thận cấp. Tỷ lệ hội chứng tim thận cấp 1 theo các nghiên cứu dao động từ 32% đến 40% ở các bệnh nhân nhập viện vì đợt mất bù suy tim mạn [10]. Ước tính tại Hoa Kỳ, sẽ có 320.000 đến 400.000 trường hợp nhập viện có hội chứng tim thận cấp 1 hằng năm. Hơn nữa với số lượng bệnh nhân suy tim tiếp tục tăng thì tỉ lệ hội chứng tim thận cấp 1 sẽ là vấn đề quan trọng trong tương lai.

Trong hội chứng tim thận cấp 1, việc chẩn đoán xác định tổn thương thận cấp thường chậm trễ là do dựa vào creatinin và lượng nước tiểu theo các tiêu chuẩn của KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) trong máu và nước tiểu là một trong những chỉ điểm sớm nhất chỉ điểm tổn thương thận cấp do thiếu máu hay độc thận. Một nghiên cứu cho thấy sử dụng NGAL trong nước tiểu để chẩn đoán tổn thương thận cấp với độ nhạy 90% và đặc hiệu 99%[12].

Tại Việt Nam, nghiên cứu giá trị chất chỉ điểm sinh học NGAL huyết thanh trong chẩn đoán hội chứng tim thận cấp 1 ở bệnh nhân suy tim chưa có nghiên cứu nào thực hiện. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với các mục tiêu sau:

- *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tỉ lệ hội chứng tim thận cấp 1.*

- *Đánh giá khả năng chẩn đoán của chỉ điểm sinh học NGAL huyết tương trong hội chứng tim thận cấp 1 ở bệnh nhân suy tim cấp/đợt mất bù suy tim mạn nhập viện tại bệnh viện Nhân dân 115.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Dân số nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân suy tim cấp/phù phổi cấp/sốc tim (choáng tim, shock tim) hoặc đợt mất bù suy tim mạn nhập khoa Hồi sức tim mạch và Khoa Tim Mạch can thiệp Bệnh viện Nhân dân 115 thành Phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ tháng 09/2018 đến 06/2019..

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Nhóm có hội chứng tim thận cấp 1: Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim cấp và tổn

thương thận cấp, đồng ý tham gia vào nghiên cứu và không có các tiêu chuẩn loại trừ được chọn vào nghiên cứu.

- Nhóm không có Hội chứng tim thận cấp 1: Bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn suy tim cấp và không có tổn thương thận đồng ý tham gia vào nghiên cứu và không có các tiêu chuẩn loại trừ được chọn vào nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim cấp và đợt mất bù suy tim mạn: chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Tim mạch Canada 2017[15].

2.1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp: sử dụng tiêu chuẩn KDIGO[9] để chẩn đoán tổn thương thận cấp: tăng Creatinine huyết thanh $\geq 0,3\text{mg/dL}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$) trong vòng 48 giờ.

2.1.5. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu
- Thời gian nằm viện < 2 ngày
- Suy đa cơ quan hay sốc nhiễm trùng
- Tổn thương thận cấp do thuốc cản quang
- Đang chạy thận nhân tạo
- Ghép thận
- Viêm gan tiến triển; viêm tụy cấp
- Sử dụng corticoid liều cao dài ngày; Cyclosporin
- Bệnh lý ác tính

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

đoàn hệ, tiến cứu.
Cỡ mẫu: Đây là 1 nghiên cứu về chẩn đoán, cỡ mẫu được tính theo công thức sau [3]:

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

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

Trong đó:

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

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

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

Với xét nghiệm NGAL, độ nhạy này bằng 100% [7]

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

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

P_{dis} : tỉ lệ hội chứng tim thận cấp 1 theo tác giả F.Fabbian và cộng sự là 48,2%[8]

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

W^2 là sai số dương tính thật và âm tính thật của khoảng tin cậy 95%, chúng tôi chọn $W = 0,15$.

n chỉ cần lớn hơn n_{se} và n_{sp}

Đối với NGAL, tính được $n_{se} = 31,9$ và $n_{sp} = 38$

Vậy $n \geq 38$ bệnh nhân. Do đó chúng tôi sẽ tiến hành chọn mẫu ít nhất là 38.

2.2.2. Cách tiến hành

Tất cả bệnh nhân được hỏi tiền sử bệnh, khám lâm sàng cẩn thận, tỉ mỉ, đánh giá dấu hiệu sinh tồn: mạch, huyết áp tâm thu, tâm trương; tĩnh mạch cổ nổi, tiếng tim T3, phù, ran ẩm. Sau đó được xét nghiệm: nồng độ Creatinin trong huyết thanh ngày 1 (Creatinin N1) và ngày 3 (Creatinin N3) với bộ thuốc thử Alinity c Creatinine Reagent chạy trên máy Alinity của hãng Abbott; NGAL huyết tương với bộ thuốc thử Human NGAL ELISA kit 036RUO của hãng BioPorto Diagnostics A/S Copenhagen, Denmark; NT-proBNP với bộ thuốc thử Elecsys® proBNP II của hãng Roche Diagnostics, Bromma, Sweden, chạy trên máy Cobas e411 analyser các xét nghiệm này thực hiện tại khoa Xét nghiệm Trung tâm Y khoa Medic 254 Hòa Hảo, quận 10, Tp Hồ Chí Minh. Ngoài ra các xét nghiệm: công thức máu, Ure, thực hiện tại khoa xét nghiệm Bệnh viện Nhân dân 115. Ghi nhận điện tâm đồ, XQ ngực thẳng, siêu âm tim, các thuốc điều trị lúc nhập viện và theo dõi trong suốt thời gian nằm viện ghi nhận thời gian nằm viện và tỉ lệ tử vong trong bệnh viện và tử vong do tim mạch. Độ lọc cầu thận ước tính eGFR tính theo công thức CKDEPI 2009 ($eGFR_{CKDEPI}$)

2.2.3. Xử lý số liệu: bằng phần mềm IBM SPSS Statistics Version 25, phần mềm MedCalc@ version 19.0.5 và phần mềm RStudio version 1.2.5001 (<http://www.rstudio.com>). Các phương pháp thống kê:

- So sánh TB của 2 nhóm bằng t-test, so sánh ≥ 2 tỷ lệ % bằng phép kiểm chi bình phương.

- Vẽ đường cong ROC và tính AUC. Giá trị điểm cắt được chọn tại điểm có chỉ số Youden (J) cao nhất với $J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$. Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV.

- Đánh giá mối tương quan giữa 2 biến số liên tục phân phối chuẩn bằng tương quan Pearson và Spearman nếu không thuộc phân phối chuẩn

- Phân tích hồi quy nhị phân Binary logistic đơn biến giữa tổn thương thận cấp (AKI) với các biến số định tính hay không thuộc phân phối chuẩn. Các

biến số có giá trị $p < 0,1$, được chọn vào mô hình hồi quy Logistic đa biến bằng kiểm định Wald với phương pháp stepwise.

- Tìm mô hình hồi qui tối ưu bằng phương pháp BMA (Bayesian Model Average), chọn mô hình tối ưu nhất với tiêu chuẩn thông tin Bayes BIC (Bayesian Information Criteria) nhỏ nhất và xác suất hậu định post prob lớn nhất[1]

- Xây dựng mô hình dự báo bằng cách chia dữ liệu làm 2 bộ dữ liệu nhỏ: bộ huấn luyện "training set" (chiếm 60% dữ liệu) và bộ thử nghiệm "testing set" (chiếm 40% dữ liệu). Xây dựng mô hình dự báo trong "training set", sau đó kiểm tra (validation) mô hình dự báo trên "testing set" sử dụng phương pháp lượng giá chéo 10 lần (10-fold cross-validation) để lượng giá mô hình trong bộ "testing set". Cuối cùng đánh giá độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm bằng ma trận nhầm lẫn (confusion matrix). Mô hình dự báo được thể hiện bằng: (1) phương trình dự báo; (2) toán đồ (nomogram).

3. KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 09/2018 đến tháng 03/2019, có 172 ca nhập viện được chẩn đoán ban đầu là suy tim cấp/phù phổi cấp/sốc tim (shock tim) hoặc đột mất bù suy tim mạn. Sau quá trình theo dõi và điều trị, có 33 ca bị loại khỏi nghiên cứu vì không thỏa tiêu chuẩn nhận và thuộc tiêu chuẩn loại trừ, cuối cùng chúng tôi thu thập được 139 ca suy tim cấp hoặc đột mất bù suy tim mạn thỏa tiêu chuẩn nhận và không có tiêu chuẩn loại trừ vào nghiên cứu. Trong 139 ca có 47 ca chẩn đoán hội chứng tim thận cấp 1 chiếm tỉ lệ là: 33,8%. Chúng tôi chia làm 2 nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 (CRS1, n=47) và không hội chứng tim thận cấp 1 (Non-CRS1, n=92). Trong nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 có 04 ca không đánh giá EF, 01 ca không có xét nghiệm công thức máu; nhóm không có hội chứng tim thận cấp 1 có 07 ca không đánh giá EF, 01 ca không xét nghiệm công thức máu.

3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Tuổi trung bình (TB) $66,12 \pm 15,77$; nhỏ nhất 20 và lớn nhất là 96 tuổi. Tỷ số nam/ nữ: 1,01. BMI, trung vị và tứ phân vị chung của 2 nhóm là 23,44 (21,56 - 25,05).

3.2. Đặc điểm lâm sàng

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

Các yếu tố	Tổng cộng (n = 139)	CRS1 (n = 47)	Non-CRS1 (n = 92)	Giá trị p
Dấu hiệu sinh tồn lúc nhập viện				
Mạch, lần/phút	102 (88 – 114)	98 (84 -115,50)	104 (90 - 114)	0,85
HATT, mmHg	120 (90 – 140)	120 (90 – 140)	112 (100 – 140)	0,79
HATTr, mmHg	70 (60 – 80)	70 (60 – 80)	70 (60 – 80)	0,11
HATb, mmHg	86,67 (70-100)	86,67 (70-100)	85 (73,33-100)	0,45
Chẩn đoán				
Phù phổi cấp	60 (43,2)	15 (31,9)	45 (48,9)	0,15
Sốc tim	23 (16,5)	9 (19,1)	14 (15,2)	
Đợt mất bù suy tim mạn	54 (38,8)	23 (48,9)	31 (33,7)	
Khác	2 (1,4)	0 (0)	2 (2,2)	
NMCT cấp	56 (40,9)	17 (36,2)	39 (42,4)	0,51

Số liệu trình bày dạng: n (%) với biến định tính, trung vị (khoảng tứ phân vị) với biến định lượng.

Nhận xét: Có sự tương đồng về kết quả xét nghiệm lúc nhập viện: Neutrophil, Hemoglobin, men gan (AST, ALT), Troponin I, khí máu động mạch (pH, HCO₃⁻, pCO₂, pO₂), nồng độ Na⁺, K⁺ giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 và nhóm không có hội chứng tim thận cấp 1. Tuy nhiên, nồng độ Ure, Creatinin N1 và N3, NT-proBNP, ở nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 cao hơn nhóm không có hội chứng tim thận cấp 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0,05. Độ lọc cầu thận ước tính tính theo creatinin ngày 1 và 3 eGFRCKDEPI N1, eGFRCKDEPI N3 ở nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 thấp hơn nhóm không có hội chứng tim thận cấp 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0,05.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 và nhóm không có Hội chứng tim thận cấp 1

Yếu tố	Tổng cộng		CRS1		Non-CRS1		Giá trị p
	n	Giá trị	n	Giá trị	n	Giá trị	
XQ ngực thẳng	118	43 (36,4)	41	12 (29,3)	77	31 (40,3)	0,24
Phù phổi	121	67 (55,4)	41	23 (56,1)	80	44 (55)	0,91
Bóng tim to	121	25 (20,7)	41	9 (21,9)	80	16 (20)	0,80
Tăng tuần hoàn phổi							
Thâm nhiễm nhu mô	121	37 (30,6)	41	15 (36,6)	80	22 (27,5)	0,31
Điện tâm đồ							
Nhịp xoang	139	108 (77,69)	47	35 (74,5)	92	73 (79,3)	0,21
Rung nhĩ		23 (16,55)		7 (14,9)		16 (17,4)	
Khác		8 (5,76)		5 (10,6)		3 (3,3)	
Phân suất tổng máu thất trái EF %	128	50 (39 – 60,50)	43	48 (40,75-62,25)	85	50 (38 – 60,25)	0,45
Neutrophil (K/ μ L)	137	7,84 (5,50 -10,71)	46	8,55 (5,56 -12,05)	91	7,70 (5,50 – 10,31)	0,29
Hb (g/dl)	137	11,60 (9,98 – 13,53)	46	10,85 (9,20 – 13,50)	91	12,10 (10,33 – 13,60)	0,14
Ure (mmol/l)	134	9,82 (6,20 – 14,53)	46	12,82 (8,50 – 19,40)	88	8,13 (5,47 – 11,67)	< 0,01
Creatinin N1 (mg/dl)	139	1,31 (0,99 – 2,24)	47	2,44 (1,44 – 4,21)	92	1,09 (0,83 – 1,49)	< 0,01

eGFR _{CKD-EPI N1} (ml/ph/1,73m ²)	139	47 (23 – 75,75)	47	22 (13,50 – 44)	92	64 (37,50 – 84)	< 0,01
Creatinin N3 (mg/dl)	139	1,29 (0,87- 2,32)	47	2,79 (1,36-4,87)	92	1,08 (0,8 -1,46)	< 0,01
eGFR _{CKD-EPI N3} (ml/ph/1,73m ²)	139	50 (23,25 – 79)	47	21 (12 – 48,75)	92	66,50 (37,50 – 86)	< 0,01
Na ⁺ (mmol/l)	139	137 (133,48- 140,48)	47	136,9 (130,28- 138,90)	92	138,30 (135,05-141)	< 0,05
NT-proBNP (pg/ml)	139	8814 (3860-26419)	47	20120 (6181-35000)	92	6491 (2935,25- 17580,50)	< 0,05
NGAL (ng/ml)	139	327,13 (205,38- 516,76)	47	506,49 (322,51- 591,80)	92	263,89 (193,07- 409,46)	< 0,001

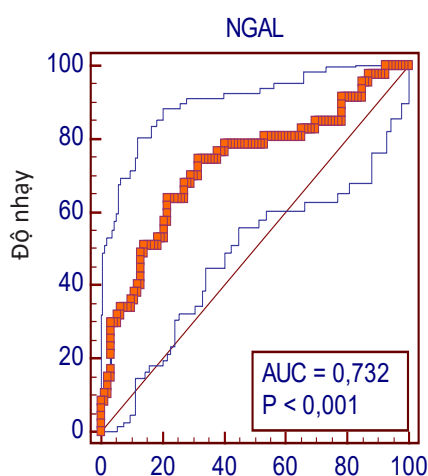
Số liệu trình bày dạng: n (%) với biến định tính, trung vị (khoảng tứ phân vị) với biến định lượng.

Nhận xét: Có sự tương đồng về kết quả xét nghiệm lúc nhập viện: Neutrophil, Hemoglobin, men gan (AST, ALT), Troponin I, khí máu động mạch (pH, HCO₃⁻, pCO₂, pO₂), nồng độ Na⁺, K⁺ giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 và nhóm không có hội chứng tim thận cấp 1. Tuy nhiên, nồng độ Ure, Creatinin N1 và N3, NT-proBNP, ở nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 cao hơn nhóm không có hội chứng tim thận cấp 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0,05. Độ lọc cầu thận ước tính tính theo creatinin ngày 1 và 3 eGFR_{CKD-EPI} N1, eGFR_{CKD-EPI} N3 ở nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 thấp hơn nhóm không có hội chứng tim thận cấp 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0,05.

3.4. Giá trị chẩn đoán hội chứng tim thận cấp 1 của NGAL huyết tương

Bảng 3. Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong của NGAL

Chất chỉ điểm sinh học	Điểm cắt giới hạn	Độ nhạy Se (%)	Độ đặc hiệu Sp (%)	Diện tích dưới đường cong AUC	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p
NGAL (ng/ml)	> 353,23	74,47	68,48	0,73	0,65 - 0,80	< 0,001



Mô hình chọn bởi Bayesian Model Average

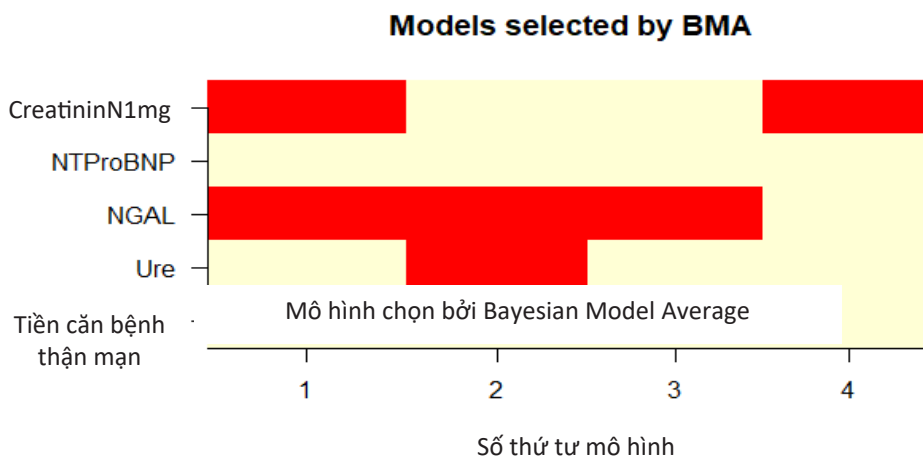
Biểu đồ 1. Điểm cắt giới hạn, độ nhạy, độ đặc hiệu của NGAL huyết tương

3.5. Tìm mô hình đa biến tối ưu tương quan giữa hội chứng tim thận cấp 1 và các yếu tố theo phương pháp BMA

Theo lý thuyết thống kê hiện đại, để tìm mô hình tối ưu tương quan giữa hội chứng tim thận cấp 1 và các yếu tố, chúng tôi sử dụng mô hình BMA (Bayesian Model Average) bằng phần mềm R để xử lý. Các biến số có khả năng dự báo hội chứng tim thận cấp 1

gồm CreatininN1, Ure, NT-proBNP, bệnh thận mạn, NGAL được đưa vào phương trình hồi qui để xử lý. Vì $eGFR_{CKDEPI}$ và Creatinin tương quan rất chặt nên chúng tôi không đưa 2 biến này vào chung vì có thể có hiện tượng đa cộng tuyến.

Sau khi xử lý, kết quả chọn được 4 mô hình tối ưu nhất với xác suất hậu định tích lũy (cumulative posterior probability) = 1:



Biểu đồ 2. Số mô hình chọn theo các yếu tố tương quan với Hội chứng tim thận cấp 1

Qua kết quả chọn mô hình hồi qui tối ưu theo phương pháp BMA được 4 mô hình, trong đó mô hình 1 với BIC nhỏ nhất ($-4,97e^{+02} = -36,72$) và post prob cao nhất ($0,274=27,4\%$) được xem là mô hình tối ưu nhất gồm có 2 biến số: CreatininN1 và nồng độ NGAL huyết tương có tương quan với hội chứng tim thận cấp 1

3.6. Xây dựng mô hình dự báo hội chứng tim thận cấp 1

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

phương trình dự báo Hội chứng tim thận cấp 1 như sau:

$$y = -2,39 + 0,0037 \times NGAL + 0,17 \times CreatininN1.$$

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

- Sử dụng phương pháp lượng giá chéo 10 lần (10-fold cross-validation) để lượng giá mô hình trong bộ "testing set" được kết quả: Độ chính xác: 79,82%, Kappa=0,54.
- Đánh giá diện tích dưới đường cong AUC bằng vẽ đường cong ROC: AUC = 0,79.
- Độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm bằng ma trận nhầm lẫn (confusion matrix)

Bảng 4. Ma trận nhầm lẫn (confusion matrix) trong mô hình dự báo hội chứng tim thận cấp 1

Hội chứng tim thận cấp 1	Thực tế	
	Không	Có
Dự đoán		
Không	33 (Âm thật)	3
Có	10	8 (Dương thật)

Độ chính xác: 75,93%;

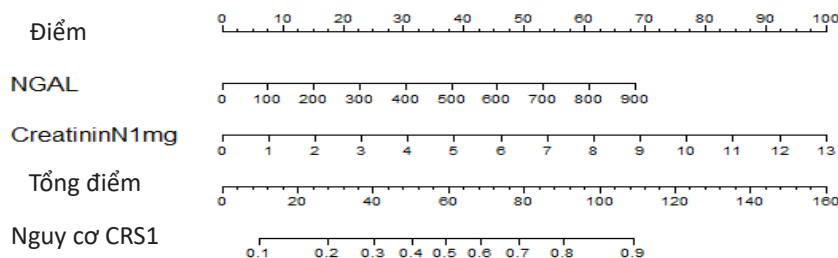
Độ nhạy: 76,74%;

Độ đặc hiệu: 72,73%;

Giá trị dự đoán dương: 91,67%

Giá trị dự đoán âm: 44,44%

Toán đồ (nomogram) dự báo hội chứng tim thận cấp 1 với 2 biến số NGAL và creatinin N1



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

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Tuổi trung bình, tỉ lệ nữ của bệnh nhân bị suy tim cấp hoặc đột mất bù suy tim mạn trong nghiên cứu chúng tôi là: $66,12 \pm 15,77$ và $49,6\%$ thấp hơn nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hoàng Minh Phương và cộng sự [2], tuổi trung bình là $74,1 \pm 12,3$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), còn tỉ lệ nữ thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Còn khi so sánh với các nghiên cứu nước ngoài thì kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của tác giả Belziti César A và cộng sự [14] về tỉ lệ nữ là 43% , tỉ lệ nam tương tự với nghiên cứu của tác giả Margarida và cộng sự [11] là $47,9\%$, của tác giả Nakada và cộng sự [12] tỉ lệ nam là $59,6\%$, của tác giả Alan S. Maisel và cộng sự [6] tỉ lệ nam 61% ($p > 0,05$); tuy nhiên tỉ lệ nam giới thấp hơn nghiên cứu của tác giả Aghel và cộng sự [5] tỉ lệ nam 68% ($p < 0,05$).

Về tuổi trung bình, nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Belziti César A và cộng sự [14] 78 ± 14 ; nghiên cứu của tác giả Margarida và cộng sự tuổi trung bình: 75 ± 12 [11], nghiên cứu của tác giả Nakada và cộng sự tuổi trung bình $74,7 \pm 11,3$ [12], nghiên cứu của tác giả Alan S. Maisel tuổi trung bình $71 \pm 13,8$ [6], tuy nhiên cao hơn nghiên cứu của tác giả Aghel và cộng sự tuổi trung bình 61 ± 15 [5].

4.2. Đặc điểm lâm sàng

Nhịp tim nhanh lúc nhập viện với trung vị là 102 lần/phút và khoảng tứ phân vị là (88-114). Kết quả này cao hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Margarida và cộng sự [11]. Huyết áp tâm thu 120 (90-140), huyết áp tâm trương 70 (60 - 80) thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Nakada và cộng sự huyết áp tâm thu $144,1 \pm 34,5$ và tâm trương $81,8 \pm 19,4$. Điều này được lý giải là do nghiên cứu của chúng tôi bao gồm tất cả bệnh nhân suy tim cấp và đột mất bù suy tim mạn, trong khi nghiên cứu của tác giả Nakada và cộng sự chỉ ở bệnh nhân đột mất bù suy tim mạn.

Phù phổi cấp được chẩn đoán chiếm tỉ lệ $43,2\%$; $38,8\%$ được chẩn đoán đột mất bù suy tim mạn;

sốc tim chiếm tỉ lệ $16,5\%$, có 56 bệnh nhân chiếm tỉ lệ $40,9\%$ được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp. Kết quả này khác nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hoàng Minh Phương và cộng sự với tỉ lệ đột mất bù suy tim mạn cao hơn $52,4\%$, nhưng tỉ lệ sốc tim thì thấp hơn $6,3\%$, bệnh mạch vành cấp thấp hơn $22,2\%$ [2]. Có sự tương đồng về dấu hiệu sinh tồn lúc nhập viện, chẩn đoán giữa 2 nhóm có Hội chứng tim thận cấp 1 và nhóm không có Hội chứng tim thận cấp 1. Điều này cũng được lý giải là do cả 2 nhóm đều gồm những bệnh nhân suy tim cấp hoặc đột mất bù suy tim mạn.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Có sự tương đồng về đặc điểm cận lâm sàng lúc nhập viện: các dấu hiệu trên XQ ngực thẳng, nhịp tim, phân suất tổng máu thất trái EF, Neutrophil, Hemoglobin giữa 2 nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 và nhóm không có hội chứng tim thận cấp 1. Tuy nhiên, nồng độ Ure, Creatinin N1 và N3, NT-proBNP, ở nhóm có hội chứng tim thận cấp 1 cao hơn nhóm không có hội chứng tim thận cấp 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nồng độ Natri, độ lọc cầu thận ước tính $eGFR_{CKDEPI\ N1}$, $eGFR_{CKDEPI\ N3}$ ở nhóm có Hội chứng tim thận cấp 1 thấp hơn nhóm không có Hội chứng tim thận cấp 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Nakada và cộng sự với Hb $11,6 \pm 2,4$ g/dl; Na $138,6 \pm 4,3$ mEq/l; $eGFR\ 45,9 \pm 24,3$ ml/phút/ $1,73m^2$ [12].

4.4. Nồng độ NGAL huyết tương và điểm cắt (cut-off) chẩn đoán hội chứng tim thận cấp 1

Nồng độ NGAL huyết tương trong nhóm có Hội chứng tim thận cấp 1 $506,49$ ($322,51-591,80$) ng/ml cao hơn nhóm không có Hội chứng tim thận cấp 1 $1263,89$ ($193,07 - 409,46$) ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Điểm cắt $> 353,23$ ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là $0,732$ (KTC 95% $0,65-0,80$, $p < 0,001$), độ nhạy $74,47\%$, độ đặc hiệu $68,48\%$, giá trị dự đoán dương $54,7\%$, giá trị dự đoán âm 84% . Nồng độ và điểm cắt NGAL huyết tương để chẩn đoán Hội chứng tim thận cấp 1 của nghiên cứu

chúng tôi cao hơn nghiên cứu của tác giả Margarida và cộng sự [11] trong nhóm có Hội chứng tim thận cấp 1 là 212 (189-307) ng/ml và trong nhóm không có hội chứng tim thận cấp 1 là 83 (60-136) ng/ml, với điểm cắt là > 170 ng/ml. Điều này có thể giải thích là do bộ xét nghiệm khác nhau nên kết quả sẽ khác nhau.

4.5. Mô hình dự báo hội chứng tim thận cấp 1

Chúng tôi xây dựng mô hình dự báo Hội chứng tim thận cấp 1 với 2 biến NGAL huyết tương và nồng độ creatinin N1 bằng phương trình: $y = -2,39 + 0,0037 \times \text{NGAL} + 0,17 \times \text{Creatinin N1}$ và toán đồ (nomogram) như hình 1. Với nồng độ NGAL huyết tương ngày thứ 1 chiếu lên sẽ có số điểm tương ứng và nồng độ creatinin N1 chiếu lên sẽ có số điểm tương ứng và tổng điểm sẽ tương ứng với nguy cơ mắc hội chứng tim thận cấp 1 bao nhiêu phần trăm. Kết quả này khác kết quả nghiên cứu của tác giả Zeyuan Fan và cộng sự nomogram gồm 6 biến: tuổi, đái tháo đường, hsCRP, eGFR, phân độ NYHA và tỉ

số albumin/creatinin nước tiểu[4]. Lý do có sự khác biệt này là do trong nghiên cứu của chúng tôi khi xây dựng mô hình hồi qui tối ưu chỉ có 2 biến NGAL và creatinin là mô hình tốt nhất.

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

NGAL huyết tương có giá trị trong chẩn đoán Hội chứng tim thận cấp 1 với điểm cắt > 353,23 ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,732 (KTC 95% 0,65-0,80, $p < 0,001$), độ nhạy 74,47%, độ đặc hiệu 68,48%, giá trị dự đoán dương 54,7%, giá trị dự đoán âm 84%. Mô hình dự báo hội chứng tim thận cấp 1 gồm 2 biến NGAL huyết tương và creatinin N1 có độ chính xác: 75,93%, độ nhạy: 76,74% độ đặc hiệu: 72,73%, giá trị dự đoán dương: 91,67%, giá trị dự đoán âm: 44,44%.

Trong thực hành lâm sàng, nên xét nghiệm chất chỉ điểm sinh học NGAL để góp phần chẩn đoán và tiên lượng hội chứng tim thận cấp 1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Tuấn (2014), Phân tích dữ liệu với R, Nhà xuất bản Tổng hợp TP HCM, tr. 256-258.
2. Nguyễn Hoàng Minh Phương (2012), "Nghiên cứu rối loạn chức năng thận ở người bệnh suy tim cấp", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 16 (1), tr. 101-105.
3. Nguyễn Văn Tuấn (2015), "Y học Thực chứng", NXB Y Học, tr. 151-152, 363-366.
4. Fan Z. et al. (2018), "Nomogram Model to Predict Cardiorenal Syndrome Type 1 in Patients with Acute Heart Failure", *Kidney Blood Press Res*. 43 (6), pp. 1832-1841.
5. Aghel A Shrestha K, Mullens W, Et Al. (2010), "Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure", *J Card Fail*. 16, pp. 49-54.
6. Alan S. Maisel Et Al. (2011), "Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin in patients with acute heart failure: The NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial", *European Journal of Heart Failure*. 13, pp. 846-851.
7. Anahita Izadi Et Al. (2016), "Value of Plasma/Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Detection of Pediatric Acute Kidney Injury; a Systematic Review and Meta-Analysis", *Int J Pediatr*. 4 (11), pp. 3815-3836.
8. F. Fabbian (2011), "Clinical Features of Cardio-Renal Syndrome in a Cohort of Consecutive Patients Admitted to an Internal Medicine Ward", *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 5, pp. 220-225.
9. Group Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Kdigo) Acute Kidney Injury Work (2012), "KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury", *Kidney Int*. 2 (1), pp. 138.
10. Lassus Jp Nieminen Ms, Peuhkurinen K, Et Al. (2010), "Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome", *Eur Heart J*. 31, pp. 2791-2798.
11. Margarida Alvelos Et Al. (2011), "Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in the Diagnosis of Type 1 Cardio-Renal Syndrome in the General Ward", *Clin J Am Soc Nephrol*. 6 (3), pp. 476-481.
12. Nakada Et Al. (2017), "Prognostic Value of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin on the First Day of Admission for Adverse Events in Patients With Acute Decompensated Heart Failure", *J Am Heart Assoc*. 6, pp. e004582.
13. Prins Et Al. (2015), "Cardiorenal syndrome type 1: Renal Dysfunction in Acute Decompensated Heart Failure", *J Clin Outcomes Manag*. 22 (10), pp. 443-454.
14. Belziti César A et al. (2010), "Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure: incidence, risk factors and prognostic implications", *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 63 (3), pp. 294-302.
15. Ezekowitz Justin A et al. (2017), "2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure", *Canadian Journal of Cardiology*. 33 (11), pp. 1342-1433.