

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y-DƯỢC**

PHAN THÁI HẢO

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC
NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN
HUYẾT TƯƠNG TRONG CHẨN ĐOÁN,
TIỀN LƯỢNG HỘI CHỨNG TIM THẬN TYP 1**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ –2022

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. HUỲNH VĂN MINH

PGS.TS. HOÀNG BÙI BẢO

Phản biện 1:

.....

Phản biện 2:

.....

Phản biện 3:

.....

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

Họp tại.....

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

Có thể tìm hiểu luận án tại:

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

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y-DƯỢC**

PHAN THÁI HẢO

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC
NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN
HUYẾT TƯƠNG TRONG CHẨN ĐOÁN,
TIỀN LƯỢNG HỘI CHỨNG TIM THẬN TYP 1**

**Ngành: NỘI KHOA
Mã số: 9 72 01 07**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ –2022

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. HUỲNH VĂN MINH

PGS.TS. HOÀNG BÙI BẢO

Phản biện 1:

.....

Phản biện 2:

.....

Phản biện 3:

.....

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

Họp tại.....

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

Có thể tìm hiểu luận án tại:

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

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Tổn thương thận cấp là tình trạng thường gặp ở bệnh nhân suy tim cấp và được gọi là hội chứng tim thận cấp 1. Tỷ lệ hội chứng tim thận cấp 1 khoảng 32%-40% ở bệnh nhân nhập viện vì suy tim mất bù cấp và 25-44% ở bệnh nhân suy tim cấp. Hậu quả của hội chứng tim thận cấp 1 làm kéo dài thời gian nằm viện, tăng nguy cơ tái nhập viện, giảm chất lượng cuộc sống và tăng tỷ lệ tử vong. Hiện nay, việc chẩn đoán xác định hội chứng tim thận cấp 1 chủ yếu dựa vào thay đổi creatinin huyết thanh và lượng nước tiểu theo tiêu chuẩn của KDIGO. Do vậy thường chậm và ít nhạy cảm, dẫn đến phát hiện hội chứng tim thận cấp 1 thường muộn và làm trì hoãn các can thiệp có lợi cho bệnh nhân. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) là chuỗi polypeptide được sản xuất từ bạch cầu đa nhân trung tính. NGAL có vai trò trong chẩn đoán và tiên lượng hội chứng tim thận. Tại Việt Nam đã có nghiên cứu về NGAL trong chẩn đoán tổn thương thận cấp và tiên lượng biến cố tim mạch trên bệnh nhân suy thận cấp hoặc suy tim mạn. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào về NGAL trong chẩn đoán và tiên lượng hội chứng tim thận cấp 1. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu ***“Nghiên cứu giá trị chất chỉ điểm sinh học neutrophil gelatinase associated lipocalin huyết tương trong chẩn đoán và tiên lượng hội chứng tim thận cấp 1”***.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

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

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

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

3.1. Ý nghĩa khoa học

Nghiên cứu cung cấp độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm và diện tích dưới đường cong ROC và điểm cắt của NGAL huyết tương trong chẩn đoán và tiên lượng hội chứng tim thận cấp 1 ở bệnh nhân suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

Kết quả nghiên cứu giúp tầm soát phát hiện sớm hội chứng tim thận cấp 1 ở bệnh nhân suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp. Kết quả nghiên cứu giúp tiên lượng sống còn nội viện, sau 1 tháng và sau 12 tháng ở bệnh nhân suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp.

4. ĐÓNG GÓP CỦA ĐỀ TÀI

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

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dài 133 trang. Đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 33 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 23 trang, kết quả nghiên cứu 42 trang, bàn luận 29 trang, kết luận 2 trang, hạn chế và kiến nghị 2

trang. Trong luận án có 41 bảng, 22 biểu đồ, 9 hình và 2 sơ đồ. Tài liệu tham khảo có 130, trong đó có 10 tài liệu tiếng Việt 120 tài liệu tiếng Anh. Có 44 tài liệu tham khảo trong 5 năm gần đây chiếm tỷ lệ 33,6%.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về hội chứng tim thận cấp 1

1.1.1. Định nghĩa hội chứng tim thận

Hội nghị đồng thuận của Tổ chức sáng kiến chất lượng lọc thận cấp (ADQI) vào tháng 9 năm 2008 ở Ý đã đưa ra định nghĩa Hội chứng tim thận: “Hội chứng tim thận là những rối loạn của tim và thận mà rối loạn chức năng cấp hoặc mạn của cơ quan này có thể gây rối loạn chức năng cơ quan kia”

1.1.2. Phân loại hội chứng tim thận cấp 1

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

1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng tim thận cấp 1

Bệnh nhân nhập viện trong tình trạng phù phổi cấp do tăng huyết áp với chức năng tâm thu thất trái bảo tồn; suy tim mất bù cấp; sốc tim và suy thất phải cấp có creatinin tăng so với lúc nhập viện $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$) hoặc tăng $\geq 50\%$. Siêu âm tim: có rối loạn vận động vùng, dày thất trái, hẹp hở van tim, tràn dịch màng ngoài tim, xếp tĩnh mạch chủ thì hít vào (loại trừ tăng thể tích nặng), phình hoặc bóc tách động mạch chủ. Siêu âm thận kích thước thận bình thường hay lớn, tỷ lệ tùy-vỏ bảo tồn, Doppler tưới máu thận bình thường, có tăng chỉ số kháng trở ($> 0,8 \text{ cm/s}$)

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

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

1.2. Tổng quan về NGAL

1.2.1. Cấu trúc phân tử NGAL

NGAL viết tắt của Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin còn gọi là Lipocalin bạch cầu trung tính, Lipocalin-2, Siderocalin, 24p3, hoặc LCN2. NGAL, thuộc họ protein lipocalin, là chuỗi polypeptid chứa 178 amino acid, gồm một cầu nối disulfur với trọng lượng 21 kDa, nhưng được glycosyl hóa nên trọng lượng phân tử thật sự là 25kDa. NGAL tồn tại ở 3 dạng: monomer trọng lượng 25kDa, homodimer có cầu nối disulfur trọng lượng 45kDa, heteromer trọng lượng 135kDa có cầu nối cộng hóa trị với chất gelatinase (MMP-9: matrix metalloproteinase-9).

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

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

1.2.4. Vai trò của NGAL: NGAL là chất chỉ điểm sinh học giúp phát hiện sớm tổn thương thận cấp, từ đó có các biện pháp cứu vãn thận kịp thời giúp bảo tồn chức năng thận, tránh được điều trị thay thế thận (RRT), giảm tỷ lệ mắc AKI và tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân. Độ chính xác chẩn đoán tổn thương thận cấp của NGAL huyết tương/huyết thanh là 17,9 (KTC 95%, 6,0-53,7)/0,775 (KTC 95%, 0,679-0,869). Nồng độ NGAL có giá trị tiên lượng điều trị thay thế

thận với OR là 12,9; AUC-ROC, 0,782. OR tử vong nội viện là 8,8; AUC-ROC 0,706.

1.3. Vai trò của NGAL trong hội chứng tim thận cấp 1: theo phân tích tổng hợp của tác giả Michael Haase và cộng sự từ 19 nghiên cứu, hơn 2500 bệnh nhân, nồng độ NGAL trong huyết tương/huyết thanh hay nước tiểu có giá trị chẩn đoán và tiên lượng tổn thương thận cấp.

1.4. Các nghiên cứu trong và ngoài nước

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

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Tất cả bệnh nhân nhập khoa Hồi sức tim mạch và khoa Tim mạch can thiệp bệnh viện Nhân Dân 115 Thành Phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ tháng 09/2018 đến 06/2019 và theo dõi sau xuất viện 12 tháng.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh: Suy tim cấp hoặc phù phổi cấp hoặc sốc tim, hoặc suy tim mất bù cấp và đồng ý tham gia nghiên cứu

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

2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim cấp theo Hội tim mạch Châu Âu 2016: Suy tim cấp là tình trạng khởi phát nhanh hoặc nặng hơn

của các triệu chứng và/hoặc dấu hiệu của suy tim, đe dọa tính mạng, thường dẫn đến nhập viện, cần đánh giá và điều trị cấp cứu/khẩn cấp

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

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

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

Bệnh nhân nhập viện có 1 trong các tình trạng sau: phù phổi cấp do tăng huyết áp với chức năng tâm thu thất trái bảo tồn; suy tim mất bù cấp; sốc tim và suy thất phải cấp có Creatinin tăng so với lúc nhập viện $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5\mu\text{mol/l}$) trong vòng 48 giờ.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

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

2.2.3. Các bước tiến hành

Hỏi tiền sử tim mạch hay bệnh nội khoa đi kèm. Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng. Thực hiện các xét nghiệm: Creatinin huyết thanh đo 2 lần, lần 1 lấy mẫu vào sáng hôm sau khi nhập viện và 1 mẫu sau nhập viện 48 giờ. Định lượng nồng độ NGAL huyết tương, NT-ProBNP và Cystatin C huyết thanh: 1 lần vào sáng ngày hôm sau nhập viện. Các xét nghiệm khác: Troponin I, khí máu động mạch, công thức máu, glucose máu, ure, điện giải đồ, AST, ALT. Độ lọc cầu thận ước tính eGFRCKDEPI. ECG, X quang ngực thẳng, siêu âm tim. Ghi nhận thuốc bệnh nhân được sử dụng. Kết cục lâm sàng: thời gian nằm viện, tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong do nguyên nhân tim mạch trong bệnh viện/bệnh nặng xin về, tử vong sau 30 ngày, tái nhập viện trong 30 ngày, tử vong 12 tháng sau xuất viện.

2.2.4. Xử lý số liệu

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

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài được thông qua các hội đồng đạo đức của trường Đại học Y-Dược Huế, Đại học Huế và Hội đồng đạo đức của Bệnh Viện Nhân Dân 115. Tất cả bệnh nhân đều tự nguyện tham gia nghiên cứu và đồng ý tham gia bằng văn bản. Các xét nghiệm trong nghiên cứu do nghiên cứu viên chi trả. Tất cả các thông tin bệnh nhân đều được giữ bí mật và sau đó sẽ hủy bỏ toàn bộ số liệu nếu không sử dụng.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 09/2018 đến tháng 06/2019, có 172 ca nhập viện được chẩn đoán ban đầu là suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp. Trong đó, 139 ca thỏa tiêu chuẩn nhận và không có tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Tỷ lệ CRS1 là **34,5% (48 BN)**. Sau 12 tháng theo dõi, có 10 ca mất theo dõi chiếm tỷ lệ 7,2%.

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm dân số học

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

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

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

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

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

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

Kết quả xét nghiệm	CRS1		Non-CRS1		Tổng		Giá trị p
	n	Giá trị	n	Giá trị	n	Giá trị	
Ure (mmol/l) ^(b)	47	12,67 8,5- 19,4	87	8,09 5,44 - 11,67	134	9,82 6,18 - 14,70	<0,001**
Creatinin N1 (mg/dl) ^(b)	48	2,44 1,44 - 4,21	91	1,08 0,83 - 1,47	139	1,31 0,99 - 2,24	<0,001**
eGFR _{CKD-EPIN1} ^(a)	48	22,00 13 - 44	91	64,00 38 - 85	139	47,00 23 - 76	<0,001**
Creatinin N3 ^(b)	48	2,84 1,36 - 4,87	91	1,07 0,80 - 1,44	139	1,29 0,87 - 2,34	<0,001**
eGFR _{CKD-EPIN3}	48	19,50 10,50- 48,75	91	67,00 38 - 87	139	50,00 23 - 79	<0,001**
Cystatin C (mg/l) ^(b)	48	2,38 1,79 - 3,05	91	1,31 1,06 - 1,63	139	1,47 1,13 - 2,26	<0,001**
NT-proBNP (pg/ml) ^(b)	48	20131,00 6265,5-35000	91	6130,00 2900 - 16144	139	8340,00 3860 - 25217	<0,001**
Troponin I (pg/ml) ^(b)	44	251,60 61,98-5484,4	86	283,40 41,7-3885,4	130	275,05 47,3 - 3928,7	0,553**

Giá trị: (a) $TB \pm \text{ĐLC}$ (b) Trung vị (25%-75%)

*Kiểm định t **Kiểm định Mann-Whitney

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

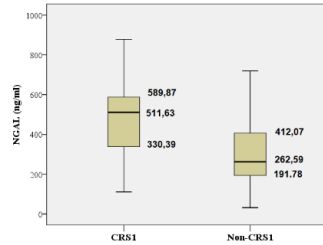
3.1.5. Đặc điểm kết cục lâm sàng: Thời gian nằm viện chung của 2 nhóm trung vị là 9 ngày. Thời gian nằm viện ở nhóm CRS1 tương đồng với nhóm không CRS1. Tỷ lệ tử vong nội viện và tử vong do nguyên nhân tim mạch ở nhóm CRS1 cao hơn nhóm không CRS1, $p < 0,05$. Tỷ lệ tử vong trong 30 ngày, tử vong sau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

3.2. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CRS1 CỦA NGAL HUYẾT TƯƠNG

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

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

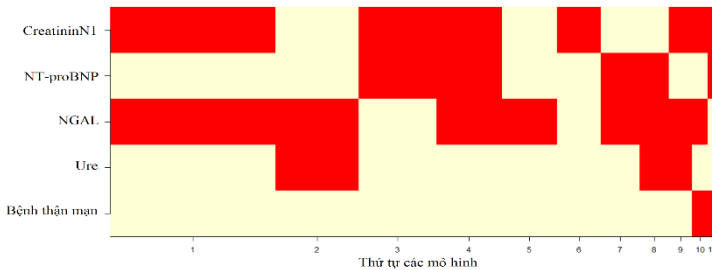
CRS1, $p < 0,05$.



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

3.2.2. Mô hình đa biến tối ưu dự báo

CRS1: Trong 11 mô hình phân tích BMA đưa ra, kết quả chọn được 5 mô hình tối ưu nhất với xác suất hậu định tích lũy là 0,737. Mô hình 1 với biến CreatininN1 và NGAL là mô hình khả dĩ nhất để dự báo CRS1. Hệ số hồi quy cho từng biến: CreatininN1 ($7,09 \times 10^{-2}$) và NGAL ($6,72 \times 10^{-4}$). Mô hình này giải thích được 20,5% phương sai của giá trị dự báo CRS1 và BIC thấp nhất với -21,0.

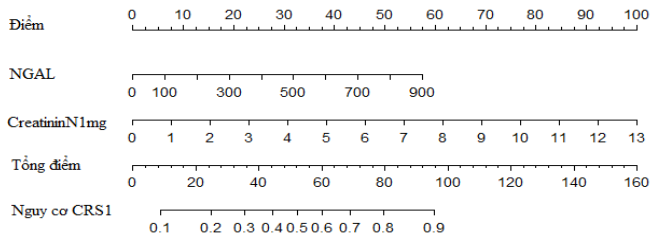


Biểu đồ 3.9. Các mô hình được chọn dự báo CRS1 theo BMA

Nhận xét: Phần màu đỏ trên biểu đồ biểu diễn cho các hệ số hồi quy dương tính. Trong biểu đồ này, NGAL có tần suất xuất hiện là 78,6%, tiếp đến là CreatininN1 với tần suất xuất hiện là 65,9. Phương pháp phân tích BMA cho ra 11 mô hình, trong đó có 5 mô hình tốt nhất theo thứ tự trên biểu đồ từ 1 đến 5.

3.2.3. Xây dựng mô hình dự báo CRS1

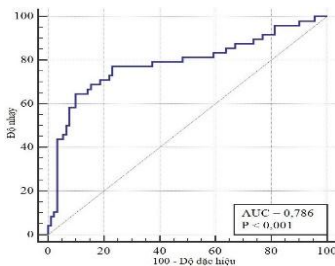
Phương trình dự báo CRS1 như sau: Odds ratio = e^y , với $y = -0,119 + 0,0004 \times \text{NGAL} + 0,176 \times \text{CreatininN1mg}$.



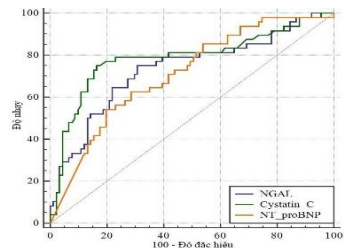
Hình 3.1. Toán đồ (nomogram) dự báo CRS1

Độ chính xác: 74,3%, Kappa=0,37; AUC = 0,68. Độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm bằng ma trận nhầm lẫn (confusion matrix) tương ứng 72,7%; 78,4%; 61,1%; 80,6%; 57,9%. Xây dựng nomogram (Toán đồ) chẩn đoán CRS1 dựa vào 2 biến số: Creatinin và NGAL theo Hình 3.1.

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



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



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

Điểm cắt tối ưu để chẩn đoán CRS1 của NGAL là 353,23 ng/ml, AUC là 0,734 (KTC 95%: 0,652 - 0,805, $p < 0,001$), độ nhạy 75,0%, độ đặc hiệu 69,2%, giá trị dự đoán dương 56,3%, giá trị dự đoán âm 84,0%. Khi kết hợp NGAL, Cystatin C và NT-proBNP, xác suất dự báo CRS1 có điểm cắt tối ưu là 0,42311, AUC là 0,786 (KTC 95%: 0,708 - 0,851, $p < 0,001$), độ nhạy 64,6 %, độ đặc hiệu 90,1%, giá trị dự đoán dương 77,5%, giá trị dự đoán âm 82,8%. Khi phối hợp 2 hoặc 3 chất chỉ điểm sinh học NGAL, Cystatin C và NT-proBNP, độ nhạy của chẩn đoán giảm, trong khi đó độ đặc hiệu của chẩn đoán sẽ tăng lên so với 1 chất chỉ điểm sinh học. Khi phối hợp cả 3 chất chỉ điểm sinh học NGAL, Cystatin C và NT-proBNP thì độ đặc hiệu của chẩn đoán là cao nhất 90,1%, giá trị dự đoán dương cao nhất 77,5%, tỷ số khả dĩ cao nhất LR (+) là 6,530.

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

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

Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong nội viện của NGAL là 399,58 ng/ml, AUC là 0,657 (KTC 95%: 0,572 - 0,736, $p < 0,05$), độ nhạy 71,4%, độ đặc hiệu 66,1%, giá trị dự đoán dương 27,3%, giá trị dự đoán âm 92,9%. Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NGAL là 383,74 ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,651 (KTC 95%: 0,558 - 0,736, $p < 0,05$), độ nhạy 62,8%, độ đặc hiệu 68,4%, giá trị dự đoán dương 52,9%, giá trị dự đoán âm 76,5%.

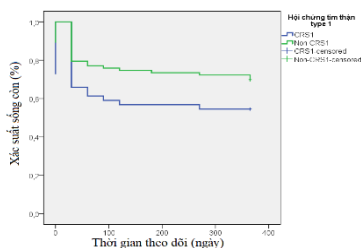
3.3.2. Mối liên quan giữa các chỉ điểm sinh học đến tử vong trong bệnh viện và 30 ngày sau xuất viện

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

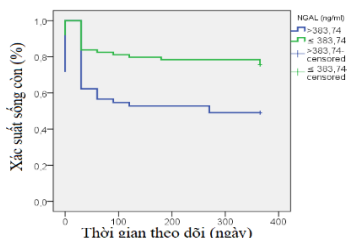
trong bệnh viện với (OR 4,87 (1,76 - 13,53), $p = 0,002$; OR 2,92 (1,10 - 7,76), $p = 0,032$; OR 7,11 (1,99 - 25,44), $p = 0,003$). Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến còn 2 biến số nồng độ NGAL >399,58 ng/ml và NT-proBNP >7177 pg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong bệnh viện với (OR 3,76; KTC 95% 1,07 - 13,20; $p = 0,039$; OR 5,54 KTC 95% (1,38 - 22,34); $p = 0,016$). Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy có 2 biến số nồng độ NGAL >399,58 ng/ml và Cystatin C >1,59 mg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong 30 ngày sau xuất viện với (OR 5,26; KTC 95% 1,07 - 25,77; $p = 0,041$; OR 13,22 KTC 95% (1,65 - 106,22); $p = 0,015$).

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

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



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



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

Bảng 3.20. Mô hình hồi quy Cox đơn biến và đa biến các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong 12 tháng theo dõi sau xuất viện (n=129)

Biến độc lập	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	HR (KTC 95%)	Giá trị p	HR (KTC 95%)	Giá trị p
CRS1	1,68 (0,94 - 3,01)	0,082	1,16 (0,53 - 2,53)	0,706
NGAL >383,74 ng/ml	2,43 (1,35 - 4,39)	0,003	2,18 (1,01 - 4,70)	0,046
Cystatin C >1,77 mg/l	0,52 (0,29 - 0,92)	0,025	0,93 (0,35 - 2,45)	0,876
NT-proBNP >7177 pg/ml	3,13 (1,62 - 6,05)	0,001	2,63 (1,25 - 5,55)	0,011
CreatininN1 mg	1,06 (0,91 - 1,23)	0,443	0,86 (0,65 - 1,15)	0,312

Nhận xét: Kết quả phân tích hồi quy Cox đa biến cho thấy có 2 biến số nồng độ NGAL và NT-proBNP là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong 12 tháng sau xuất viện với (HR 2,17; KTC 95% 1,00-4,70; p = 0,049; HR 2,90 KTC 95% (1,34 – 6,25); p = 0,007).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG MẪU NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm dân số học

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

chúng tôi có tỉ lệ nữ thấp hơn nam (nữ: nam xấp xỉ 2:3) tương tự kết quả của tác giả Nguyễn Hoàng Minh cũng như các tác giả ngoài nước khác như Belziti César A, Margarida, Nakada, Alan S. Maisel.

4.1.2. Đặc điểm lý do nhập viện

Đa số bệnh nhân nhập viện với lý do khó thở (79,1%), đau ngực (18%). Lý do nhập viện khó thở chiếm đa số vì tiêu chuẩn chọn bệnh là suy tim cấp hoặc đột mất bù của suy tim mạn. Điều này phù hợp với ghi nhận của y văn là đa số (90%) bệnh nhân suy tim cấp nhập viện vì khó thở. Có 18% nhập viện vì đau ngực phù hợp 39,6% bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp. Có sự tương đồng về lý do nhập viện giữa 2 nhóm có CRS 1 và nhóm không CRS 1 do cả 2 nhóm bệnh nhân nhập viện là suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp.

4.1.3. Đặc điểm tiền căn

Tiền căn tăng huyết áp ở nhóm CRS 1 cao hơn không CRS. Có sự tương đồng về tiền căn bệnh van tim, đái tháo đường, tai biến mạch máu não cũ, bệnh thận mạn giữa 2 nhóm, giống với ghi nhận của Wenxu Hu.

4.1.4. Đặc điểm lâm sàng

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

4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng

Phân tít 1 chiếm tỷ lệ cao nhất do hầu hết bệnh nhân suy tim mới khởi phát và tổn thương thận cấp mới xuất hiện. Chúng tôi không thấy có sự khác biệt về đặc điểm hình ảnh học như XQ ngực, ECG, siêu âm tim giữa 2 nhóm. EF của các bệnh nhân không thấp như trong nghiên cứu của Alvelos do tác giả chỉ chọn những ca suy tim cấp. Các xét nghiệm sinh hóa máu giữa 2 nhóm cũng không có sự khác biệt, cho thấy tình trạng bệnh lúc nhập viện của 2 nhóm khá tương đồng nhau. Nồng độ CreatininN1 và CreatininN3 trung bình của nhóm CRS1 cao hơn nhóm không CRS 1, $p < 0,001$. Kết quả này khác nghiên cứu của Alvelos. Tương tự với Cystatin C và NT-proBNP ở nhóm CRS1 cao hơn nhóm không CRS1, $p < 0,001$. eGFR theo creatinin ngày 1 và ngày 3 của nhóm CRS1 thấp hơn so với nhóm không CRS1, $p < 0.001$ do đa số bệnh nhân ở nhóm có CRS1 nhập viện trong tình trạng giảm độ lọc cầu thận nhiều so với nhóm không CRS1. Nồng độ NT-proBNP của nhóm CRS1 tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm không CRS1. Kết quả này cũng tương tự như ghi nhận của De-Qiang Zhang.

4.1.6. Đặc điểm kết cục lâm sàng

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

nhiên, tỷ lệ tái nhập viện và tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày hay 12 tháng sau xuất viện thì chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Điều này có thể giải thích là do bệnh nhân CRS1 là tổn thương thận cấp trong thời gian ngắn (48 giờ đến 7 ngày), nếu bệnh nhân hồi phục hoàn toàn do điều trị thì tiên lượng sau xuất viện giống với bệnh nhân không có CRS1.

4.2. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CRS1 CỦA NGAL HUYẾT TƯƠNG

4.2.1. Nồng độ NGAL huyết tương ở mẫu nghiên cứu

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

4.2.2. Mô hình đa biến tối ưu dự báo hội chứng tim thận cấp 1

Tiêu chí chung để chúng tôi chọn mô hình tối ưu là mô hình phải đảm bảo các điều kiện sau: đơn giản; đầy đủ; có ý nghĩa thực tế. Qua kết quả chọn mô hình hồi quy tối ưu theo phương pháp BMA được 5 mô hình, trong đó mô hình 1 với BIC nhỏ nhất (-21) và post prob cao nhất 0,273 được xem là mô hình tối ưu nhất gồm có 2 biến số: CreatininN1 và nồng độ NGAL huyết tương có tương quan với hội chứng tim thận cấp 1.

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

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

NYHA và tỷ số albumin/creatinin nước tiểu, AUC = 0,885; tuy nhiên xét về tính áp dụng thì mô hình của tác giả gồm quá nhiều yếu tố, khó nhớ, khó thực hiện thường quy. Toán đồ dự báo CRS1, giá trị của mỗi biến số tương ứng với điểm trên thang điểm. Tổng điểm của 2 biến số sẽ được xác định trên “Tổng điểm” và đối chiếu xuống thang “Nguy cơ CRS1” để xác định xác suất mắc CRS1. Với tổng điểm có được ở mỗi bệnh nhân, toán đồ cho phép suy ra nguy cơ mắc CRS 1 từ 10 đến 90%. Nhìn chung, toán đồ này đơn giản và dễ áp dụng trên lâm sàng.

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm cắt tối ưu để chẩn đoán CRS 1 của NGAL là 353,23 ng/ml cao hơn Alvelos (170 ng/L) do tác giả Alvelos sử dụng nồng độ NGAL huyết thanh còn chúng tôi thì lấy NGAL huyết tương. Khi so sánh AUC của 3 chất chỉ điểm sinh học NGAL, Cystatin C, NT-proBNP thì AUC của Cystatin C cao hơn NGAL và thấp nhất là NT-proBNP. Tuy nhiên, khi xét về độ nhạy trong chẩn đoán thì nồng độ NGAL có giá trị tương đương với cystatin C trong chẩn đoán hội chứng tim thận cấp 1. Theo y văn, NGAL có vai trò trong đánh giá tổn thương tế bào ống thận còn Cystatin C chủ yếu để đánh giá mức lọc cầu thận. NGAL huyết tương tương quan tốt nhất với eGFR. NGAL huyết tương tốt hơn creatinine và cystatin C để dự đoán GFR <78 ml/phút/1,73 m². Tác giả Alberto Palazzuoli cũng ghi nhận tương tự về NGAL như một chỉ điểm tổn thương ống thận và rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân suy tim cấp. NGAL có thể là một công cụ hỗ trợ trong việc nhận biết sớm các bệnh nhân suy tim cấp hoặc suy tim mất bù cấp sẽ tiến triển CRS1. AUC của NGAL là 0,734 và định lượng NGAL duy nhất (ngày đầu tiên) có thể xác định các bệnh nhân xuất hiện CRS 1 trong vòng 48 giờ ở điểm cắt NGAL > 353,23 ng/ml. Các nghiên cứu trước đây đã xác định NGAL tăng sớm có liên quan đến tổn thương thận

cấp ở nhiều bệnh nhân nhập viện cấp cứu. Dựa trên những ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi, NGAL có thể giúp chẩn đoán tổn thương thận cấp và mở ra các hướng nghiên cứu trong tương lai để kiểm tra giả thuyết rằng các chiến lược trị liệu khác nhau được hướng dẫn bởi các chỉ điểm sinh học như NGAL có thể có khả năng đóng góp làm giảm tỷ lệ suy giảm chức năng thận.

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

Theo kết quả của nghiên cứu này thì các kiểu phối hợp có NGAL đều cho kết quả ưu việt hơn trong chẩn đoán CRS1 so với kiểu phối hợp không có NGAL và tối ưu nhất là phối hợp cả ba NGAL-Cystatin C-NT-proBNP.

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

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

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

Giá trị tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NGAL huyết tương ở 129 bệnh nhân còn tiếp tục theo dõi được sau nghiên cứu (10 ca mất theo dõi) chúng tôi xác định được điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NGAL là $> 383,74$ ng/ml, AUC là 0,651 (KTC 95%: 0,558 - 0,736, $p < 0,05$), độ nhạy 62,8%, độ đặc hiệu 68,4%, giá trị dự đoán dương 52,9%, giá trị dự đoán âm 76,5%. Kết quả nghiên cứu cho thấy hai trong ba yếu tố có giá trị tiên lượng tử vong trong vòng 12 tháng sau xuất viện là NGAL ($p=0,01$) và NT-proBNP ($p=0,001$). Trên thực tế, sau khi bệnh nhân ổn định và được xuất viện, hầu hết

tình trạng tổn thương thận cấp đều hồi phục, do đó tử vong trong 12 tháng sau xuất viện thường do tình trạng bệnh nền hay các biến cố tim mạch.

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

Tỷ lệ tử vong 30 ngày sau xuất viện ở phân tốp 4 cao nhất. Điều này có thể giải thích do phân tốp 4 là nhóm có tiền căn bệnh nền nặng nhất. Tỷ lệ tử vong nội viện và tử vong 12 tháng sau xuất viện không khác biệt giữa các phân tốp có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này có thể giải thích do cỡ mẫu của nhóm CRS1 chưa đủ lớn để ghi nhận có sự khác biệt theo từng phân nhóm.

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy có 2 biến số nồng độ NGAL $> 399,58$ ng/ml và NT-proBNP > 7177 pg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong bệnh viện. Hai biến số nồng độ NGAL $> 399,58$ ng/ml và Cystatin C $> 1,59$ mg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong 30 ngày sau xuất viện. NGAL lớn hơn điểm cắt của nghiên cứu, tỷ lệ tử vong sẽ tăng tương ứng 3,7 lần và 5,2 lần so với nhóm NGAL thấp hơn điểm cắt này. Kết quả này cũng tương tự tác giả Alvelos và Phạm Ngọc Huy Tuấn, Trương Phi Hùng.

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

Nhóm bệnh nhân CRS 1 có trung bình thời gian sống thấp hơn nhóm không CRS 1, $p > 0,05$. Thời gian sống trung bình trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của nhóm có nồng độ NGAL (ng/ml) $> 383,74$ thấp hơn nhóm có nồng độ NGAL $\leq 383,74$, $p < 0,05$. Xác suất sống còn ở nhóm có CRS 1 thấp hơn nhóm không CRS1, $p = 0,064$. Ngoài ra, trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện, nhóm bệnh nhân thuộc phân tốp 4 có trung bình thời gian sống ngắn nhất và xác

suất sống còn thấp nhất. Điều này cũng có thể giải thích do đặc điểm bệnh nhân của phân típ 4 có bệnh nền nặng nhất trong 4 phân type. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$, có thể do cỡ mẫu của nhóm CRS1 chưa đủ lớn để cho thấy có sự khác biệt khi chia nhỏ thành 4 phân type.

Tiến hành phân tích hồi quy Cox đa biến, kết quả cho thấy có 2 biến số nồng độ NGAL và NT-proBNP là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả của Nakada.

KẾT LUẬN

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

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

dự đoán dương là cao nhất 77,5%, tỷ số khả dĩ LR (+) là 6,530. Xây dựng được mô hình chẩn đoán CRS 1 theo phương pháp BMA gồm 2 biến số: giá trị NGAL huyết tương và Creatinin ngày 1. Xây dựng được toán đồ (nomogram) với 2 biến số NGAL và Creatinin có thể dự báo CRS 1 với thang điểm và nguy cơ mắc bao nhiêu % dựa theo toán đồ.

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

Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong bệnh viện/bệnh nặng xin về của NGAL là 399,58 ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,657 (KTC 95%: 0,572 - 0,736, $p < 0,05$), độ nhạy 71,4%, độ đặc hiệu 66,1%, giá trị dự đoán dương 27,3%, giá trị dự đoán âm 92,9%. Điểm cắt tối ưu để tiên lượng tử vong trong 12 tháng theo dõi sau xuất viện của NGAL là 383,74 ng/ml, diện tích dưới đường cong AUC là 0,651 (KTC 95%: 0,558 - 0,736, $p < 0,05$), độ nhạy 62,8%, độ đặc hiệu 68,4%, giá trị dự đoán dương 52,9%, giá trị dự đoán âm 76,5%. Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy có 2 biến số nồng độ NGAL > 399,58 ng/ml và NT-proBNP > 7177 pg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong bệnh viện với (OR 3,76; KTC 95% 1,07 - 13,20; $p = 0,039$; OR 5,54 KTC 95% (1,38 - 22,34); $p = 0,016$). Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy có 2 biến số nồng độ NGAL > 399,58 ng/ml và Cystatin C > 1,59 mg/ml là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong trong 30 ngày sau xuất viện với (OR 5,26; KTC 95% 1,07 - 25,77; $p = 0,041$; OR 13,22 KTC 95% (1,65 - 106,22); $p = 0,015$). Kết quả phân tích hồi quy Cox đa biến cho thấy có 2 biến số nồng độ NGAL và NT-proBNP là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong sau 12 tháng theo dõi sau xuất viện với (HR 2,17; KTC 95% 1,00-4,70; $p = 0,049$; HR 2,90 KTC 95% (1,34 - 6,25); $p = 0,007$).

HẠN CHẾ

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

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

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

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

Số bệnh nhân mất theo dõi sau 12 tháng là 10 ca chiếm tỷ lệ 7,2% nên có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong sau 12 tháng.

KIẾN NGHỊ

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

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

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

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

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

PHAN THAI HAO

**STUDY THE VALUE OF PLASMA NEUTROPHIL GELATINASE
ASSOCIATED LIPOCALIN BIOMARKER
IN DIAGNOSIS, PROGNOSIS OF TYPE 1 CARDIORENAL
SYNDROME**

**MAJOR: INTERNAL MEDICINE
CODE : 9.72.01.07**

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

HUE – 2022

The work is completed at

University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Academic supervisors:

Prof. HUYNH VAN MINH, MD, PhD

Assoc.Prof. HOANG BUI BAO, MD, PhD

Reviewer 1:

Reviewer 2:

.....

Reviewer 3:

.....

The dissertation will be defended at Hue University Doctoral
Dissertation Evaluation Committee

Venue:.....

Time:..... Date.....Month... ..Year: 2022

The dissertation can be found at:

1. National Library of Vietnam
2. Library of University of Medicine of Pharmacy, Hue University

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

PHAN THAI HAO

**STUDY THE VALUE OF PLASMA NEUTROPHIL GELATINASE
ASSOCIATED LIPOCALIN BIOMARKER
IN DIAGNOSIS, PROGNOSIS OF TYPE 1 CARDIORENAL
SYNDROME**

MAJOR: INTERNAL MEDICINE

CODE : 9.72.01.07

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

HUE – 2022

INTRODUCTION

1. Background

Acute kidney injury is a common condition in patients with acute heart failure and is known as type 1 cardiorenal syndrome. The prevalence of type 1 cardiorenal syndrome is about 32%-40% in patients hospitalized for acute decompensated heart failure and 25-44% in patients with acute heart failure. Consequences of type 1 cardiorenal syndrome include prolonged hospital stay, increased risk of re-hospitalization, decreased quality of life, and increased mortality. Currently, the definitive diagnosis of type 1 cardiorenal syndrome is mainly based on changes in serum creatinine and urine output according to KDIGO criteria. As a result, they are often slow and less sensitive, leading to often late detection of type 1 CKD and delaying beneficial interventions for the patients. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) is a polypeptide chain produced from neutrophils. NGAL has a role in the diagnosis and prognosis of cardiorenal syndrome. In Vietnam, there has been a study on NGAL in the diagnosis of acute kidney injury and the prognosis of cardiovascular events in patients with acute renal failure or chronic heart failure. However, there are no studies on NGAL in diagnosis and prognosis of type 1 cardiorenal syndrome. Therefore, we conducted the study “Study the value of plasma NGAL biomarker in diagnosis, prognosis of type 1 cardiorenal syndrome”.

2. Study objectives

The study was conducted among 139 patients with the following objectives:

Objective 1: To investigate the clinical, subclinical, and diagnostic value of plasma NGAL type 1 cardiorenal syndrome in patients with acute heart failure or acute decompensated heart failure.

Objective 2: To evaluate the prognostic value of plasma NGAL survival in patients with acute heart failure or acute decompensated heart failure.

3. Scientific contributions and practical implications

3.1. Scientific contributions -The study provides sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and area under the ROC curve and plasma NGAL cut-off point in the diagnosis and prognosis of type 1 cardiorenal syndrome in patients with acute heart failure or acute decompensated heart failure.

3.2. Practical implications - The study results help to screen for early detection of type 1 cardiorenal syndrome in patients with acute heart failure or acute decompensated heart failure. Study results help predict in-hospital survival, after 1 month and after 12 months in patients with acute heart failure or acute decompensated heart failure.

4. Contributions of the dissertation This is the first study in our country on the value of NGAL biomarker in the diagnosis and prognosis of type 1 cardiorenal syndrome (CRS1). The study provides information on clinical, subclinical, and CRS1 rates. In addition, by comparing the two groups, the study demonstrated a higher mortality rate in the group with CRS1 than in the group without CRS1. The results of the study also showed that the optimal cut-off point of day 1 NGAL in the diagnosis of CRS1 as well as the combination of tests between NGAL, Cystatin C and NT-proBNP gave the highest efficiency in CRS1 diagnosis. The study built a model consisting of two variables, NGAL and Creatinine, which can predict CRS 1 with a scale and percentage of risk based on the chart. Finally, the study found the cut-off point of NGAL, NT-proBNP, and Cystatin C in predicting in-hospital mortality, after 1 month and after 12 months of follow-up.

The structure of the thesis

The dissertation consists of 133 pages including: introduction (2 pages), literature review (33 pages), subjects and study methodology (23 pages), results (42 pages), discussion (29 pages), conclusions (2 pages) and limitations of the study and recommendations (2 page). There were 41 tables, 22 charts, 9 images, and 2 diagrams. There are 130 references, including 10 Vietnamese references and 120 English references. There are 44 references published in the last five years, accounting for 33.6%.

Chapter 1

LITERATURE REVIEW

1.1. OVERVIEW OF TYPE 1 CARDIORENAL SYNDROME

1.1.1. Definition of cardiorenal syndrome

The Consensus Conference of the Acute Renal Dialysis Quality Initiative (ADQI) in September 2008 in Italy adopted a definition of Cardiorenal Syndrome: "Cardiorenal syndromes are disorders of the heart and kidneys that are acute or chronic function of one organ can cause dysfunction of the other."

1.1.2. Classification of type 1 cardiorenal syndrome

- Subtype 1: New cardiac injury leading to new AKI
- Subtype 2: New cardiac injury leading to AKI on chronic kidney disease
- Subtype 3: Acute decompensated heart failure leading to AKI
- Subtype 4: Acute decompensated heart failure leading to AKI on chronic kidney disease.

1.1.3. Diagnostic criteria for type 1 cardiorenal syndrome

Patient admitted with acute pulmonary edema due to hypertension with preserved left ventricular systolic function; acute

decompensated heart failure; cardiogenic shock and acute right ventricular failure with an increase in creatinine compared with admission ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) or an increase of $\geq 50\%$. Echocardiography: regional dyskinesia, left ventricular thickening, valvular stenosis, pericardial effusion, inspiratory vena cava collapse (exclude severe hypervolemia), aortic aneurysm or dissection. Renal ultrasound with normal or large kidney size, preserved medullary-cortical ratio, normal renal perfusion Doppler, with increased resistance index (> 0.8 cm/s)

1.1.4. Biomarkers in acute kidney injury

Cardiac biomarkers: troponin, BNP, NT-proBNP, CRP, MPO, Copeptin, MR-proADM, Procalcitonin. Biomarkers in kidney disease: Creatinine, Microalbuminuria, NGAL, Cystatin C, KIM-1, NAG, Interleukin-18, Exosomes.

1.2. OVERVIEW OF NGAL

1.2.1. Molecular Structure NGAL

NGAL stands for Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin also known as Neutrophil Lipocalin, Lipocalin-2, Siderocalin, 24p3, or LCN2. NGAL, a member of the lipocalin protein family, is a polypeptide chain containing 178 amino acids, including a disulfur bond with a weight of 21 kDa, but glycosylated so the actual molecular weight is 25 kDa. NGAL exists in 3 forms: monomer with a weight of 25kDa, homodimer with a disulfur bridge of 45kDa, a heteromer with a weight of 135kDa with a covalent bridge with gelatinase (MMP-9: matrix metalloproteinase-9).

1.2.2. Functions of NGAL: iron binding and regulation, leukocyte chemotaxis, growth factor

1.2.3. Quantitative NGAL: ELISA technique: based on specificity of antigen-antibody. The color intensity of the antigen-antibody complex is proportional to the concentration of NGAL present in the patient plasma sample and is measured at 450 nm.

1.2.4. The role of NGAL: NGAL is a biomarker to help detect acute kidney injury early, thereby taking timely measures to save kidney to preserve kidney function, avoid renal replacement therapy (RRT), reduce the incidence of AKI and patient mortality. The diagnostic accuracy of AKI of plasma/serum NGAL was 17.9 (95% CI, 6.0-53.7)/0.775 (95% CI, 0.679-0.869). NGAL levels have prognostic value for renal replacement therapy with an OR of 12.9; AUC-ROC, 0.782. OR death in hospital was 8.8; AUC-ROC 0.706

1.3. ROLE OF NGAL IN CRS1: According to a meta-analysis by author Michael Haase et al from 19 studies, more than 2500 patients, plasma/serum or urine NGAL levels have diagnostic and prognostic value for acute kidney injury.

1.4. DOMESTIC AND INTERNATIONAL RESEARCH

Worldwide, there are studies on NGAL in the diagnosis and prognosis of CRS1 such as those by Margarida Alvelos, Alan S. Maisel, Nakada. In Vietnam, the authors Pham Ngoc Huy Tuan, Truong Phi Hung also conducted research on NGAL but on patients with acute renal failure and acute coronary syndrome. Therefore, there are no studies on CRS1.

Chapter 2

STUDY SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. STUDY SUBJECTS

All patients admitted to Cardiovascular Resuscitation Department and Interventional Cardiology Department of People's Hospital 115 Ho Chi Minh City from September 2018 to June 2019 and followed up for 12 months after discharge

2.1.1. Inclusion criteria: Acute heart failure or acute pulmonary edema or cardiogenic shock, or acute decompensated heart failure and consent to participate in the study.

2.1.2. Exclusion criteria Hospital stay < 2 days; multi-organ failure or septic shock; Contrast-induced AKI; on hemodialysis, peritoneal dialysis; kidney transplant; advanced hepatitis; acute pancreatitis; long-term use of high-dose corticosteroids, cyclosporin; malignancy

2.1.3. European Society of Cardiology's 2016 diagnostic criteria for acute heart failure: Acute heart failure is a rapid onset or worsening of symptoms and/or signs of heart failure, life-threatening, often leading to hospitalization, need emergency/urgent evaluation and treatment

2.1.4. Criteria for diagnosis of acute kidney injury according to KDIGO: increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 μ mol/l) within 48 hours; or 50% increase in serum creatinine in 7 days.

2.1.5. Diagnostic criteria for type 1 cardiorenal syndrome

Hospitalized patient has 1 of the following conditions: acute pulmonary edema due to hypertension with preserved left ventricular systolic function; acute decompensated heart failure; Cardiogenic shock and acute right ventricular failure with increased creatinine compared with admission 0.3 mg/dl (≥ 26.5 mol/l) within 48 hours.

2.2. RESEARCH METHODS

2.2.1. Study design: cohort, prospective

2.2.2. Sample size calculation: sample size estimate for objective 1: the minimum sample size is 67 patients. Sample size estimation for objective 2: the total sample size of both groups was 104 patients. Thus, we chose the sample size to satisfy both objectives as ≥ 104 patients.

2.2.3. Steps to conduct research

Take history of cardiovascular or medical comorbidities. Take medical history and perform physical examination. Tests: Serum creatinine measured 2 times, the first time a sample taken in the morning after admission and second time taken 48 hours after

admission. Plasma NGAL, NT-ProBNP and serum Cystatin C levels: one time on the morning of the next day of admission. Other tests: Troponin I, arterial blood gases, complete blood count, blood glucose, urea, electrolytes, AST, ALT. eGFR_{CKDEPI}, ECG, chest radiograph, echocardiography. Record patient medication used. Clinical outcomes: length of hospital stay, death from all causes, death from cardiovascular causes in hospital/serious illness request to home, death after 30 days, re-hospitalization within 30 days, death 12 months after discharge from hospital.

2.2.4. Data processing

Data were processed using SPSS version 26, MedCalc version 19.0.5 and R studio version 1.2.5001 software. Quantitative variables: mean $\pm$ standard deviation and interquartile range. Qualitative variable: frequency (rate %). Compare the difference between two means: unpaired t-test or Mann-Whitney U-test. Compare the difference between two ratios: χ^2 test, Fisher's exact test. Investigate the linear correlation between two quantitative variables expressed by the coefficient r and tested by the p value. Find the optimal regression model by BMA method. Build a nomogram to forecast CRS 1 using the rms package in R studio software. Analysis of the probability of survival: Kaplan-Meier. Survival prognosis by Cox regression. Assess the accuracy of the test by plotting the ROC curve and calculating the area under the curve ROC AUC

2.3. ETHICS IN RESEARCH

The study was approved by the ethics committees of University of Medicine and Pharmacy, Hue University and the Ethics Committee of 115 People Hospital. All patients voluntarily participated in the study and agreed to participate in written form: Research tests are paid for by the investigator. All patient information was kept confidential and all data will then be destroyed if not used.

CHAPTER 3

RESULTS

During the period from September 2018 to June 2019, 172 hospitalizations were initially diagnosed as acute heart failure or acute decompensated heart failure. Of these, 139 cases that met the inclusion criteria and had no exclusion criteria were included in the study. The rate of CRS1 was 34.5% (48 patients). After 12 months of follow-up, there were 10 cases of loss of follow-up, accounting for 7.2%.

3.1.GENERAL CHARACTERISTICS OF THE STUDY SAMPLE

3.1.1. Demographic characteristics

The mean age was 66.11 ± 15.77 . The mean age of the CRS 1 group was lower than that of the non-CRS 1 group, $p > 0.05$. Male/Female = 70/69 = 1.01. There was gender similarity between the two groups. The mean BMI was 23.34 ± 3.14 . There was no difference in BMI between the 2 groups

3.1.2. Clinical features

Tachycardia with a median of 102 beats/min (87.75 - 114.0). Diagnosis of acute pulmonary edema accounts for 43.2%; acute decompensated heart failure 39.6%; cardiogenic shock 16.5%; Acute MI 39.6%, ST elevation 9.4% and no ST elevation 30.2%. Heart failure EF $\geq 50\%$ accounted for 50.8%; EF $< 40\%$ accounted for 27.3%, EF 40-49% accounted for 21.9%. There was a difference in the rate of acute pulmonary edema between the 2 groups of CRS 1 and non- CRS1, $p = 0.039$.

3.1.3. The rate of subtypes of CRS 1: subtype 1 accounts for the highest rate (52.1%); followed by subtype 3 (22.9%), subtype 4 (14.6%) and the lowest was subtype 2 (10.4%).

3.1.4. Subclinical features: Acute pulmonary edema 32.4%; cardiomegaly 48.2%; sinus rhythm (77%). There were similarities in imaging characteristics at admission between the CRS1 and non-CRS1 groups. EF in the CRS 1 group was lower than the group non-CRS1, $p > 0.05$

Table 3.7. Lab test results between CRS1 and Non-CRS1 groups

Results	CRS1		Non-CRS1		Total		p value
	n	Value	n	Value	n	Value	
Ure (mmol/l) ^(b)	4 7	12,67 8,5- 19,4	8 7	8,09 5,44 - 11,67	134	9,82 6,18 - 14,70	<0,001 **
Creatinin D1 (mg/dl) ^(b)	4 8	2,44 1,44 - 4,21	9 1	1,08 0,83 - 1,47	139	1,31 0,99 - 2,24	<0,001 **
eGFR _{CKD-EPIN1} ^(a)	4 8	22,00 13 - 44	9 1	64,00 38 - 85	139	47,00 23 - 76	<0,001 **
Creatinin D3 ^(b)	4 8	2,84 1,36 - 4,87	9 1	1,07 0,80 - 1,44	139	1,29 0,87 - 2,34	<0,001 **
eGFR _{CKD-EPIN3}	4 8	19,50 10,50- 48,75	9 1	67,00 38 - 87	139	50,00 23 - 79	<0,001 **
Cystatin C (mg/l) ^(b)	4 8	2,38 1,79 - 3,05	9 1	1,31 1,06 - 1,63	139	1,47 1,13 - 2,26	<0,001 **
NT-proBNP (pg/ml) ^(b)	4 8	20131,00 6265,5- 35000	9 1	6130,00 2900 - 16144	139	8340,00 3860 - 25217	<0,001 **
Troponin I (pg/ml) ^(b)	4 4	251,60 61,98- 5484,4	8 6	283,40 41,7- 3885,4	130	275,05 47,3 - 3928,7	0,553* *

Value: (a) Mean $\pm$ SD (b) Medium (25%-75%)

* t Test ** Mann-Whitney test

Comment: The concentrations of Urea, Creatinin D1 and D3, Cystatin C and NT-proBNP were higher in the CRS1 group than in the non-CRS1 group, $p < 0.05$. Estimated glomerular filtration rate according to day 1 and day 3 creatinine in the CRS1 group was lower than in the non-CRS1group, $p < 0.05$.

3.1.5. Clinical outcome characteristics: The median overall hospital stay of the two groups was 9 days. The length of hospital stay in the CRS1 group was similar to that in the non-CRS1 group. The rate of in-hospital mortality and death from cardiovascular causes was higher in the CRS1 group than in the non-CRS1 group, $p < 0.05$. Mortality rate in 30 days, mortality after 12 months in the CRS1 group was similar to that in the non-CRS1 group, $p > 0.05$. Re-hospitalization rate in 30 days was not different between 2 groups, $p > 0.05$.

3.2. DIAGNOSTIC VALUE OF PLASMA NGAL IN CRS1

3.2.1. Investigation of plasma NGAL concentration in the study sample: The median plasma NGAL concentration was 327.13 ng/ml (205.38-516,66) ng/ml. Plasma NGAL concentration in the CRS1 group was higher than in the non-CRS1 group, $p < 0.05$.

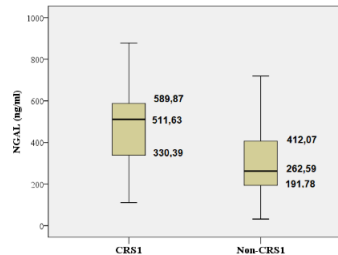


Chart 3.3. Plasma NGAL value in CRS1 and Non-CRS1 groups

3.2.2. Optimal multivariable model for predicting CRS1: Out of 11 proposed BMA analysis models, the results of selecting the 5 most optimal models with cumulative post-probability are 0.737. Model 1 with CreatininD1 and NGAL variables is the most likely model to predict CRS1. Regression coefficients for each variable: CreatininD1 (7.09×10^{-2}) and NGAL (6.72×10^{-4}). This model explains 20.5% of the variance of the lowest predicted CRS1 and BIC values with -21.0.

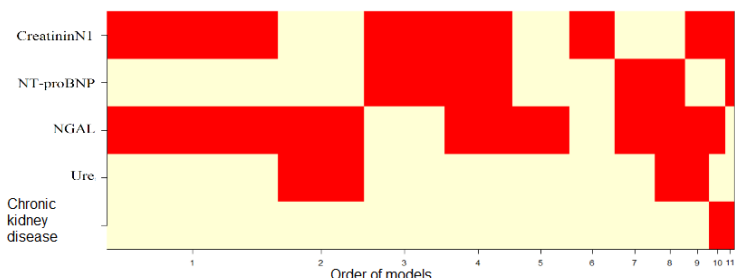


Chart 3.9. Selected models to predict CRS1 according to BMA

Comment: The red part on the graph represents positive regression coefficients. In this graph, NGAL has a frequency of 78.6%, followed by CreatininD1 with a frequency of 65.9. The BMA analysis method gives 11 models, of which 5 are the best models in order on the chart from 1 to 5.

3.2.3. Building CRS1 predictive model

The equation for predicting CRS1 is as follows: Odds ratio = e^y , with $y = -0.119 + 0.0004 \times \text{NGAL} + 0.176 \times \text{CreatininD1}$.

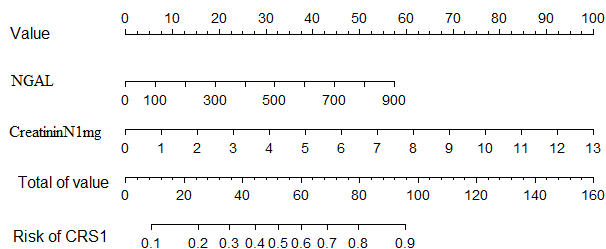


Figure 3.1. Nomogram predicts CRS1

Accuracy: 74.3%, Kappa=0.37; AUC = 0.68. Accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value by the confusion matrix 72.7%; 78.4%; 61.1%; 80.6%; 57.9%, respectively. Building a nomogram to diagnose CRS1 based on 2 variables: Creatinine and NGAL according to Figure 3.1.

3.2.4. CRS1 diagnostic value of plasma NGAL, Cystatin C and NT-proBNP

The optimal cut-off point to diagnose CRS1 of NGAL was 353.23 ng/ml, AUC was 0.734 (95% CI: 0.652 - 0.805, $p < 0.001$), sensitivity 75.0%, specificity 69.2%, positive predictive value 56.3%, negative predictive value 84.0%. When combining NGAL,

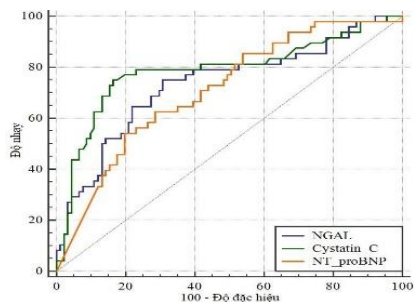


Chart 3.3. ROC curves of plasma NGAL, Cystatin C, NT-proBNP in the diagnosis of CRS1 (n=139)

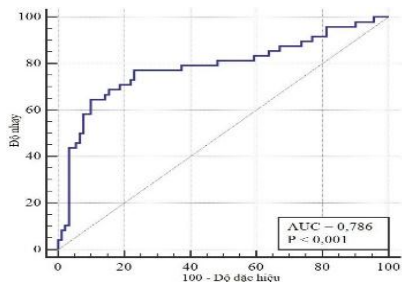


Chart 3.4. Probability ROC curve predicting CRS1 when plasma NGAL is combined with Cystatin C and NT-proBNP

Cystatin C and NT-proBNP, the probability of predicting CRS1 with the optimal cut-off point is 0.42311, AUC is 0.786 (95% CI: 0.708 - 0.851, $p < 0.001$), sensitivity 64.6% , specificity 90.1%, positive predictive value 77.5%, negative predictive value 82.8%. When combining 2 or 3 biomarkers NGAL, Cystatin C and NT-proBNP, the diagnostic sensitivity is reduced, while the specificity of the diagnosis is increased compared to 1 biomarker. When combining all 3 biomarkers NGAL, Cystatin C and NT-proBNP, the specificity of the diagnosis is the highest 90.1%, the positive predictive value is the highest 77.5%, the probability is high. The most LR (+) is 6.530.

3.3.2. Association between biomarkers and mortality in hospital and 30 days after discharge

The results of univariate logistic regression analysis showed that 3 variables of NGAL concentration > 399.58 ng/ml, Cystatin C >1.59 mg/l and NT-proBNP >7177 pg/ml are likely factors prognosis of death in hospital with (OR 4.87 (1.76 - 13.53), $p=0.002$; OR 2.92 (1.10 - 7.76), $p=0.032$; OR 7.11 (1.99 - 25.44), $p=0.003$). The results of multivariable logistic regression analysis showed that 2 variables, NGAL concentration > 399.58 ng/ml and NT-proBNP > 7177 pg/ml are the factors that are likely to predict death in hospital with (OR 3.76; 95% CI 1.07 - 13.20; $p=0.039$; OR 5.54 95% CI (1.38 - 22.34); $p=0.016$). The results of multivariable logistic regression analysis showed that two variables, NGAL concentrations >399.58 ng/ml and Cystatin C >1.59 mg/ml, were predictive factors for mortality in the following 30 days hospital discharged with (OR 5.26; 95% CI 1.07 – 25.77; $p=0.041$; OR 13.22 95% CI (1.65 – 106.22); $p=0.015$).

3.3.3. Factors related to survival time in 12 months of follow-up after hospital discharge

During the 12-month follow-up after hospital discharge, the CRS1 group had a mean survival time of 214.77 days lower than the non-CRS1 group (276.06 days). The difference was not statistically significant $p > 0.05$. The mean survival time of 12 months after discharge from hospital of the NGAL group > 383.74 ng/ml was lower than that of the NGAL group ≤ 383.74 , $p < 0.05$.

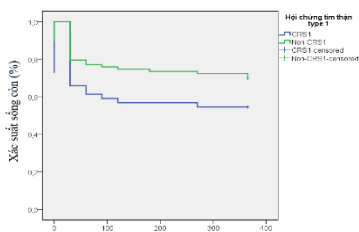


Table 3.8. Probability of survival in the group with CRS1 and non- CRS1 (n=129)

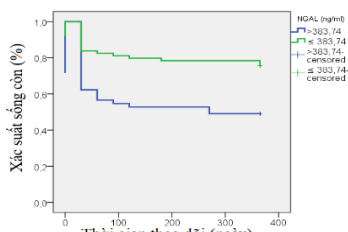


Table 3.9 Probability of survival according to the plasma NGAL cutoff

Table 3.20. Univariate and multivariate Cox regression models for predictive factors of mortality 12 months after discharge from hospital (n=129)

Variables	Univariate		Multivariate	
	HR (KTC 95%)	P value	HR (KTC 95%)	P Value
CRS1	1,68 (0,94 - 3,01)	0,082	1,16 (0,53 - 2,53)	0,706
NGAL >383,74 ng/ml	2,43 (1,35 - 4,39)	0,003	2,18 (1,01 - 4,70)	0,046
Cystatin C >1,77 mg/l	0,52 (0,29 - 0,92)	0,025	0,93 (0,35 - 2,45)	0,876
NT-proBNP >7177 pg/ml	3,13 (1,62 - 6,05)	0,001	2,63 (1,25 - 5,55)	0,011
CreatininN1 mg	1,06 (0,91 - 1,23)	0,443	0,86 (0,65 - 1,15)	0,312

Comment: The results of multivariable Cox regression analysis showed that 2 variables, NGAL and NT-proBNP concentrations, were predictive factors for mortality 12 months after discharge with (HR 2.17; CI 95. % 1.00-4.70; p = 0.049; HR 2.90 95% CI (1.34 – 6.25); p = 0.007).

Chapter 4

DISCUSSION

4.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF STUDY SAMPLE

4.1.1. Demographic characteristics

The rate of CRS 1 in our study was 34.5% and was common in patients over 50 years old (81.2%) similar to the results recorded in

other studies. The results of our study showed that the 2 study groups did not differ in terms of gender ratio and BMI. When compared with other studies, the mean age in our study is: 66.11 ± 15.77 , lower than the mean age in the studies of the author Nguyen Hoang Minh Phuong (74.1 ± 12.3), Belziti César A 78 ± 14 years old, Margarida 75 ± 12 years old, Nakada 74.7 ± 11.3 years old, Alan S. Maisel 71 ± 13.8 years old, higher than the study of author Aghel (61 ± 15 years old). This is due to the different characteristics of the population in the study area. When comparing the sex ratio, our results have a lower ratio of women than men (female: male is approximately 2:3) similar to the results of Nguyen Hoang Minh as well as other foreign authors such as Belziti Cesar A, Margarida, Nakada, Alan S. Maisel.

4.1.2. Characteristics of the reason for hospitalization

The majority of patients were admitted to the hospital for shortness of breath (79.1%), chest pain (18%). The most common reason for hospitalization for dyspnea was because the inclusion criteria were acute heart failure or a decompensated episode of chronic heart failure. This is consistent with the literature's record that the majority (90%) of patients with acute heart failure are hospitalized because of shortness of breath. There were 18% hospitalized for chest pain consistent with 39.6% of patients with acute myocardial infarction. There was a similarity in the reason for hospitalization between the 2 groups with CRS 1 and the group without CRS 1 because both groups of patients admitted to the hospital were acute heart failure or acute decompensated heart failure.

4.1.3. Medical history characteristics

The history of hypertension in the CRS 1 group was higher than in the non-CRS group. There were similarities in the history of valvular heart disease, diabetes, stroke, and chronic kidney disease between the two groups, similar to that recorded by Wenxu Hu.

4.1.4. Clinical features

Tachycardia on admission was similar to Tobias Breidhardt's study. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure are lower than the results of Nakada's study. Oxygen saturation is lower than that of Tobias Breidhardt's study. There were similarities in vital signs at admission, diagnosis between the 2 CRS 1 groups and the non-CRS 1 group. These showed that the disease status at hospital admission between the 2 groups is almost similar. There was a difference in diagnosis between our study and the author Nguyen Hoang Minh Phuong due to the characteristics of the hospital where the samples were taken.

4.1.5. Subclinical features

Subtype 1 accounts for the highest proportion because most patients with new-onset heart failure and new-onset acute kidney injury. We did not find any difference in imaging characteristics such as chest X-ray, ECG, echocardiography between the 2 groups. The EF of the patients was not as low as in the study of Alvelos because the author only selected cases of acute heart failure. There was no difference in blood biochemical tests between the two groups, showing that the disease status at hospital admission of the two groups was quite similar. Mean CreatininD1 and CreatininD3 levels of the CRS1 group were higher than those of the non-CRS 1 group, $p < 0.001$. This result is different from the study of Alvelos. Similar to Cystatin C and NT-proBNP in the CRS1 group was higher than the non-CRS1 group, $p < 0.001$. eGFR according to creatinine on day 1 and day 3 of the CRS1 group was lower than that of the non-CRS1 group, $p < 0.001$ because the majority of patients in the CRS1 group were hospitalized with a much lower glomerular filtration rate compared with the non-CRS1 group. The concentration of NT-proBNP in the CRS1 group increased significantly ($p < 0.001$) compared with the group without CRS1. This result is similar to that of De-Qiang Zhang.

4.1.6. Clinical outcome characteristics

Hospital stay in the CRS1 group was longer than in the non-CRS1 group. This result is similar to the study of Alvelos. The overall in-hospital mortality rate (including severe illness) of our study was 15.1%, similar to that recorded in previous studies. In the study results of author Wenxu Hu 23.2% of CRS1 patients died in hospital, similar to our record, 25% of CRS1 patients died in hospital. The in-hospital mortality rate of the group with CRS1 was 2.5 times higher than that of the group without CRS1 ($p = 0.018$), suggesting that CRS1 may be a predictor of in-hospital mortality in patients with acute heart failure. . However, in the rate of re-hospitalization and mortality within 30 days or 12 months after discharge, we did not find any significant difference between the 2 groups ($p > 0.05$). This can be explained because CRS1 patients have acute kidney injury in a short time (48 hours to 7 days), if the patient fully recovers from treatment, the prognosis after hospital discharge is the same as that of patients with no symptoms. CRS1.

4.2. DIAGNOSTIC VALUE OF NGAL IN CRS1

4.2.1. Plasma NGAL concentration in the study sample

The plasma NGAL concentration in the group with CRS 1 was higher than in the group without CRS 1, $p < 0.001$, similar to that reported by Tecson

4.2.2. Optimal multivariate model for predicting type 1 cardiorenal syndrome

The general criteria for us to choose the optimal model is that the model must ensure the following conditions: simplicity; completeness; has practical meaning. Through the results of selecting the optimal regression model by BMA method, there are 5 models, of which model 1 with the smallest BIC (-21) and the highest post prob 0.273 is considered the most optimal model with 2 variables: CreatininN1 and plasma NGAL levels are correlated with type 1 cardiorenal syndrome.

4.2.3. Building a predictive model of type 1 cardiorenal syndrome

To build the model, we first find the factors that are independently correlated with CRS 1 by multivariable regression, then find the optimal model of correlation between the variables and CRS 1 by the BMA method as above and model 1 includes two variables Creatinine N1 and plasma NGAL. We built a predictive model for CRS 1 with 2 variables of plasma NGAL and creatinine concentration N1 which was predicted by the following equation: Odds Ratio = e^y with $y = -0.119 + 0.0004 \times \text{NGAL} + 0.176 \times \text{CreatininN1}$ and the math (nomogram) with AUC=0.68. This result is different from the study results of Zeyuan Fan nomogram including 6 variables: age, diabetes, hsCRP, eGFR, NYHA class and urine albumin/creatinine ratio, AUC = 0.885; However, in terms of applicability, the author's model includes too many factors, difficult to remember, difficult to implement regularly. Regarding CRS1 prediction map, the value of each variable corresponds to a score on the scale. The sum of the scores of the two variables will be determined on the “Total Score” and compared down the “CRS1 Risk” scale to determine the probability of having CRS1. With the total score obtained for each patient, the algorithm allows inferring the risk of CRS 1 from 10 to 90%. In general, this scheme is simple and easy to apply in clinical practice.

4.2.4. Diagnostic value of CRS 1 of plasma NGAL

In our study, the optimal cut-off point to diagnose CRS 1 of NGAL was 353.23 ng/ml, higher than Alvelos (170 ng/L) because author Alvelos used serum NGAL concentration while we took NGAL plasma. When comparing the AUC of 3 biomarkers NGAL, Cystatin C, NT-proBNP, the AUC of Cystatin C was higher than NGAL and the lowest was NT-proBNP. However, when it comes to diagnostic sensitivity, NGAL levels have the same value as cystatin C in the diagnosis of type 1 cardiorenal syndrome. According to the

literature, NGAL has a role in the assessment of renal tubular cell damage. Cystatin C is mainly used to assess glomerular filtration rate. Plasma NGAL correlates best with eGFR. Plasma NGAL was better than creatinine and cystatin C for predicting GFR <78 ml/min/1.73 m². Author Alberto Palazzuoli similarly noted NGAL as an indicator of tubular injury and renal dysfunction in patients with acute heart failure. NGAL may be an aid in the early identification of patients with acute heart failure or acute decompensated heart failure who will develop CRS1. NGAL AUC was 0.734 and single NGAL quantification (first day) was able to identify patients who developed CRS 1 within 48 h at a NGAL cutoff > 353.23 ng/ml. Previous studies have identified an early increase in NGAL as associated with acute kidney injury in many patients presenting to the emergency department. Based on the findings of our study, NGAL may help diagnose acute kidney injury and open future research directions to test the hypothesis that different therapeutic strategies are guided by Biomarkers such as NGAL may potentially contribute to the reduced incidence of renal impairment.

4.2.5. Diagnostic value of type 1 cardiorenal syndrome when combining plasma NGAL with biomarkers

According to the results of this study, the combination with NGAL all gave better results in the diagnosis of CRS1 than the combination without NGAL and the best combination is the combination of all three NGAL-Cystatin C-NT-proBNP .

4.3. PROGNOSTIC VALUE OF NGAL IN CRS 1 PATIENTS

4.3.1. The predictive value of mortality according to the concentration of NGAL

The sensitivity, specificity, and AUC of plasma NGAL in predicting in-hospital mortality were superior to Cystatin C and NT-proBNP. Our results are similar to those of Stephen Macdonald's study.

Prognostic value of mortality in 12 months of follow-up after hospital discharge of plasma NGAL in 129 patients who were still followed up after the study (10 cases lost to follow-up), we determined the optimal cut-off point for mortality prognosis in 12 months of follow-up after hospital discharge of NGAL was > 383.74 ng/ml, AUC was 0.651 (95% CI: 0.558 - 0.736, $p < 0.05$), sensitivity 62.8%, specificity 68.4%, positive predictive value 52.9%, negative predictive value 76.5%. The study results showed that two out of three factors with predictive value of death within 12 months after discharge were NGAL ($p=0.01$) and NT-proBNP ($p=0.001$). In fact, after the patient is stabilized and discharged from the hospital, most of the acute kidney injury is reversible, so death within 12 months of discharge is usually due to underlying medical conditions or cardiovascular events.

4.3.2. Association between biomarkers and mortality in hospital and 30 days after discharge

The 30-day mortality rate after discharge was highest in subtype 4. This can be explained because subtype 4 is the group with the most severe underlying medical history. The rate of in-hospital mortality and death 12 months after discharge did not differ between subtypes with statistical significance ($p>0.05$). This can be explained because the sample size of the CRS1 group is not large enough to recognize the difference by subgroup.

The results of multivariable logistic regression analysis showed that two variables, NGAL >399.58 ng/ml and NT-proBNP >7177 pg/ml, were predictive factors for hospital mortality. Two variables NGAL concentration >399.58 ng/ml and Cystatin C >1.59 mg/ml are predictive factors of mortality in 30 days after hospital discharge. NGAL is greater than the cut-off point of the study, the mortality rate will increase by 3.7 times and 5.2 times, respectively, compared with the NGAL group lower than this cut-off point. This result is similar to the authors Alvelos and Pham Ngoc Huy Tuan, Truong Phi Hung.

4.3.3. Factors related to survival time in 12 months of follow-up after hospital discharge

The CRS 1 group of patients had a lower mean survival time than the non-CRS 1 group, $p > 0.05$. The mean survival time in 12 months of follow-up after hospital discharge of the group with NGAL concentration (ng/ml) > 383.74 was lower than the group with NGAL concentration ≤ 383.74 , $p < 0.05$. The probability of survival in the group with CRS 1 was lower than in the group without CRS1, $p = 0.064$. In addition, during the 12 months of follow-up after hospital discharge, the subgroup 4 patients had the shortest median survival time and the lowest probability of survival. This can also be explained by the characteristics of patients with subtype 4 having the most severe underlying disease of the 4 subtypes. However, the difference was not statistically significant $p > 0.05$, possibly because the sample size of the CRS1 group was not large enough to show a difference when subdivided into 4 subtypes.

Carrying out multivariable Cox regression analysis, the results showed that 2 variables, NGAL and NT-proBNP concentrations, were predictive factors of death in 12 months of follow-up after hospital discharge. Our results are similar to those of Nakada.

CONCLUSIONS

1. Clinical, subclinical features, concentration and diagnostic value of plasma NGAL type 1 cardiorenal syndrome in patients with acute heart failure or acute decompensated heart failure

Mean age: 66.12 ± 15.77 . Equal proportions of male and female patients. Most of the patients in the study were hospitalized for acute pulmonary edema and acute decompensated heart failure (43%, 40%), the rest were cardiogenic shock. 51% of patients had preserved EF. The CRS 1 rate is 34.5%. Subtype 1 is the most common (52%) of the 4 types of CRS1. There was no difference in clinical characteristics at admission between the 2 groups with CRS

1 and the group without CRS type 1. Urea levels, day 1 and day 3 creatinine, NT-proBNP, Cystatin C, blood NGAL Similarities in the group with CRS 1 were higher than those in the group without CRS 1 ($p < 0.05$). The in-hospital mortality rate in the group with CRS 1 was statistically significantly higher than in the group without CRS type 1, $p < 0.05$. Day 1 plasma NGAL > 353.23 ng/ml has diagnostic value for CRS 1 with 75% sensitivity, 69.2% specificity, ROC AUC = 0.734 area under curve, $p < 0.001$. Combining all 3 biomarkers NGAL, Cystatin C and NT-proBNP, the specificity of the diagnosis was the highest 90.1%, the positive predictive value was the highest 77.5%, the probability ratio LR (+) is 6.530. Built a diagnostic model of CRS 1 by BMA method including 2 variables: plasma NGAL value and day 1 creatinine. Built a nomogram with 2 variables NGAL and creatinine that can predict CRS 1 with scale and how much the risk is based on the chart.

2. CRS 1 prognostic value of plasma NGAL

The optimal cut-off point for predicting in-hospital mortality/severe illness of NGAL was 399.58 ng/ml, AUC was 0.657 (95% CI: 0.572 - 0.736, $p < 0.05$), sensitivity 71.4%, specificity 66.1%, positive predictive value 27.3%, negative predictive value 92.9%. The optimal cut-off point to predict mortality in 12 months of follow-up after hospital discharge of NGAL was 383.74 ng/ml, AUC was 0.651 (95% CI: 0.558 - 0.736, $p < 0.05$), sensitivity 62.8%, specificity 68.4%, positive predictive value 52.9%, negative predictive value 76.5%. The results of multivariable logistic regression analysis showed that 2 variables, NGAL concentration > 399.58 ng/ml and NT-proBNP > 7177 pg/ml were predictive factors for in-hospital mortality with (OR 3.76; 95% CI 1.07 - 13.20; $p = 0.039$; OR 5.54 95% CI (1.38 - 22.34); $p = 0.016$). The results of multivariable logistic regression analysis showed that 2 variables, NGAL concentration > 399.58 ng/ml and Cystatin C > 1.59 mg/ml, were predictive factors of death in the next

30 days. discharged with (OR 5.26; 95% CI 1.07 – 25.77; $p = 0.041$; OR 13.22 95% CI (1.65 – 106.22); $p = 0.015$). The results of multivariable Cox regression analysis showed that two variables, NGAL and NT-proBNP concentrations, were predictive factors for mortality after 12 months of follow-up after hospital discharge with (HR 2.17; CI 95. % 1.00-4.70; $p = 0.049$; HR 2.90 95% CI (1.34 – 6.25); $p = 0.007$).

LIMITATIONS

Our research only performed at a center that is the Department of Cardiovascular Resuscitation and Interventional Cardiology of People's Hospital 115, so the population in the study sample is not representative of all patients with acute heart failure or acute decompensation of chronic heart failure.

We did not measure urine output to assess for acute kidney injury according to the KDIGO criteria because urine output can vary due to treatment, so some patients may be missed.

We only evaluated CRS 1 within 48 hours, so cases with CRS 1 after 48 hours to 7 days were ignored.

We only tested plasma NGAL levels once on the first day without testing after 48 hours and before hospital discharge to assess the variability of plasma NGAL levels versus creatinine levels to predict mortality/seriously ill patients requesting hospital discharge against medical advice and after 12 months follow up.

The number of patients without medical follow-up after 12 months was 10 cases, accounting for 7.2%, so it may affect the mortality rate after 12 months.

RECOMMENDATIONS

Based on the research results, we propose the following recommendations:

In clinical practice, plasma NGAL biomarker testing should be additionally indicated in the diagnosis of CRS 1 and outcome prognosis in patients with acute heart failure or acute decompensation heart failure.

LIST OF RELATED PUBLISHED SCIENTIFIC PAPERS

No.	Title	Year of publication	Journal
1	Study the role of plasma NGAL biomarker in the diagnosis of type 1 cardiorenal syndrome (<i>Phan Thái Hào, Huỳnh Văn Minh, Hoàng Bùi Bảo</i>)	2019	Journal of Medicine and Pharmacy - Hue University of Medicine and Pharmacy - Volume 9, No. 6+7, December 2019, pp.74-81.
2	Value of plasma NGAL in the 12-month all-cause mortality prognosis of acute heart failure or acute decompensated heart failure. (<i>Hao Thai Phan, Tien Anh Hoang, Bao Bui Hoang, Minh Van Huynh</i>)	2020	Medical Science, 2020, 24(105), pp. 3385-3394
3	Value of plasma NGAL in the in-hospital all-cause mortality prognosis of acute heart failure or acute decompensated heart failure. (<i>Hao Thai Phan, Bao Bui Hoang, Minh Van Huynh</i>)	2020	Medical Science, 2020, 24(105), pp. 2968-2978.

4	Value of Plasma NGAL and Creatinine on First Day of Admission in the Diagnosis of Cardiorenal Syndrome Type 1. (<i>Phan Thai H, Hoang Bui B, Hoang Anh T, Huynh Van M</i>)	2020	Cardiol Res Pract. 2020 Oct 6; 2020:2789410.
5	Study the role of plasma NGAL in the diagnosis and prognosis of type 1 cardiorenal syndrome	2021	Medical Journal of Ho Chi Minh City