

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

NGÔ ĐÌNH TRUNG

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA TIÊU CHUẨN
KDIGO, RIFLE, AKIN, CYSTATIN C HUYẾT THANH VÀ
CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ DỰ BÁO TỔN THƯƠNG
THẬN CẤP SAU MỔ TIM MỞ**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Hà Nội – 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

NGÔ ĐÌNH TRUNG

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA TIÊU CHUẨN
KDIGO, RIFLE, AKIN, CYSTATIN C HUYẾT THANH VÀ
CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ DỰ BÁO TỔN THƯƠNG
THẬN CẤP SAU MỔ TIM MỠ**

Chuyên ngành: Gây mê-Hồi sức

Mã số: 62.72.01.22

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Trần Duy Anh

Hà Nội – 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, tất cả các số liệu do chính tôi thu thập, kết quả trong luận án này là trung thực và chưa có ai công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu khoa học nào khác.

Tôi xin đảm bảo tính khách quan, trung thực của các số liệu và kết quả xử lý số liệu trong nghiên cứu này

Tác giả

Ngô Đình Trung

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy; Ban Giám đốc; Phòng Sau đại học, Viện Nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108, Bệnh viện TWQĐ 108 đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn đến PGS.TS. Trần Duy Anh, nguyên Chủ nhiệm Bộ môn Gây mê – Hồi sức, Viện Nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108, người Thầy đã trực tiếp hướng dẫn, giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này

Xin chân thành cảm ơn PGS.TS. Lê Việt Hoa – chủ nhiệm Bộ môn Gây mê – Hồi sức, Viện Nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108; PGS.TS. Nguyễn Minh Lý, PGS.TS. Nguyễn Phương Đông, TS. Lê Lan Phương và các giáo viên trong Bộ môn đã tạo điều kiện cho tôi hoàn thành luận án.

Xin chân thành cảm ơn tập thể cán bộ nhân viên khoa Hồi sức tích cực, khoa Gây mê Hồi sức, khoa Phẫu thuật tim mạch, khoa Sinh hóa, Phòng Sau đại học, Phòng kế hoạch tổng hợp thuộc Bệnh viện TWQĐ 108 đã tạo điều kiện cho tôi trong quá trình thu thập số liệu và hoàn thành luận án.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến các Thầy Cô trong Hội đồng chấm luận án đã dành nhiều thời gian quý báu để góp ý cho tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn bạn bè đồng nghiệp đã luôn động viên, khích lệ và tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập nghiên cứu.

Xin được gửi lời tri ân chân thành đến cha mẹ, anh chị em đã luôn động viên giúp đỡ tôi trong cuộc sống và trong công tác. Xin được bày tỏ lòng biết ơn đến người vợ và các con yêu quý, những người luôn là điểm tựa, là động lực cho tôi trên con đường nghiên cứu khoa học.

Một lần nữa xin trân trọng cảm ơn tất cả!

Hà Nội, năm 2019

Ngô Đình Trung

MỤC LỤC

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Lời cảm ơn	
Mục lục	
Ký hiệu viết tắt	
Danh mục bảng	
Danh mục biểu đồ	
Danh mục hình	
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Một số đặc điểm giải phẫu và chức năng của thận.....	3
1.1.1. Giải phẫu sinh lý thận.....	3
1.1.2. Các nghiệm pháp thăm dò chức năng lọc của cầu thận.....	3
1.2. Lịch sử và các tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp.....	6
1.2.1 Lịch sử tổn thương thận cấp.....	6
1.2.2. Tiêu chuẩn RIFLE.....	7
1.2.3. Tiêu chuẩn AKIN.....	10
1.2.4. Tiêu chuẩn KDIGO.....	11
1.3. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh tổn thương thận cấp sau mổ tim.....	13
1.3.1. Một số đặc điểm dịch tễ tổn thương thận cấp sau mổ tim.....	13
1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh.....	14
1.4. Các yếu tố nguy cơ và các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp sau mổ tim mở.....	22
1.4.1. Các yếu tố nguy cơ tổn thương thận cấp.....	22
1.4.2. Các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp.....	25
1.5. Các marker sinh học chẩn đoán tổn thương thận cấp.....	28

1.5.1. Cystatin C.....	29
1.5.2. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL).....	32
1.5.3. Các marker sinh học khác.....	33
1.6. Một số nghiên cứu trên thế giới và trong nước về tổn thương thận cấp trong phẫu thuật tim và giá trị của cystatin C.....	35
1.6.1. Nghiên cứu trên thế giới.....	35
1.6.2. Nghiên cứu trong nước.....	36
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	38
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn.....	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	38
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	39
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	39
2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu.....	39
2.2.3. Nội dung nghiên cứu.....	40
2.2.4. Các tiêu chuẩn và tiêu chí đánh giá trong nghiên cứu.....	45
2.2.5. Phương tiện nghiên cứu.....	51
2.2.6. Phương thức tiến hành.....	51
2.2.7. Xử lý số liệu và các thuật toán sử dụng trong nghiên cứu.....	56
2.2.8. Đạo đức trong nghiên cứu.....	57
2.2.9. Sơ đồ nghiên cứu.....	58
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	59
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	59
3.2. Vai trò chẩn đoán tổn thương thận cấp của KDIGO, RIFLE, AKIN và cystatin C huyết thanh.....	63
3.2.1. Chẩn đoán tổn thương thận cấp theo KDIGO, RIFLE và AKIN.....	63
3.2.2. Giá trị chẩn đoán tổn thương thận cấp của cystatin C huyết thanh.....	70

3.3. Các yếu tố nguy cơ và các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp sau mổ tim.....	77
3.3.1. Phân tích đơn biến và đa biến yếu tố nguy cơ tổn thương thận cấp....	77
3.3.2. Các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp sau mổ	85
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	90
4.1. Vai trò chẩn đoán tổn thương thận cấp của KDIGO, RIFLE, AKIN và cystatin C huyết thanh.....	90
4.1.1. Chẩn đoán tổn thương thận cấp theo KDIGO, RIFLE và AKIN	90
4.1.2. Giá trị chẩn đoán tổn thương thận cấp của cystatin C huyết thanh....	98
4.2. Các yếu tố nguy cơ và các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp sau mổ tim.....	102
4.2.1. Các yếu tố nguy cơ tổn thương thận cấp sau mổ tim.....	102
4.2.2. Các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp sau mổ tim	113
4.3. Một số hạn chế của nghiên cứu.....	118
KẾT LUẬN	120
KIẾN NGHỊ.....	122

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CÔNG BỐ KẾT QUẢ
NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN
TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

KÝ HIỆU VIẾT TẮT

ADQI	The acute dialysis quality initiative (Tổ chức Hành động vì chất lượng lọc máu cấp)
AKI	Acute kidney injury (tổn thương thận cấp)
AKIN	Acute kidney injury network (Mạng lưới tổn thương thận cấp)
ARF	Acute renal failure (suy thận cấp)
ALĐMPTT	Áp lực động mạch phổi tâm thu
AUC	Area under the receiver operating characteristic (diện tích dưới đường cong biểu diễn)
BC	Bạch cầu
BN	Bệnh nhân
BMI	Body mass index (chỉ số khối cơ thể)
BSA	Body surface area (diện tích da cơ thể)
CABG	Coronary artery bypass grafting (bắc cầu nối chủ vành)
CKD	Chronic kidney disease (bệnh thận mạn tính)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)
CS	Cộng sự
ĐM	Động mạch
ĐMC	Động mạch chủ
ĐTĐ	Đái tháo đường
ĐMP	Động mạch phổi
EF	Ejection Fraction (phân suất tổng máu)
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (mức lọc cầu thận ước tính)
F	Failure (giai đoạn suy chức năng)
GFR	Glomerular filtration rate (mức lọc cầu thận)
HA	Huyết áp
HC	Hồng cầu

HR	Hazard ratio (tỷ số nguy cơ)
I	Injury (giai đoạn tổn thương)
ICU	Intensive Care Unit (đơn vị điều trị tích cực)
IL-18	Interleukin – 18
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Tổ chức nâng cao chất lượng toàn cầu về bệnh lý thận)
KIM-1	Kidney Injury Molecule – 1
L-FABP	Liver fatty acid binding protein (Protein vận chuyển acid béo của gan)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MLCT	Mức lọc cầu thận
NC	Nghiên cứu
NGAL	Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
NO	Nitric Oxide
NYHA	New York Heart Association (Hội tim mạch New York)
OR	Odd ratio (tỷ suất chênh)
PfHb	Plasma free hemoglobin (hemoglobin tự do)
PT	Phẫu thuật
R	Risk (giai đoạn nguy cơ)
RIFLE	Risk-Injury-Failure-End state of disease (nguy cơ-tổn thương-mất chức năng-giai đoạn cuối của bệnh thận)
RR	Relative risk (nguy cơ tương đối)
SD	Standard deviation (độ lệch chuẩn)
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome (Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống)
THNCT	Tuần hoàn ngoài cơ thể
YTNC	Yếu tố nguy cơ
ƯCMC	Thuốc ức chế men chuyển

DANH MỤC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
1.1.	Tiêu chuẩn RIFLE.....	8
1.2.	Tiêu chuẩn AKIN.....	10
1.3.	Tiêu chuẩn KDIGO.....	12
1.4.	Thang điểm Cleveland Clinic.....	25
1.5.	Thang điểm AKICS.....	27
2.1.	Tiêu chuẩn KDIGO chẩn đoán AKI.....	45
2.2.	Tiêu chuẩn RIFLE chẩn đoán AKI.....	46
2.3.	Tiêu chuẩn AKIN chẩn đoán AKI.....	47
3.1.	Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi.....	59
3.2.	Đặc điểm chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể và diện tích da.....	60
3.3.	Đặc điểm các bệnh lý kết hợp.....	60
3.4.	Đặc điểm chức năng tim trước mổ.....	61
3.5.	Đặc điểm về chức năng thận và xét nghiệm trước mổ.....	62
3.6.	Biến đổi ure, creatinin huyết thanh và mức lọc cầu thận sau mổ.....	63
3.7.	Giá trị trung bình nồng độ creatinin huyết thanh và mức lọc cầu thận sau mổ theo các giai đoạn AKI.....	65
3.8.	So sánh tỷ lệ AKI sau mổ theo các tiêu chuẩn KDIGO, RIFLE và AKIN.....	66
3.9.	So sánh các giai đoạn AKI theo tiêu chuẩn KDIGO và RIFLE.....	67
3.10.	So sánh các giai đoạn AKI theo tiêu chuẩn KDIGO và AKIN.....	67
3.11.	So sánh các giai đoạn AKI theo tiêu chuẩn RIFLE và AKIN.....	68
3.12.	Liên quan giữa AKI và thời gian nằm viện.....	69
3.13.	Liên quan giữa AKI và tử vong sau mổ.....	69
3.14.	So sánh giá trị trung bình của cystatin C huyết thanh theo các thời điểm sau mổ.....	70

3.15. Điểm cut-off và hiệu lực chẩn đoán của cystatin C huyết thanh tại thời điểm T0	76
3.16. Các yếu tố tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể và diện tích da.....	77
3.17. Các yếu tố bệnh kết hợp và loại phẫu thuật tim.....	78
3.18. Mức độ suy tim và các chỉ số siêu âm tim trước mổ.....	79
3.19. Các chỉ số chức năng thận và một số xét nghiệm trước mổ.....	80
3.20. Các chỉ số tuần hoàn ngoài cơ thể và hồi sức trong mổ.....	81
3.21. Các chỉ số hồi sức sau mổ.....	82
3.22. Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ của AKI	83
3.23. Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ của AKI (tiếp)	84
3.24. Giá trị trung bình của các thang điểm theo các giai đoạn AKI.....	85
3.25. Giá trị dự báo AKI của thang điểm Cleveland Clinic và AKICS	89
4.1. Một số nghiên cứu về tỷ lệ AKI sau phẫu thuật tim.....	92

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
1.1.	Các cơ chế chính gây tổn thương thận trong phẫu thuật tim.....	14
3.1.	Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới	59
3.2.	Phân bố bệnh nhân theo loại phẫu thuật.....	61
3.3.	Thời điểm xuất hiện AKI sau mổ theo tiêu chuẩn KDIGO.....	64
3.4.	Tỷ lệ AKI sau mổ tim theo tiêu chuẩn KDIGO	64
3.5.	Các giai đoạn của AKI sau mổ tim theo tiêu chuẩn KDIGO	65
3.6.	Tỷ lệ AKI phải điều trị lọc máu.....	66
3.7.	Tiên lượng sống ở nhóm có và không có tổn thương thận.....	70
3.8.	Tương quan giữa cystatin C và creatinin huyết thanh tại các thời điểm T0 đến T3.....	71
3.9.	Diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C và creatinin huyết thanh tại thời điểm T0	72
3.10.	Diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C và creatinin huyết thanh tại thời điểm T1	73
3.11.	Diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C và creatinin huyết thanh tại thời điểm T2	74
3.13.	Diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C và creatinin huyết thanh tại thời điểm T3	75
3.13.	Diện tích dưới đường cong ROC của 3 thang điểm đối với dự báo AKI chung.....	86
3.14.	Diện tích dưới đường cong ROC của 3 thang điểm đối với dự báo AKI giai đoạn I.....	87
3.15.	Diện tích dưới đường cong ROC của 3 thang điểm đối với dự báo AKI giai đoạn III.....	88

DANH MỤC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
1.1.	Các yếu tố nguy cơ của AKI trong phẫu thuật tim.....	22
1.2.	Bản đồ các marker chẩn đoán AKI theo vị trí tổn thương	29
2.1.	Hệ thống tim-phổi máy C5 của hãng Sorin	53
2.2.	Sơ đồ nghiên cứu	58

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương thận cấp (Acute Kidney Injury - AKI) hay suy thận cấp (Acute renal failure - ARF) là một hội chứng được đặc trưng bởi tình trạng suy giảm nhanh chóng chức năng thận, làm mất khả năng đào thải nước tiểu và duy trì sự cân bằng nội môi trong cơ thể [18].

Trước đây, do không có định nghĩa và tiêu chuẩn thống nhất nên tồn tại trên 20 tên gọi khác nhau cũng như trên 35 tiêu chuẩn chẩn đoán của tổn thương thận cấp/suy thận cấp [87]. Từ năm 2004, cộng đồng y học sử dụng rộng rãi thuật ngữ tổn thương thận cấp (AKI), đồng thời áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán mới như RIFLE, AKIN, hay KDIGO, góp phần thống nhất trong nghiên cứu (NC) cũng như trong thực hành lâm sàng về hội chứng này.

Tổn thương thận cấp có thể gặp ở nhiều đối tượng bệnh nhân (BN) khác nhau như nhiễm khuẩn, chấn thương, ngộ độc, phẫu thuật...; tỷ lệ mắc dao động từ 1-80% tùy thuộc vào quần thể NC [18], [88]. Trong đó, ở nhóm phẫu thuật tim, tỷ lệ AKI có thể lên đến 40% tùy theo tiêu chuẩn chẩn đoán cũng như loại phẫu thuật [25], [33]. Tử vong ở các BN phải điều trị thay thế thận lên đến 60% so với tỷ lệ tử vong chung từ 2-8% của phẫu thuật tim [33]. Với các BN AKI không phải điều trị thay thế thận, nguy cơ tử vong ngắn hạn cũng như dài hạn tăng gấp 4 lần so với BN có chức năng thận bình thường sau mổ [99]. Thậm chí với một mức tăng nhỏ của creatinin máu sau mổ (0,5mg/dl), nguy cơ tử vong trong 30 ngày sau mổ tăng 3 lần; và tăng 15 lần nếu creatinin máu tăng > 0,5mg/dl [96].

Để dự phòng và điều trị hiệu quả AKI sau phẫu thuật tim, cần có các biện pháp dự báo và chẩn đoán ngay từ giai đoạn sớm. Với dự báo tổn thương thận cấp, phương thức tiếp cận là xác định các yếu tố nguy cơ trước, trong, sau mổ và áp dụng các thang điểm lượng hóa nguy cơ xuất hiện AKI sau mổ. Một số

thang điểm đã được sử dụng hiện nay bao gồm thang điểm Cleveland Clinic (2005) [138], STS (2006) [111], AKICS (2007) [120]... Bên cạnh đó, một số marker sinh học mới như cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1)... cũng được nghiên cứu nhằm chẩn đoán sớm AKI so với các chỉ tiêu truyền thống như creatinin máu, bước đầu đã cho thấy hiệu quả và được ứng dụng trong lâm sàng [121], [144].

Ở Việt Nam, phẫu thuật tim hiện nay đang được thực hiện rộng rãi tại nhiều bệnh viện. Liên quan đến biến chứng tổn thương thận cấp sau phẫu thuật, chỉ có một số ít nghiên cứu về vấn đề này như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quốc Kính (2002) [3] với kết quả 47,57% có rối loạn chức năng thận sau mổ. Đến nay, chưa có nghiên cứu trong nước nào sử dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán mới như AKIN, RIFLE hay KDIGO ở bệnh nhân phẫu thuật tim; đồng thời việc áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán này còn chưa được thống nhất giữa các cơ sở y tế. Bên cạnh đó, chưa có nghiên cứu áp dụng các thang điểm dự báo AKI dựa trên các yếu tố nguy cơ và cũng như các nghiên cứu về các marker sinh học mới trong chẩn đoán tình trạng này ở bệnh nhân phẫu thuật tim. Xuất phát từ các vấn đề trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “*Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của tiêu chuẩn KDIGO, RIFLE, AKIN, cystatin C huyết thanh và các yếu tố nguy cơ dự báo tổn thương thận cấp sau mổ tim mở*” nhằm các mục tiêu:

1. *Đánh giá vai trò chẩn đoán của tiêu chuẩn KDIGO, RIFLE, AKIN, Cystatin C huyết thanh trong tổn thương thận cấp giai đoạn sớm sau phẫu thuật tim có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể*

2. *Xác định các yếu tố nguy cơ và giá trị dự báo tổn thương thận cấp của các thang điểm Cleveland Clinic, AKICS và ACEF trong giai đoạn sớm sau phẫu thuật tim có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Một số đặc điểm giải phẫu và chức năng của thận

1.1.1. Giải phẫu sinh lý thận

Đơn vị giải phẫu và chức năng của thận là các tiểu cầu thận (nephron), mỗi thận có khoảng 1 đến 1,3 triệu nephron với chức năng chính của nephron là tạo nước tiểu.

Cấu trúc của nephron bao gồm cầu thận và ống thận. Máu đi vào cầu thận qua tiểu động mạch đến và rời khỏi thận bằng tiểu động mạch đi. Cầu thận là một búi mao mạch gồm trên 50 nhánh mao mạch song song, các mao mạch nối thông với nhau và được bao bọc trong bao Bowman. Ống thận gồm ống lượn gần, quai Henle, ống lượn xa và ống góp.

Chức năng cơ bản của nephron là lọc sạch những chất có hại hoặc vô ích ra khỏi huyết tương khi dòng máu đi qua thận. Đó là những sản phẩm cuối cùng của chuyển hóa như ure, creatinin, acid uric... Nephron cũng loại bỏ lượng ion thừa ra khỏi huyết tương.

Khi máu đi qua cầu thận, khoảng 1/5 lượng huyết tương được lọc qua cầu thận vào ống thận. Trong hệ thống ống, những sản phẩm có hại không những không được tái hấp thu mà còn được bài tiết từ huyết tương qua tế bào biểu mô rồi vào dịch ống thận. Ngược lại, nước, các chất điện giải, các chất chuyển hóa được tái hấp thu vào các mao mạch quanh ống thận [1].

1.1.2. Các nghiệm pháp thăm dò chức năng lọc của cầu thận

Đo mức lọc cầu thận (MLCT) là nghiệm pháp quan trọng để thăm dò chức năng lọc của cầu thận. MLCT được định nghĩa là thể tích dịch lọc ban đầu (nước tiểu đầu) được cầu thận lọc trong một đơn vị thời gian. Đơn vị của MLCT thường dùng là ml/phút, nhưng trong thực hành lâm sàng đo trực tiếp

MLCT rất khó áp dụng mà phải đo gián tiếp thông qua hệ số thanh thải của một số chất.

Hệ số thanh thải của một chất là số ml huyết tương khi đi qua thận được thận lọc sạch chất đó. Nếu một chất thỏa mãn các điều kiện: không bị chuyển hóa trong cơ thể, được lọc tự do qua cầu thận và không bị ống thận hấp thu hay bài tiết thì số lượng chất đó được lọc ra nước tiểu đầu đúng bằng lượng được bài xuất ra nước tiểu. Công thức để tính hệ số thanh thải của một chất là:

$$C_s = (U_s \times V) / P_s$$

Trong đó: s (substance) là chất dùng để đo hệ số thanh thải; C_s (clearance) là hệ số thanh thải của chất s (ml/ph); U_s (urine) là nồng độ của chất s trong nước tiểu; V (volume) là thể tích nước tiểu trong một phút (ml/ph); P_s (plasma) là nồng độ chất s trong huyết tương.

Inulin là chất lý tưởng nhất để đo MLCT, ngoài ra có thể dùng manitol, natri thiosulphat hoặc các đồng vị phóng xạ. Tuy vậy, các kỹ thuật này phức tạp nên ít được sử dụng trong lâm sàng. Trong thực hành, thường sử dụng hệ số thanh thải creatinin nội sinh (C_{crea}) để đánh giá MLCT.

Đo hệ số thanh thải creatinin nội sinh

Creatinin là sản phẩm thoái biến của creatin của cơ. Creatin được gan tổng hợp và tích trữ ở cơ, chỉ có một lượng nhỏ creatin có nguồn gốc từ thức ăn. Do đó, nồng độ creatinin trong máu không phụ thuộc vào chế độ ăn mà chỉ phụ thuộc vào khối lượng cơ của cơ thể.

Công thức tính hệ số thanh thải creatinin: $C_{cre} = [(U_{cre} \times V) / P_{cre}] \times 1,73m^2$. Trong đó 1,73 là diện tích trung bình (m^2) bề mặt cơ thể của người Châu Âu. Giá trị bình thường của Crea nội sinh là 120 ± 30 ml/ph.

Những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả

- Phương pháp đo nồng độ creatinin: nồng độ creatinin được đo bằng phương pháp Jaffe, phản ứng tạo ra phức hợp picrat-creatinin có màu vàng.

Vì huyết thanh có màu sắc giống màu sắc mà phản ứng tạo ra, làm cho nồng độ creatinin trong huyết thanh đo được cao hơn giá trị thực. Do đó hệ số thanh thải creatinin nội sinh theo tính toán sẽ thấp hơn giá trị thực. Ảnh hưởng của màu sắc huyết thanh sẽ là đáng kể, khi nồng độ creatinin huyết thanh thấp.

- Bài tiết creatinin của ống thận: bình thường, ống lượn xa bài tiết một lượng nhỏ creatinin, lượng creatinin được ống thận bài tiết là không đáng kể khi nồng độ creatinin máu trong giới hạn bình thường. Nhưng khi nồng độ creatinin máu tăng cao, lượng creatinin được ống thận bài tiết là đáng kể, làm cho hệ số thanh thải creatinin cao hơn hệ số thanh thải inulin.

- Một số chất ức chế bài tiết creatinin ở ống thận, làm tăng creatinin huyết thanh, do đó làm giảm hệ số thanh thải creatinin, ví dụ spironolacton, triamteren, amilorit, probenecid, cimetidin, trimetoprim.

- Mức độ chính xác của thu thập nước tiểu: thu thập mẫu nước tiểu 24 giờ thiếu chính xác sẽ làm sai lệch kết quả khi tính hệ số thanh thải creatinin nội sinh. Đây là yếu tố dễ mắc phải nhất, làm sai lệch kết quả trong lâm sàng. Chỉ tiêu lượng nước tiểu chỉ nên áp dụng ở các BN có sẵn sonde bàng quang; điều này lại khó áp dụng ở các khoa lâm sàng khác ngoài khoa Hồi sức .

Ước lượng hệ số thanh thải creatinin qua nồng độ creatinin huyết thanh

Vì những khó khăn trong việc thu thập nước tiểu nên việc ước tính C_{cre} từ nồng độ creatinin huyết thanh đơn độc đã được các tác giả nghiên cứu trong nhiều năm. Một số công thức ước tính đã được áp dụng:

- Công thức của Cockcroft và Gault (1976):

$$C_{cre} = [(140 - \text{Tuổi}) \times W] / (72 \times P_{cre})$$

Trong đó: tuổi của BN tính theo năm; W (weight) là trọng lượng cơ thể (kg); P_{cre} (plasma) là nồng độ creatinin trong huyết tương (mg/dl). Đối với nữ phải nhân kết quả với 0,85, vì khối lượng cơ ở nữ thấp hơn nam.

- Công thức MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [88]:

MLCT ước tính = $186 \times (S_{Cr})^{-1,154} \times (\text{tuổi})^{-0,203} \times (0,742 \text{ nếu là nữ}) \times 1,210$ (nếu là người gốc Phi).

Sử dụng creatinin máu đơn độc để ước tính MLCT có thể dẫn đến đánh giá quá mức MLCT ở người suy thận. Nguyên nhân là do khi nồng độ cao của creatinin trong huyết thanh, ống lượn xa bài tiết creatinin tăng đáng kể, cùng với một lượng creatinin mất qua ruột. Ngoài ra, bắt đầu từ 35 tuổi trở đi thì MLCT và Ccre giảm dần khi tuổi tăng lên, vì số lượng nephron chức năng của thận giảm dần theo tuổi nhưng nồng độ creatinin trong huyết thanh vẫn có trị số bình thường, nếu sử dụng phương pháp ước tính trên sẽ dẫn đến ước tính sai MLCT. Những BN bị phù, làm cân nặng tăng không phản ánh đúng trọng lượng thực, cũng dẫn đến đánh giá không đúng MLCT. Tuy vậy, sử dụng nồng độ creatinin huyết thanh để ước đoán MLCT vẫn được nghiên cứu vì nó đơn giản và tiện lợi. Các công trình nghiên cứu đã cố gắng đưa ra các công thức hiệu chỉnh cho sát với MLCT thực [2].

1.2. Lịch sử và các tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp

1.2.1 Lịch sử tổn thương thận cấp

Trước thế kỷ 18, chỉ có một vài tài liệu liên quan đến tổn thương thận cấp. Từ thời kỳ cổ đại, Galen đã đưa ra chẩn đoán về tình trạng không có nước tiểu (*ischuria*) dựa trên khám xét sự căng giãn của bàng quang (*bàng quang rỗng*). Đầu thế kỉ 20, William Osler (1909) gọi suy thận cấp là “*bệnh Bright cấp*” (*Acute Bright's disease*). Năm 1941, Bywater và Beall mô tả diễn biến lâm sàng của suy chức năng thận trong hội chứng vùi lấp (*crush syndrome*), đồng thời phát hiện tổn thương lan tỏa ở ống thận và các loại trụ hình trong lòng ống. Phát hiện trên là cơ sở cho các nghiên cứu trong các thập kỷ tiếp theo. Năm 1951, Horner W. Smith lần đầu tiên đưa ra thuật ngữ “suy

thận cấp” (acute renal failure - ARF) trong textbook *Thận. Cấu trúc và chức năng sinh lý và bệnh lý* [135]. Thuật ngữ này được sử dụng rộng rãi sau đó.

Tuy nhiên cho đến 2004, vẫn chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán hay định nghĩa thống nhất của suy thận cấp, với trên 35 định nghĩa khác nhau trong y văn. Một số tiêu chuẩn căn cứ vào tình trạng thiếu niệu hoặc vô niệu (nước tiểu < 200ml/12h; hoặc <500ml/24h) [140]; hoặc tăng creatinin máu (creatinin > 120 μ mol/L; hoặc tăng gấp 2 lần giá trị nền trước đó...) [31], [146]; hoặc dựa vào giảm MLCT (ví dụ MLCT <60ml/phút/1,73m²)... Sự không thống nhất này dẫn đến sự khác biệt lớn trong các nghiên cứu, đồng thời trong thực tế, dù có nhiều định nghĩa khác nhau, chẩn đoán suy thận cấp chủ yếu được chú trọng ở nhóm BN phải vào khoa Hồi sức, có các biểu hiện suy chức năng thận rõ như vô niệu, rối loạn toan kiềm và điện giải, hoặc phải lọc máu [87]. Tuy nhiên, ngày càng nhiều các bằng chứng cho thấy, tổn thương thận dù chỉ với một sự thay đổi nhỏ của creatinin máu, có thể chưa rõ các biểu hiện lâm sàng của thận, cũng có mối liên quan đến tăng nguy cơ tử vong [31], [96]. Vì lý do này, năm 2004 tổ chức Hành động vì chất lượng lọc máu cấp (The acute dialysis quality initiative - ADQI) – tập hợp các chuyên gia thận học và hồi sức – đã đề xuất tên gọi “*tổn thương thận cấp*” (Acute Kidney Injury – AKI) thay thế cho thuật ngữ “*suy thận cấp*” và tiêu chuẩn RIFLE chẩn đoán tổn thương thận cấp [18]. Với thuật ngữ và cách tiếp cận mới, tổn thương thận cấp không chỉ là suy thận cấp mà bao hàm một khoảng rộng của hội chứng, từ mức độ nhẹ là những thay đổi nhỏ của chức năng thận đến mức độ nặng phải điều trị thay thế thận.

1.2.2. Tiêu chuẩn RIFLE

Tiêu chuẩn RIFLE dựa trên 2 chỉ tiêu là creatinin máu và lượng nước tiểu; phân loại 3 mức độ nặng của AKI bao gồm: nguy cơ (R - risk), tổn thương (I - injury) và suy chức năng (F - failure) theo mức độ thay đổi của

creatinin máu và/hoặc lượng nước tiểu; phân loại 2 kết cục lâm sàng là thận mất chức năng (L - lost) và bệnh thận giai đoạn cuối (E - end stage). Diễn biến theo thời gian của creatinin máu và nước tiểu cũng được đề cập đến trong tiêu chuẩn: suy giảm chức năng thận phải xuất hiện cấp tính (trong vòng 1-7 ngày) và tồn tại kéo dài (>24h) (bảng 1.1).

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn RIFLE

Tổn thương thận cấp được xác định khi:		
1. Tăng creatinin máu $\geq 1,5$ lần giá trị nền trong vòng 7 ngày; hoặc 2. Lượng bài niệu < 0.5 ml/kg/giờ trong 6 giờ		
Phân loại giai đoạn		
Mức độ	Creatinin máu hoặc mức lọc cầu thận (GRF)	Lượng nước tiểu
R (Risk) <i>Nguy cơ</i>	Creatinin tăng $\geq 1,5$ lần hoặc GRF giảm $\geq 25\%$ giá trị nền	$< 0,5$ ml/kg/h x 6h
I (Injury) <i>Tổn thương</i>	Creatinin tăng ≥ 2 lần hoặc GRF giảm $\geq 50\%$ giá trị nền	$< 0,5$ ml/kg/h x 12h
F (Failure) <i>Suy chức năng</i>	Creatinin tăng ≥ 3 lần, hoặc GRF giảm $\geq 75\%$ giá trị nền, hoặc creatinin tăng ≥ 4 mg/dl với tốc độ tăng creatinin tối thiểu $\geq 0,5$ mg/dl	$< 0,5$ ml/kg/h x 24h Hoặc Vô niệu trong 12h
L (Loss) <i>Mất chức năng</i>	Mất hoàn toàn chức năng thận > 4 tuần	
E (End state of kidney disease) <i>Bệnh thận giai đoạn cuối</i>	Mất hoàn toàn chức năng thận > 3 tháng	

Các nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn RIFLE

Sau khi được đưa vào áp dụng, tiêu chuẩn RIFLE đã được kiểm chứng trong nhiều NC ở nhiều các chuyên khoa lâm sàng [12], [13], [31], [126]. Năm 2008, Ricci và cộng sự (cs) đã công bố một NC gộp trên 24 NC liên quan đến RIFLE [126]. Nhìn chung các NC đều thấy giá trị tiên lượng tốt của RIFLE. Có sự tăng kiểu bậc thang của nguy cơ tương đối (relative risk - RR) của tử vong

với tăng các mức độ nặng của AKI (RR của giai đoạn nguy cơ = 2,4; tổn thương = 4,15; suy chức năng = 6,37 so với BN không AKI) [126]. Kiểu liên quan này không chỉ ở bệnh nhân Hồi sức mà còn ở nhiều nhóm đối tượng khác nhau.

Sau báo cáo của Ricci, có ít nhất 16 nghiên cứu khác sử dụng RIFLE, trong đó, nghiên cứu lớn nhất được thực hiện trên 120 000 BN Hồi sức [13], [75]. Nhìn chung, các báo cáo đều có chung kết luận, mức độ RIFLE càng nặng, tử vong càng cao, thời gian nằm hồi sức và nằm viện càng kéo dài và sự phục hồi của thận càng thấp. Tuy vậy, cần lưu ý là chỉ có 2% trong tổng số 200 000 bệnh nhân được nghiên cứu tiến cứu [7], [39].

Hạn chế của tiêu chuẩn RIFLE

Thứ nhất, áp dụng tiêu chuẩn RIFLE cần biết trước mức creatinin nền, tuy nhiên, ở một lượng lớn BN không xác định được giá trị này. Đây là khó khăn lớn nhất trong áp dụng RIFLE. Trong NC Zappitelli và cs [154], tác giả áp dụng 5 phương pháp ước tính creatinin nền khác nhau, kết quả, các phương pháp tính khác nhau có ảnh hưởng lớn đến tỷ lệ mắc của AKI, dao động từ 12,2% đến 82,9% ở BN ICU; ở nhóm ngoài ICU, tỷ lệ AKI dao động từ 4,6-43,1%. Hơn nữa, so với các BN đã biết mức creatinin nền thực, cách ước lượng creatinin nền cho kết quả khác biệt từ 0-67% so với giá trị thực [154].

Thứ hai, có nhiều hạn chế trong sử dụng creatinin đánh giá chức năng thận, như ảnh hưởng của phép đo theo phương pháp Jaffe, bài tiết creatinin của ống thận, ảnh hưởng của một số thuốc điều trị hoặc độ chính xác của thu thập nước tiểu 24h ... (như đã trình bày trong phần 1.1.2).

Thứ ba, nguyên nhân của AKI và điều trị thay thế thận không được đề cập trong RIFLE, do vậy, giá trị của tiêu chuẩn có thể không cao ở các BN phải thẩm phân máu.

Thứ tư, theo một số NC, một sự thay đổi nhỏ của creatinin máu, ví dụ tăng tuyệt đối 0,3mg/dl cũng có mối liên quan đến kết cục lâm sàng xấu [31].

Do vậy, ngưỡng chẩn đoán của creatinin ($\geq 1,5$ lần giá trị nền) trong RIFLE có thể là quá cao để nghi nhận các thay đổi nhỏ của creatinin.

1.2.3. Tiêu chuẩn AKIN

Năm 2007, Mạng lưới tổn thương thận cấp (Acute Kidney Injury Network - AKIN) đề xuất tiêu chuẩn AKIN [112], là phiên bản mới hơn của RIFLE, có sửa đổi để khắc phục một số hạn chế của tiêu chuẩn trước:

Bảng 1.2. Tiêu chuẩn AKIN

Tổn thương thận cấp được xác định khi:		
1. Tăng Creatinin máu $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/L) hoặc tăng $\geq 1,5$ lần trong 48 giờ; hoặc		
2. Lượng bài niệu $< 0,5$ ml/kg/giờ trong 6 giờ		
Phân chia giai đoạn		
Giai đoạn	Creatinin máu	Lượng nước tiểu
I	Creatinin tăng $\geq 1,5$ lần hoặc $\geq 0,3$ mg/dl	$< 0,5$ ml/kg/h x 6h
II	Creatinin tăng ≥ 2 lần	$< 0,5$ ml/kg/h x 12h
III	Creatinin tăng ≥ 3 lần hoặc ≥ 4 mg/dl với tốc độ tăng creatinin tối thiểu $\geq 0,5$ mg/dl	$< 0,5$ ml/kg/h x 24h, hoặc Vô niệu trong 12h
	Bệnh nhân phải thẩm phân máu	

1. Tiêu chuẩn AKIN dựa trên creatinin máu mà không sử dụng MLCT; giá trị creatinin nền không cần thiết trong phân loại.

2. Giai đoạn 1 tương đương với giai đoạn *nguy cơ* (R) trong RIFLE nhưng được bổ sung thêm tiêu chuẩn mức tăng creatinin tuyệt đối $\geq 26,5$ μ mol/L (0,3mg/dl), điều này có thể giúp chẩn đoán AKI sớm hơn so với RIFLE. Giai đoạn 2 và 3 tương đương với giai đoạn *tổn thương* (I) và *suy chức năng* (F); ngoài ra, giai đoạn 3 bao gồm tất cả các BN phải điều trị thay thế thận, bất kể việc bắt đầu điều trị nằm giai đoạn nào theo giá trị creatinin và lượng nước tiểu. Các kết cục lâm sàng của AKI (thận mất chức năng và bệnh thận giai đoạn cuối) bị loại khỏi tiêu chuẩn AKIN.

Các nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn AKIN

NC lớn nhất về tiêu chuẩn AKIN là một phân tích hồi cứu tại Australia và New Zealand [12], so sánh tỷ lệ AKI theo RIFLE và AKIN ở BN trong ngày đầu tiên vào ICU. Kết quả, các tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong gần tương đương giữa 2 tiêu chuẩn. Cụ thể, việc bổ sung tiêu chuẩn tăng 0,3mg/dl vào giai đoạn 1 của AKIN so với giai đoạn R của RIFLE chỉ thể hiện khác biệt trên 1% BN. NC kết luận “so với RIFLE, AKIN không cải thiện đáng kể độ nhạy, độ đặc hiệu và khả năng dự báo AKI trong 24h đầu vào ICU” [12].

Nghiên cứu của Joannidis và cộng sự [81] lại cho thấy, bổ sung tiêu chuẩn tăng 0,3mg/dl trong chẩn đoán của AKIN giúp phát hiện thêm 9% ca không được chẩn đoán bằng RIFLE. Tuy vậy, dùng AKIN lại bỏ qua 27% ca xác định bằng RIFLE, trong đó gần 50% ở giai đoạn 2 hoặc 3.

Một nghiên cứu hồi cứu khác của Joannidis và cộng sự xem xét trong thời gian 72h đầu sau khi vào ICU, kết quả tỷ lệ mắc AKI theo RIFLE cao hơn so với AKIN [80]. Tỷ lệ tử vong tăng theo bậc thang từ giai đoạn nguy có đến suy chức năng (theo RIFLE) (lần lượt là 29,6%, 32,4% và 42,2%), ngược lại tỷ lệ này là 34,7%, 29,2% và 40,6% theo các giai đoạn 1, 2 và 3 của AKIN. Trong nghiên cứu của Lopes J.A. và cộng sự, các tác giả kết luận, AKIN không cải thiện hơn khả năng dự báo tử vong tại viện ở bệnh nhân hồi sức nặng so với tiêu chuẩn RIFLE [101].

1.2.4. Tiêu chuẩn KDIGO

Tiêu chuẩn mới nhất gần đây được Tổ chức nâng cao chất lượng toàn cầu về bệnh lý thận (Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO) đưa ra với một số thay đổi trong chẩn đoán và phân chia giai đoạn của AKI [88]. Tiêu chuẩn KDIGO là sự kết hợp của 2 tiêu chuẩn RIFLE và AKIN, đưa cả 2 chỉ tiêu creatinin máu tăng trong 48 giờ và creatinin máu tăng $\geq 1,5$ lần giá trị nền trong vòng 7 ngày vào chẩn đoán. Ngoài ra, phân chia giai đoạn gần

tương tự như của tiêu chuẩn AKIN, có bổ sung thêm tiêu chuẩn BN < 18 tuổi có MLCT ước tính < 15ml/ph/1,72m² vào giai đoạn III. Với những thay đổi trên, tiêu chuẩn KDIGO hạn chế được một số nhược điểm, đồng thời kết hợp các ưu điểm của các tiêu chuẩn chẩn đoán trước; điều này giúp thuận lợi hơn trong áp dụng lâm sàng cũng như NC.

Bảng 1.3. Tiêu chuẩn KDIGO

Chẩn đoán tổn thương thận cấp được xác định khi:		
1. Tăng Creatinin máu $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/L) hoặc tăng $\geq 1,5$ lần trong 48 giờ; hoặc		
2. Tăng creatinin máu $\geq 1,5$ lần giá trị nền trong vòng 7 ngày, hoặc		
3. Lượng bài niệu < 0.5ml/kg/giờ trong 6 giờ		
Giai đoạn	Creatinin máu	Lượng nước tiểu
I	Creatinin tăng $\geq 1,5$ lần hoặc $\geq 0,3$ mg/dl	< 0,5ml/kg/h x 6h
II	Creatinin tăng ≥ 2 lần	< 0,5ml/kg/h x 12h
III	Creatinin máu tăng ≥ 3 lần, hoặc ≥ 4 mg/dl (353,6 μ mol/L), hoặc BN phải thẩm phân máu, hoặc BN < 18 tuổi có giảm eGFR < 15ml/ph/1,73m ²	< 0,5ml/kg/h x 24h, hoặc Vô niệu trong 12h

Các nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn KDIGO

Nghiên cứu của Luo và cs 2014 [102], trên 3107 BN vào ICU, kết quả KDIGO có độ nhạy chẩn đoán AKI cao hơn so với RIFLE và AKIN (lần lượt là 51% so với 46,9% và 38,4%). Tương tự trong NC của Zeng và cs trên 31.970 BN nằm viện [155], AKI chẩn đoán theo KDIGO có tần suất cao nhất (18,3%), sau đó đến AKIN (16,6%) và RIFLE (16,1%). Trong NC của Fujji và cs tại Nhật Bản [63] trên 49.518 BN nằm viện, kết quả 11,6% AKI được chẩn đoán theo KDIGO, 11,0% theo RIFLE và chỉ 4,8% theo AKIN. Ngoài ra, bên cạnh việc có độ nhạy chẩn đoán cao hơn, KDIGO còn có giá trị dự báo tử vong cao hơn so với RIFLE nhưng không khác biệt với AKIN [102].

1.3. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh tổn thương thận cấp sau mổ tim

1.3.1. Một số đặc điểm dịch tễ tổn thương thận cấp sau mổ tim

Tỷ lệ AKI sau phẫu thuật tim thay đổi nhiều giữa các NC, nguyên nhân là do việc áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán AKI khác nhau. NC của Colon và cs (1999) trên 2843 BN phẫu thuật tim có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể (THNCT), sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán AKI khi tăng creatinin $> 1\text{mg/dl}$ so với mức nền; kết quả tỷ lệ mắc sau mổ là 7,9%, tỷ lệ AKI phải thẩm phân máu là 0,7% [37]. Một số NC khác sử dụng tiêu chuẩn creatinin tăng 50% so với mức nền, kết quả tỷ lệ AKI khoảng 30% [32]. Chertow và cs (1998) NC trên 42 773 BN phẫu thuật tim tại Mỹ, tỷ lệ AKI phải lọc máu là 1,1%, trong số này 63,7% tử vong so với 4,3% ở nhóm không có AKI sau mổ [32].

Từ 2004, các NC về AKI chủ yếu sử dụng 2 tiêu chuẩn chẩn đoán là RIFLE và AKIN; tỷ lệ mắc AKI sau phẫu thuật tim dao động từ 8,9-39% [26], [41], [53], [54], [86], [127] tùy theo loại phẫu thuật. Bắc cầu chủ vành đơn độc có tỷ lệ AKI thấp nhất, tiếp theo là phẫu thuật van và phẫu thuật kết hợp bắc cầu vành và van [67]. Tỷ lệ phải điều trị thay thế thận khoảng 1-5% trong tổng số AKI sau phẫu thuật [37].

AKI cũng được chứng minh là yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong sau phẫu thuật tim [86], [96]. Tỷ lệ tử vong tại viện hoặc trong 30 ngày đầu dao động từ 3,8-54,4% ở các BN AKI sau phẫu thuật tim, tỷ lệ này tăng theo mức độ nặng của tổn thương thận. Cao nhất ở nhóm phải điều trị thay thế thận, tử vong tại viện có thể lên đến 50-60% [53]. Tỷ lệ sống lâu dài cũng liên quan sự xuất hiện và thời gian kéo dài của AKI sau mổ. Theo Lok và cs, các BN có suy thận sau phẫu thuật tim, nguy cơ tương đối (RR) của tử vong thời điểm sau 1 năm là 4,6 so với BN không suy thận sau mổ [99].

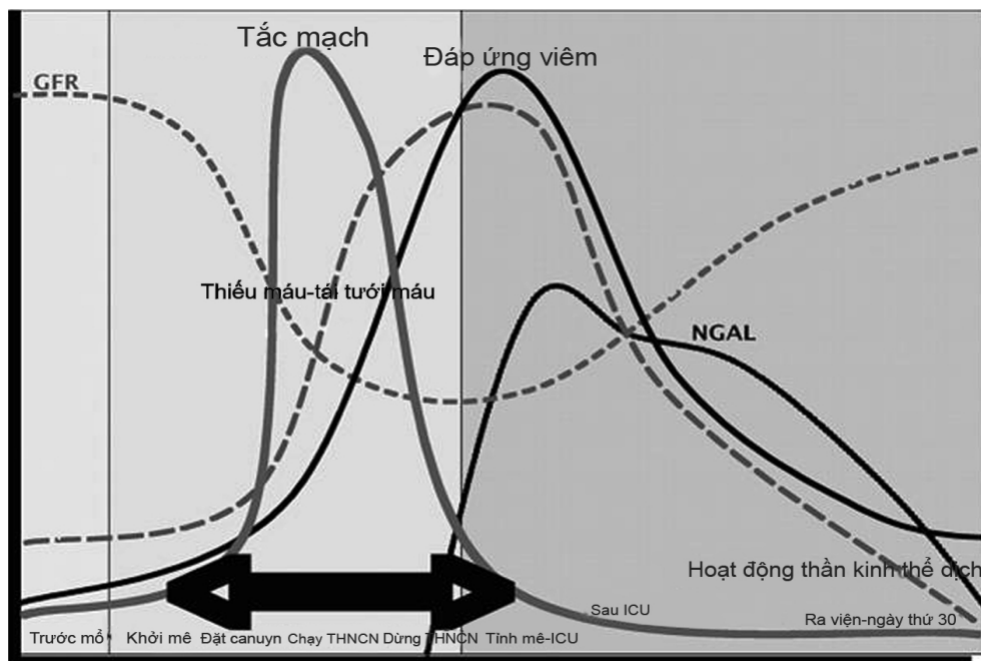
Tại Việt Nam, hiện có rất ít các nghiên cứu về tổn thương thận cấp sau phẫu thuật tim. NC của Nguyễn Quốc Kính (2002) trên 103 BN phẫu thuật

tim dưới THNCT, kết quả tỷ lệ BN có rối loạn chức năng thận sau mổ là 47,57% [3]. Đến nay, chưa có NC trong nước nào sử dụng các tiêu chuẩn AKIN, RIFLE hay KDIGO ở BN phẫu thuật tim.

1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Cơ chế bệnh sinh của tổn thương thận cấp trong phẫu thuật tim bao gồm 6 yếu tố sau [17]:

1. Các độc chất nội sinh và ngoại sinh
2. Các yếu tố chuyển hóa
3. Thiếu máu - tái tưới máu
4. Hoạt động thần kinh thể dịch
5. Đáp ứng viêm
6. Stress oxy hóa



Biểu đồ 1.1. Các cơ chế chính gây tổn thương thận trong phẫu thuật tim

(Nguồn: Bellomo và cs, *The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI)* [17])

1.3.2.1. Giai đoạn 1: trước mổ

Các độc chất

Trong giai đoạn trước mổ, một số các chất có thể gây suy thận như kháng sinh nhóm beta-lactam và/hoặc aminoglycoside và/hoặc amphotericin được sử dụng điều trị các nhiễm khuẩn như viêm màng ngoài tim. Các nhóm thuốc khác như nhóm chống viêm non-steroid (NSAIDs) hoặc ức chế men chuyển cũng có thể gây tổn thương thận. Tuy nhiên, thường gặp nhất trước mổ là tổn thương thận do sử dụng cản quang, liên quan đến chụp và can thiệp động mạch vành trước mổ [109].

Các yếu tố chuyển hóa

Đái tháo đường là một trong các bệnh lý kết hợp hay gặp nhất ở BN phẫu thuật tim và là một yếu tố tiên lượng của suy thận sau mổ [48]. Béo phì (chỉ số khối cơ thể - BMI: 30-40) cũng có liên quan đến tăng tỷ lệ suy thận sau mổ, tuy nhiên không làm tăng tỷ lệ phải điều trị thẩm phân máu [148]. Một chỉ số đánh giá tình trạng dinh dưỡng khác là albumin máu cũng là yếu tố dự báo khả năng xuất hiện suy thận sau phẫu thuật [52].

Tổn thương thiếu máu - tái tưới máu (Ischemia reperfusion injury)

Nguyên nhân của thiếu máu thận trước mổ thường do 3 cơ chế chính: sốc tim, hạ huyết áp (HA) không do tim và nhồi máu động mạch thận.

Với *sốc tim*, cung lượng tim thấp là nguyên nhân gây giảm tưới máu thận.

Hạ huyết áp không do tim ở giai đoạn trước mổ do một trong 3 nguyên nhân: giảm thể tích máu, phản ứng dị ứng hoặc quá liều thuốc giãn mạch.

Nhồi máu động mạch thận là cơ chế thứ 3 gây thiếu máu thận trong giai đoạn trước mổ. Cục tắc có thể là huyết khối từ tim hoặc cục sùi bám trên các van tim hoặc các mảnh vữa xơ bám trên thành động mạch chủ. Các tắc mạch do mảng vữa xơ có thể xuất hiện khi thực hiện các can thiệp mạch [133].

Hoạt động thần kinh thể dịch

Giai đoạn trước mổ, hoạt động thần kinh thể dịch thể hiện rõ nhất BN suy tim mạn tính. Hội chứng cung lượng tim thấp dẫn đến tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm, hoạt hóa hệ renin-angiotensin-aldosterone và làm tăng nồng độ của các chất gây co mạch trong máu [110]. Tất cả các yếu tố trên sẽ dẫn đến co mạch hệ thống, giảm tưới máu thận và ứ muối, nước.

Đáp ứng viêm

Viêm là một yếu tố quan trọng ở các BN phẫu thuật tim, ví dụ trong trường hợp bệnh lý tim do vữa xơ (một phần trong bệnh lý viêm toàn thân), hoặc ở các BN nhiễm khuẩn (viêm màng trong tim...). Một số bằng chứng cho thấy các statin có khả năng làm giảm đáp ứng viêm và cải thiện chức năng nội mạc, qua đó có thể cải thiện chức năng thận. Dùng aspirin cũng có mối liên quan đến cải thiện chức năng thận sau phẫu thuật [66].

Stress oxy hóa

Stress oxy hóa là một yếu tố gây tổn thương cơ tim, điều này đã được chứng minh trong các NC thực nghiệm gây tổn thương thiếu máu cục bộ - tái tưới máu. Stress oxy hóa cũng có vai trò trong tổn thương thận, các nhóm thuốc như gentamycin, sắt có thể làm tăng sản xuất các gốc oxy tự do [16]. Bệnh thận do thuốc cản quang cũng có trung gian thông qua stress oxy hóa.

1.3.2.2. Giai đoạn 2: trong mổ

Các độc chất

Trong giai đoạn trong mổ, vấn đề về các độc chất ngoại sinh là các thuốc được sử dụng cũng được đặt ra, tuy nhiên ảnh hưởng của kháng sinh không lớn và không có vai trò của thuốc cản quang. Một số thuốc có tác dụng làm tăng đông cầm máu như aprotinin, caproic acid và tranexamic acid sử dụng sau THNCT có thể gây tổn thương thận, tuy nhiên bằng chứng còn hạn chế [106].

Các độc tố nội sinh: tan máu là hậu quả thường gặp trong mổ tim có sử dụng THNCT. Vỡ hồng cầu sản sinh ra một số độc tố, trong đó có hemoglobin tự do (PfHb – plasma free hemoglobin). Khi PfHb tăng cao sẽ gắn không hồi phục vào nitric oxide (NO) gây giảm NO, hậu quả là tăng sức cản thành mạch, tăng hình thành cục máu đông, lắng đọng fibrin và kích hoạt tiểu cầu. Ngoài ra, PfHb mang cấu trúc 2 globin thay vì 4 globin như bình thường nên có thể đi qua tiểu cầu thận, lắng đọng trong các ống thận và gây tổn thương ống thận [123].

Các yếu tố chuyển hóa

Tăng glucose máu trong mổ đã được chứng minh có liên quan đến tăng tỷ lệ AKI sau mổ [64]. Ngoài ra, THNCT có thể dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa; tuy nhiên chưa thấy liên quan giữa pH máu trong mổ và tổn thương thận.

Thiếu máu-tái tưới máu

Giai đoạn A: vào phòng mổ đến khi rạch da

Trong giai đoạn này, cơ chế chính của thiếu máu liên quan đến sự không ổn định của huyết động, tương tự như trình bày ở phần trên; ngoài ra có thêm các tác động khác như vận chuyển BN, ngừng truyền thuốc/dịch và dùng các thuốc mới, đặt đường truyền tĩnh mạch và catheter động mạch để theo dõi huyết động, và quan trọng nhất là gây mê và thông khí cơ học.

Giai đoạn B: Rạch da đến khi bắt đầu tuần hoàn ngoài cơ thể

Thêm các yếu tố tác động từ cuộc mổ bao gồm: gây mê ở mức độ sâu hơn, mất máu và tắc mạch. Khi thao tác vào động mạch chủ (ĐMC) và đặt các canuyn mạch máu, các mảng vữa xơ có thể bong ra và đi vào tuần hoàn chung. Các tác động của phẫu thuật vào thất trái cũng có thể gây bong các huyết khối ở các vùng ít vận động trong thất. Thao tác hoặc luồn canuyn vào nhĩ trái cũng có thể gây bong các cục huyết khối trong nhĩ.

Giai đoạn C: Chạy tuần hoàn ngoài cơ thể

Đây là giai đoạn có nguy cơ gây tổn thương thận cao nhất trong toàn bộ quá trình phẫu thuật tim. Trong quá trình chạy THNCT, hình thành một tình trạng huyết động đặc thù với các đặc điểm: giảm tưới máu tổ chức, hình thành cục máu đông/tắc mạch và bóc tách động mạch chủ và các động mạch đầu xa.

(1) Giảm tưới máu tổ chức

Tuần hoàn ngoài cơ thể gây ra nhiều biến động về huyết động do những thay đổi về áp lực bơm máu cũng như kiểu dòng. Thận lại là cơ quan rất dễ tổn thương khi có thiếu máu do có đặc điểm về tuần hoàn đặc thù. Tủy thận là vùng được tưới máu với nồng độ oxy thấp, do vậy khả năng dự trữ về chức năng thấp [17]. Giảm tưới máu thận ở mức độ bất kỳ cũng có thể dẫn đến tổn thương tế bào, vấn đề này có liên quan đến lưu lượng bơm máu và huyết áp.

Trong NC của Haase và cs, mức HA tuyệt đối không có mối liên quan đến AKI sau mổ; ngược lại mức giảm HA tương đối có vai trò quan trọng hơn, nhất là ở BN có thiếu máu nặng [71]. Kanji đề nghị lấy mức huyết áp trung bình (HATB) hiệu số (HATB trước mổ - trong mổ) $\geq 26\text{mmHg}$ là yếu tố nguy cơ độc lập của AKI sớm sau mổ tim ở các BN có nguy cơ cao [82].

Hạ thân nhiệt là biện pháp được áp dụng thường xuyên trong mổ tim, giúp bảo vệ các cơ quan trong điều kiện giảm tưới máu. Tuy nhiên, hạ thân nhiệt cũng liên quan đến tổn thương thận, trong đó một vấn đề cần quan tâm là làm ấm trở lại. Một NC trên 223 BN bắc cầu vành được hạ thân nhiệt xuống 32°C , sau đó được nâng ngẫu nhiên lên 34 hoặc 37°C . Kết quả là nhóm nâng nhiệt độ lên 37°C có tỷ lệ AKI cao hơn, điều này gợi ý việc làm ấm trở lại có nguy cơ tổn thương thận hơn là làm lạnh [22]. Kết luận này cũng được chứng minh trong thực nghiệm; trong quá trình khôi phục nhiệt độ, bề mặt vùng vỏ thận giảm tưới máu có thể gây tổn thương nephron trong khi nhu cầu chuyển hóa lại tăng lên do nhiệt độ tăng.

Ngoài các cơ chế gây thiếu máu thận ở trên, còn các cơ chế khác như hòa loãng máu và tổn thương hồng cầu. Trong THNCT, máu sẽ bị hòa loãng ở các mức độ khác nhau, hiệu quả là làm giảm độ nhớt, tăng lưu lượng máu vùng trong trường hợp có giảm tưới máu, đồng thời làm giảm nhu cầu truyền máu. Tuy nhiên, nếu mức độ hòa loãng máu lớn sẽ gây giảm cung cấp oxy cho thận hoặc tăng giải phóng các mediator viêm do thiếu máu và gây tổn thương thận. Theo Karkouti và cs, ở mức hòa loãng máu trung bình (hematocrit 21-25%), tỷ lệ suy thận phải lọc máu sau mổ là thấp nhất; nguy cơ sẽ tăng lên nếu mức hematocrit trong mổ thay đổi theo bất kỳ chiều nào ngoài khoảng trên [85].

Tổn thương hồng cầu do áp lực của bơm, từ các đầu hút máu trường mổ, ngoài việc tạo ra hemoglobin tự do còn có thể gây thiếu máu tổ chức. Hồng cầu không bị vỡ hoàn toàn nhưng có thể bị tổn thương và biến dạng, mất khả năng đàn hồi khi đi vào các vi mạch, giảm tiếp xúc với tế bào thành mạch. Điều này làm giảm lượng oxy cung cấp cho tế bào và thiếu máu mô [143].

(2) Hình thành các cục máu đông/tắc mạch

Dòng máu từ canuyn động mạch (ĐM) hoặc chính từ tim có thể đẩy các mảng vữa xơ/cục huyết khối đi các vị trí khác nhau, trong đó có thận. Ngoài ra, khí có thể lọt vào tim trái thông qua các đường rạch ở tim trái hoặc qua canuyn vào nhĩ trái, tĩnh mạch phổi hoặc thất trái. Nếu không được đuổi hết, khí sẽ bị đẩy đến tuần hoàn ngoại vi, trong đó có ĐM não, mạc treo và thận.

(3) Bóc tách ĐMC

Bóc tách ĐMC là cơ chế thứ 3 gây thiếu máu thận. Trong trường hợp có vữa xơ nặng ĐMC, có thể thực hiện phẫu thuật mà không kẹp ĐMC bằng cách sử dụng lưu lượng THNCT thấp và hạ thân nhiệt sâu hoặc dùng tuần hoàn.

Giai đoạn D: cai tuần hoàn ngoài cơ thể

Chuyển từ THNCT sang tuần hoàn hoàn toàn của BN có thể dẫn đến các rối loạn huyết động nặng. Khi cai và ngừng THNCT, phải bù đủ khối lượng

tuần hoàn và sử dụng đủ nhưng không quá mức các thuốc co mạch và thuốc tăng co bóp cơ tim. Nếu cần thiết, có thể sử dụng bóng đối xung ĐMC (intra-aortic balloon pump - IABP) hoặc các thiết bị hỗ trợ tuần hoàn khác nhằm tránh tình trạng giảm tưới máu sau THNCT [20].

Giai đoạn E: dừng tuần hoàn ngoài cơ thể đến khi rời phòng mổ

Cơ chế chính của tổn thương thiếu máu ở thận trong giai đoạn này tương tự như các giai đoạn trước, ngoài ra có thêm các yếu tố:

i. liên quan đến sốc tim, bên cạnh các vấn đề của cơ tim còn có thêm các yếu tố từ phẫu thuật như phù nề, xoắn vặn hoặc tắc các cầu nối chủ vành, hoặc mất chức năng của van sửa hoặc thay thế.

ii. liên quan đến hạ huyết áp không do tim, thường có giãn mạch ở các mức độ khác nhau. Lượng heparin tồn dư được trung hòa bằng protamine, trong một số trường hợp có thể có phản ứng với protamine gây giãn mạch nặng và giảm cung lượng tim. Ngoài ra, chảy máu nhiều sau mổ cũng gây rối loạn huyết động, ảnh hưởng đến tưới máu thận.

Các yếu tố thần kinh thể dịch

Các hormon như adrenalin, noradrenalin và vasopressin tăng liên tục trong suốt quá trình chạy máy và đạt đỉnh sau khi kết thúc THNCT. Hoạt động của renin tăng lên từ từ và giảm dần khi cai máy, yếu tố lợi niệu nhĩ đạt đỉnh khi dừng THNCT (khi tim hoạt động trở lại). Thyroxin giảm do hòa loãng máu trong giai đoạn đầu, phục hồi ở giai đoạn kết thúc chạy máy, ngược lại prolactin tăng lên trong quá trình THNCT và giảm khi cai máy. Tổng hợp các tác động của các thay đổi trên gây giảm dòng máu thận và giảm MLCT.

Đáp ứng viêm

Đáp ứng viêm là một trong các nguyên nhân chính gây tổn thương tạng trong sử dụng THNCT. Cơ chế hình thành đáp ứng viêm là do sự tương tác của máu với các bề mặt nhân tạo và tăng các nội độc tố trong máu, dẫn đến một chuỗi các phản

ứng, giải phóng nhiều các mediator viêm, trong đó có các nội tiết tố. Hậu quả là hoạt hóa đồng thời nhiều hệ thống như hệ đông máu, bổ thể, tiêu fibrin, bạch cầu, tiểu cầu và các tế bào nội mạc..., dẫn đến hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (systemic inflammatory response syndrome - SIRS). SIRS có thể gây tổn thương nhiều cơ quan khác nhau, trong đó hay gặp nhất là phổi và thận. Thời gian THNCT càng dài, càng tăng đáp ứng viêm và tăng nguy cơ tổn thương tạng [95].

Truyền máu cũng là một nguyên nhân của SIRS, máu trữ (> 14 ngày) sẽ giảm khả năng biến hình, giảm tổng hợp NO, tăng bám dính nội mạc, tăng giải phóng tiền chất của các yếu tố đông máu, giải phóng hemoglobin và sắt tự do, làm tăng các phân tử tiền viêm. Hậu quả làm giảm vận chuyển oxy, kích hoạt đáp ứng viêm, tăng stress oxy hóa và hoạt hóa các con đường đông máu [86], dẫn đến tổn thương cơ quan và tổn thương thận. Trong một NC trên 920 BN phẫu thuật tim có THNCT, lượng hemoglobin >80g/L và lượng hồng cầu khối được truyền là các yếu tố nguy cơ độc lập của AKI [71].

1.3.2.3. Giai đoạn 3: sau mổ

Các độc chất ngoại sinh và nội sinh

Các vấn đề liên quan đến thuốc tiếp tục xảy ra tương tự như giai đoạn trước mổ. Ngoài ra, có thể xuất hiện biến chứng tiêu cơ vân sau phẫu thuật; khi đó myoglobin đóng vai trò là yếu tố gây độc nội sinh gây tổn thương thận.

Các yếu tố chuyển hóa

Kiểm soát tốt đường máu sau phẫu thuật đã được chứng minh giảm được tỷ lệ suy thận và chỉ định phải điều trị thay thế thận (thẩm phân máu hoặc điều trị thay thế thận liên tục - CRRT) [141].

Thiếu máu –tái tưới máu

Giai đoạn A: tại ICU

Các cơ chế chính gây tổn thương thận trong giai đoạn này là sốc tim và hạ huyết áp không do tim. Bên cạnh các nguyên nhân gây sốc tim như trên, có

thể gặp trong gian đoạn này ép tim cấp do tràn máu màng ngoài tim .

Giai đoạn B: điều trị ổn định sau ICU

Hoạt động thần kinh thể dịch

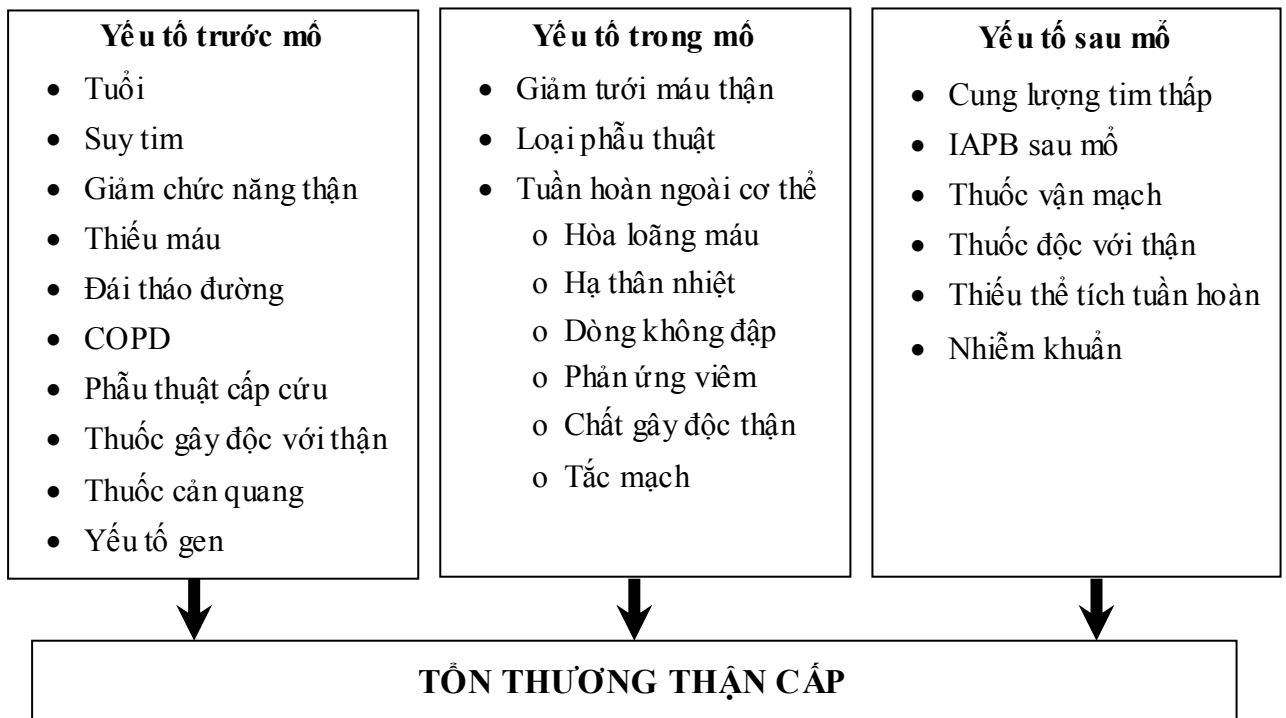
Sau mổ, hoạt động về thần kinh thể dịch có nhiều điểm tương đồng với một tình trạng suy tim cấp. Bệnh nhân thường trong tình trạng quá tải dịch, nhiều trường hợp phải dùng lợi tiểu liều cao trong vòng 48 giờ đầu.

Đáp ứng viêm

Các chất trung gian hóa học của viêm tăng cao sau phẫu thuật và thường cao hơn ở các BN có mức nền cao trước đó [104]. Nhiễm khuẩn sau mổ là một tình trạng viêm hệ thống nặng và có mối liên quan rõ đến AKI tại ICU.

1.4. Các yếu tố nguy cơ và các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp sau mổ tim mở

1.4.1. Các yếu tố nguy cơ tổn thương thận cấp



Hình 1.1. Các yếu tố nguy cơ của AKI trong phẫu thuật tim

(Nguồn: Mariscalco, *Acute Kidney Injury: A Relevant Complication After Cardiac Surgery* [107])

Loại phẫu thuật, giới, suy tim, dùng bóng đối xung nội ĐMC (IABP) trước mổ, thiếu máu, đái tháo đường, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), phẫu thuật cấp cứu, các thuốc dùng trước mổ, truyền máu và chức năng thận của thận là các yếu tố nguy cơ được chứng minh trong nhiều NC [128]. Trong đó, chức năng thận trước mổ là yếu tố có giá trị dự báo cao đối với AKI sau phẫu thuật [25], [31], [120], [138]. BN có mức creatinin nền từ 2mg/dl đến 4mg/dl là có nguy cơ của AKI, tỷ lệ phải thẩm phân máu lên đến 10-20%; nếu mức creatinin nền > 4mg/dl, tỷ lệ này lên đến khoảng 30% các trường hợp [26], [86].

Thiếu máu trước mổ làm giảm sự vận chuyển oxy đến thận, trầm trọng thêm tình trạng chuyển hóa thiếu oxy, dẫn đến tổn thương vùng tủy thận – nơi áp lực oxy riêng phần bình thường ở mức rất thấp [42]. Các thuốc gây độc với thận hoặc các thuốc cản quang cũng có thể dẫn đến AKI [15]. Dùng các thuốc ức chế men chuyển trước mổ cũng có thể có liên quan đến xuất hiện AKI sau mổ, tuy nhiên vấn đề này còn nhiều tranh cãi [15]. Tình trạng phải mổ cấp cứu, có suy tim ứ huyết hoặc có dùng IABP cũng là các yếu tố dự báo AKI vì các nguyên nhân này gây giảm tưới máu thận [8]. Ngoài ra, yếu tố gen liên quan đến tổn thương thận trên mỗi cá thể cũng được đề cập [122].

Các yếu tố nguy cơ trong mổ của AKI thường gặp là sử dụng IABP trong mổ, phải dùng tuần hoàn và hạ thân nhiệt sâu, hội chứng cung lượng tim thấp, lượng nước tiểu trong mổ thấp, phải dùng vận mạch trước khi chạy THNCT và lượng máu phải truyền trong phẫu thuật...[23]. Tuy vậy, với BN phẫu thuật tim, các yếu tố nguy cơ chính của AKI đều có liên quan đến sử dụng THNCT [22], [128], [136]. Mọi thay đổi về áp lực tưới máu và lưu lượng bơm đều có thể ảnh hưởng đến vận chuyển oxy cho các cơ quan và có thể dẫn đến giảm tưới máu, gây tổn thương thận [59].

Thời gian chạy THNCT kéo dài và thời gian kẹp ĐMC kéo dài là các yếu tố được xác định trong nhiều NC [59], [139]. Tuy nhiên, do sự không đồng nhất về BN NC nên chưa xác định được ngưỡng thời gian thống nhất liên

quan đến AKI; một số NC lấy ngưỡng của chạy THNCT từ 100-120 phút, vượt qua khoảng thời gian này nguy cơ AKI sẽ tăng cao [37], [105]. Với các loại phẫu thuật van tim hoặc các phẫu thuật kết hợp (van + bắc cầu chủ vành...), nguy cơ tổn thương thận sau mổ tăng gấp 2-3 lần, nguyên nhân chính là do thời gian chạy THNCT kéo dài, qua đó làm tăng đáp ứng viêm, rối loạn huyết động và tắc mạch [136].

Một trong các vấn đề còn tranh luận nhiều là so sánh giữa bắc cầu vành tim đập với có sử dụng THNCT. Với phẫu thuật tim đập, các yếu tố liên quan đến THNCT bị loại bỏ, tuy nhiên BN có nguy cơ rối loạn huyết động cao hơn do nhiều các tác động vào thất khi thao tác trên ĐM vành, nhưng nhìn chung hiệu quả trội hơn phẫu thuật có sử dụng THNCT [61], [51].

Ở giai đoạn sau mổ, cung lượng tim thấp, thiếu khối lượng tuần hoàn, truyền máu lớn, phải phẫu thuật mở lại xương ức, sử dụng bóng đối xung hoặc dùng các thuốc vận mạch gây co mạch thận đều dẫn đến giảm dòng máu đến thận và gây tổn thương thận. BN sau mổ có nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn, nguy cơ tổn thương thận cũng tăng lên rất cao [32].

Tóm lại, có nhiều yếu tố nguy cơ của AKI ở BN phẫu thuật tim, bao gồm cả các yếu tố trước, trong và sau mổ. Vai trò của các yếu tố này đã được chứng minh trong nhiều NC trên thế giới. Tại Việt Nam, chỉ có một số ít NC liên quan đến vấn đề này. Trong NC của Nguyễn Quốc Kính 2002 [3], sử dụng tiêu chuẩn rối loạn chức năng thận khi độ thanh thải creatinin < 60ml/phút, các yếu tố nguy cơ của rối loạn chức năng thận sau mổ tim bao gồm thời gian chạy THNCT > 120 phút, thời gian kẹp ĐMC > 60 phút, có rối loạn chức năng thận trước mổ, sốc tim, tụt huyết áp kéo dài trên 2 giờ, giảm thể tích tuần hoàn, phân suất tổng máu thất trái < 60%, áp lực động mạch phổi trung bình ≥ 25 mmHg... Chưa có NC về các yếu tố nguy cơ của AKI sau mổ tim áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán RIFLE và AKIN.

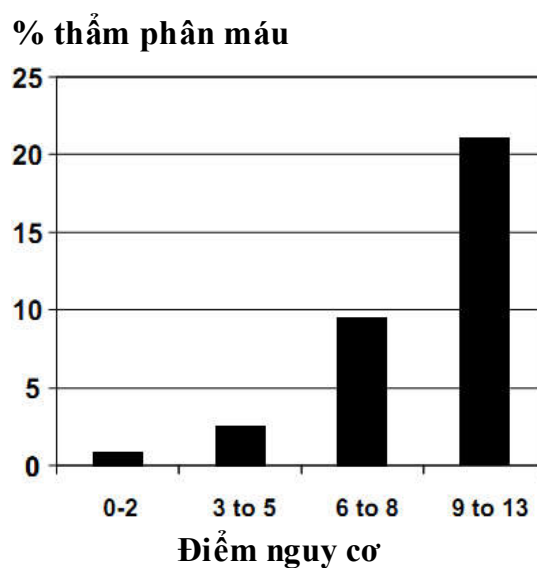
1.4.2. Các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp

1.4.2.1. Thang điểm Cleveland Clinic

Năm 2005, Thakar và cs đưa ra thang điểm dựa trên một NC ở BN phẫu thuật tim tại Cleveland Clinic [138]. Mục tiêu là xác định AKI cần thẩm phân máu sau mổ. Chỉ định thẩm phân máu gồm tăng ure máu, quá tải dịch, rối loạn các chỉ số sinh hóa và dựa vào căn cứ lâm sàng. Tổng số 31677 BN được phân tích, 1,7% có AKI phải thẩm phân máu. 13 yếu tố nguy cơ được lựa chọn, bao gồm các yếu tố trước mổ và trong mổ để xây dựng thang điểm Cleveland Clinic.

Bảng 1.4. Thang điểm Cleveland Clinic

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Nữ giới	1
Suy tim ứ huyết	1
Phân số tổng máu thất trái < 35%	1
Có dùng IABP trước mổ	2
COPD	1
Đái tháo đường cần dùng insulin	1
Tiền sử có phẫu thuật tim	1
Phẫu thuật cấp cứu	2
Phẫu thuật van đơn thuần	1
Phẫu thuật van + bắc cầu vành	2
Các phẫu thuật tim khác	2
Creatinin trước mổ từ 1,2-2,1mg/dl	2
Creatinin trước mổ từ > 2,1mg/dl	5
Tổng điểm: min 0; max: 17	



(Nguồn: Thakar và cs, *A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery* [138])

Thang điểm chia 4 khoảng nguy cơ (0-2; 3-5; 6-8; 9-13 điểm) với tần suất AKI phải thẩm phân máu lần lượt là 0,4%; 1,8%; 7,8% và 21,5% [138]. So sánh với các thang điểm trước, thang điểm Cleveland Clinic có lượng BN lớn và đa dạng hơn, tỷ lệ nữ giới cao hơn và bao gồm cả các BN có suy chức năng thận nặng hơn trước mổ.

Các NC áp dụng thang điểm Cleveland Clinic: Trong NC của Di Bella và cs (2007) trên 1642 BN mổ tim, giá trị dự báo của thang điểm Cleveland Clinic ở mức cao với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,82 ($p < 0,001$) [47]. Trong NC của Englberger và cs năm 2010 trên 12.096 BN mổ tim tại Mayo Clinic, khả năng dự báo AKI cần lọc máu rất cao với AUC là 0,86 (95% CI; 0,84-0,88), cao hơn rõ rệt so với các thang điểm khác là STS (AUC 0,81; 95% CI 0,78-0,86) và SRI (AUC 0,79; 95% CI 0,77-0,82) [55]. Tương tự trong NC khác của Candeha-Toha và cs, Cleveland có AUC (95%CI) là 0,86 (0,81 – 0,9) so với 0,82 (0,76 – 0,87) của thang điểm SRI [28].

Về đánh giá khả năng dự báo AKI ở mức độ nhẹ hơn, kết quả đạt được cũng ở mức khá tốt. Trong NC của Englberger và cs, khả năng dự báo AKI mức độ nặng cũng khá cao, với AUC = 0,81 [55]. NC của Kiers và cs, cho kết quả Cleveland Clinic có AUC cao nhất trong số các thang điểm được so sánh, tuy nhiên AUC cho AKI không lọc máu thấp hơn AUC cho AKI cần lọc máu (0,75; 95% CI 0,73–0,78 so với 0,93; 95% CI 0,91–0,94) [89].

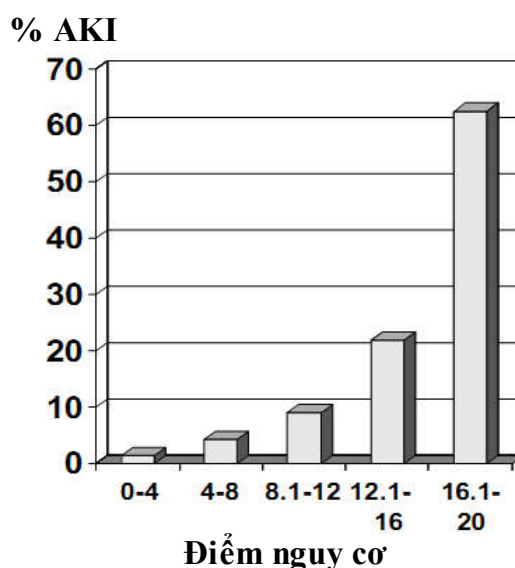
1.4.2.2. Thang điểm AKICS

Năm 2007, Palomba và cs đưa ra thang điểm AKICS (Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery), được xây dựng trên một NC trên 603 ca phẫu thuật cầu vành và/hoặc van có chuẩn bị [120]. Tiêu chuẩn AKI là tăng creatinin máu > 2mg/dl ở BN có mức creatinin nền < 1,5mg/dl. Với các BN có mức creatinin nền từ 1,5-3mg/dl, tiêu chuẩn AKI là creatinin máu tăng trên 50% so với mức nền. Tỷ lệ AKI trong NC là 11%, trong đó 18% phải thẩm phân máu.

Khác với thang điểm Cleveland Clinic, thang điểm AKICS nhằm mục tiêu đánh giá nguy cơ AKI sau mổ mà không đánh giá nguy cơ phải thẩm phân máu, đồng thời bao gồm các yếu tố trước, trong và sau mổ như thời gian chạy THNCT, áp lực tĩnh mạch trung ương (CVP) sau mổ. Thang điểm chia thành 5 khoảng 0–4; 4.1–8; 8.1–12; 12.1–16 và 16.1–20 điểm với nguy cơ AKI tương ứng là 1.5; 4.3; 9.1; 21.8 và 62.5%.

Bảng 1.5. Thang điểm AKICS

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Yếu tố trước mổ	
Suy tim, NYHA > 2	3.2
Creatinin trước mổ > 1,2mg/dl	3.1
Glucose máu trước mổ > 140mg/dl	1.7
Tuổi > 65	2.3
Yếu tố trong và sau mổ	
Phẫu thuật tim kết hợp	3.7
Thời gian chạy THNCT > 120 phút	1.8
Cung lượng tim thấp	2.5
CVP >14cmH ₂ O	1,7
Tổng điểm: min 0; max: 20	



(Nguồn: Palomba và cs, *Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score* [120])

Một số NC sử dụng thang điểm AKICS: Trong NC của Paloma và cs, khả năng dự báo AKI ở mức tốt với AUC 0,84 (95%CI 0,78-0,89) [120]. Tuy nhiên, kết quả của nghiên cứu khác lại ở mức thấp hơn. NC của Jiang và cs năm 2017 trên nhóm phẫu thuật bắc cầu vành, van tim và kết hợp cho thấy, AUC của AKI sau mổ chỉ ở mức 0,61, đồng thời tỷ lệ AKI dự báo bởi AKICS thấp hơn đáng kể so với tỷ lệ thực (14% so với 37,4%) [79].

1.4.2.3. Thang điểm ACEF

Thang điểm ACEF (Age, Creatinin, and Ejection Fraction) được đưa ra năm 2009 từ NC của Ranucci và cs trên 8648 BN phẫu thuật tim tại Bệnh viện San Donato. Khác với các thang điểm trên, thang điểm này chỉ sử dụng 3 biến số là tuổi, creatinin máu và phân suất tổng máu thất trái (EF) [125], do vậy thuận tiện hơn trong sử dụng. Công thức tính điểm như sau :

$$\text{ACEF} = \text{Tuổi (năm)} / \text{EF (\%)} + 1 \text{ (nếu creatinin máu} > 2\text{mg/dl hay } 177\text{mmol/L)}$$

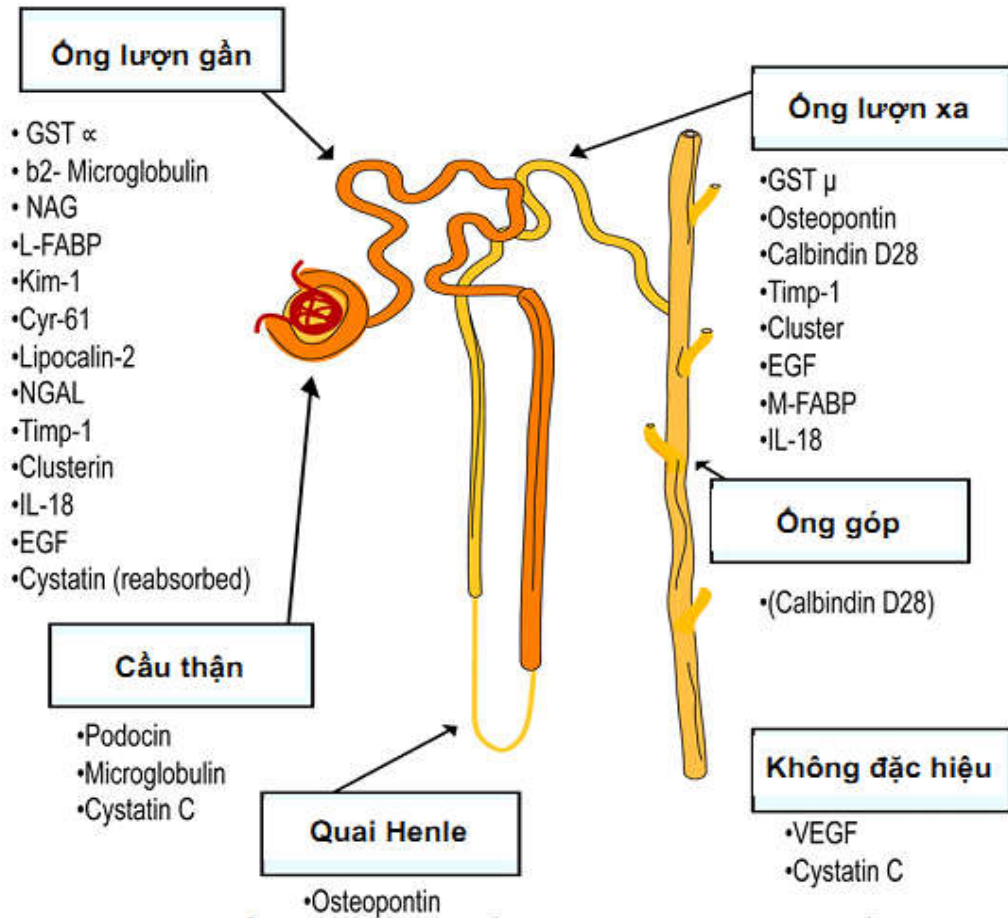
Thang điểm ACEF được xây dựng để dự báo nguy cơ tử vong ở các BN có can thiệp và phẫu thuật tim mạch. Với tiêu chí này, trong một NC so sánh với các tiêu chuẩn như Cleveland Clinic, Logistic Euroscore, Additive Euroscore, Northern New England, ACEF có giá trị dự báo cao với AUC lần lượt là 0,808 và 0,826 đối với lần lượt nhóm phẫu thuật tim nói chung và nhóm phẫu thuật cầu vồng nói riêng, tương đương với thang điểm Cleveland Clinic (0,812 và 0,806) và cao hơn các thang điểm còn lại [125]. Đối với khả năng dự báo AKI sau phẫu thuật tim, ACEF có giá trị dự báo cao AKI chung cao hơn so với các thang điểm STS, Euroscore I và Euroscore II (AUC = 0,781 so với lần lượt 0,765; 0,697 và 0,738), tuy nhiên dự báo AKI mức độ nặng (giai đoạn III), ACEF thấp hơn STS (0,838 so với 0,892) [30].

Tóm lại, các thang điểm dự báo AKI giúp phân loại BN có nguy cơ cao, qua đó đưa ra các quyết định lâm sàng, chuẩn bị cho các tình huống có thể xảy ra và điều trị dự phòng trước mổ. Tại Việt Nam, chưa có NC nào liên quan đến các thang điểm dự báo AKI sau mổ tim.

1.5. Các marker sinh học chẩn đoán tổn thương thận cấp

Đến nay, creatinin máu vẫn là tiêu chuẩn chính trong chẩn đoán AKI; tuy nhiên marker sinh học này cũng cho thấy nhiều hạn chế, trong đó có vấn đề chẩn đoán AKI chậm hơn so với các diễn biến sinh lý bệnh, dẫn đến chậm áp

dụng các biện pháp dự phòng và điều trị. Vấn đề cấp thiết đặt ra hiện nay là cần tìm ra những marker sinh học giúp chẩn đoán sớm AKI, phân biệt nguyên nhân và tiên lượng tiến triển của bệnh. Những năm gần đây, đã có trên 20 loại marker được NC. Kết quả ban đầu cho thấy một số chất có vai trò trong chẩn đoán sớm và tiên lượng AKI như cystatin C, Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), interleukin-18, KIM-1, L-FABP...



Hình 1.2. Bản đồ các marker chẩn đoán AKI theo vị trí tổn thương
(Nguồn: Christians và cs, *Biomarker of kidney disease* (2011) [34])

1.5.1. Cystatin C

Cystatin C là một chuỗi polypeptides gồm 120 acid amin, là chất ức chế nội sinh đối với các men cystein proteinase, được sản xuất bởi tất cả các tế bào có nhân và bài xuất vào máu với một nồng độ hằng định. Ưu điểm nổi bật của cystatin C là nồng độ trong huyết tương không phụ thuộc vào tuổi, giới, trọng lượng và lượng nước trong cơ thể, đồng thời không bị ảnh hưởng

bởi các yếu tố viêm hay nhiễm khuẩn [129]. Cystatin C có nồng độ tương đối cao trong các dịch cơ thể, có trọng lượng phân tử thấp (13,3kDa), mang điện tích dương và hầu như không gắn vào các protein huyết tương nên có thể được lọc toàn vẹn qua màng lọc cầu thận vào nước tiểu đầu, sau đó được tái hấp thu hoàn toàn và chuyển hóa bởi các tế bào ống lượn gần mà không quay trở lại tuần hoàn chung, đồng thời có tốc độ sản xuất hằng định, do vậy cystatin C máu có thể được sử dụng để đánh giá chức năng lọc của cầu thận. Ngoài ra, các điều kiện lưu trữ thông thường, chu trình đông lạnh/rã đông, sự tồn tại của các tạp chất khác không gây ảnh hưởng đến xét nghiệm Cystatin C. Chỉ một số ít trường hợp dùng corticoids liều cao, suy tuyến giáp và có bệnh lý ác tính có thể ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C máu [91].

Với những đặc điểm sinh lý trên, cystatin C được coi là một marker sinh học nội sinh lý tưởng để đánh giá MLCT và tốt hơn so với creatinin máu, đồng thời cystatin C có thể phát hiện suy giảm chức năng thận sớm hơn so với xét nghiệm creatinin máu.

Trong một NC của Herget-Rosenthal và cs năm 2004 [73] trên 85 BN có nguy cơ AKI cao, sử dụng tiêu chuẩn RIFLE. Cystatin C máu tăng 50% sớm hơn so với tăng creatinin máu khoảng thời gian là 0,6 ngày. Đồng thời, đồng thời cystatin C máu cũng có giá trị phát hiện AKI cao thể hiện qua diện tích dưới đường cong ở thời điểm 2 ngày trước khi creatinin tăng đạt đến tiêu chuẩn của giai đoạn R (*Risk -nguy cơ*) của AKI. NC kết luận cystatin C cho phép phát hiện AKI sớm hơn 1-2 ngày so với creatinin. Trong NC của Villa và cs (2005) trên các BN nặng tại ICU so sánh creatinin máu, cystatin C máu và độ thanh thải creatinin, kết quả cystatin C tương quan tốt hơn với GFR so với creatinin và có giá trị chẩn đoán trội hơn [144]. Bass và cs NC sự biến đổi của cystatin C ở BN điều trị siêu lọc máu liên tục (CVVH), lượng cystatin C bị đào thải < 30% lượng sản xuất và không gây hiện tượng giảm quá nhanh nồng

độ trong máu. NC kết luận, CVVH không ảnh hưởng nhiều đến nồng độ của cystatin C và có thể sử dụng cystatin C để theo dõi chức năng thận ở BN thực hiện CVVH [10].

Với nhóm AKI sau phẫu thuật tim, cystatin C máu là marker sinh học có khả năng chẩn đoán sớm AKI, cũng như các hậu quả của bệnh sau phẫu thuật: nồng độ cystatin C tăng cao có ý nghĩa ở nhóm AKI so với nhóm không mắc AKI tại thời điểm 12h sau phẫu thuật với diện tích dưới đường cong là 0,81 - 0,9 [93], [153]. Trong một NC tiền cứu của Vandevoorde và cs (2006), so sánh giá trị chẩn đoán sớm AKI của NGAL và cystatin C máu ở 129 BN nhi sau phẫu thuật tim, kết quả cả cystatin C và NGAL đều tăng sớm ở thời điểm 12h sau phẫu thuật và đều là các yếu tố dự báo độc lập của AKI [142]. Ở BN người lớn, NC của Kiessling và cs (2014), xét nghiệm cystatin C máu ở các thời điểm trước mổ, trong mổ và sau mổ (24h), kết quả cystatin C sau mổ có giá trị chẩn đoán sớm AKI cao nhất ($AUC = 0,85$); giá trị của xét nghiệm trước và trong mổ ở mức thấp và trung bình [90]. Ở các BN phẫu thuật tim, cystatin C còn có vai trò tiên lượng các kết cục lâm sàng sau phẫu thuật. NC của Ledoux và cs (2007), MLCT trước mổ ước tính từ cystatin C máu có giá trị tiên lượng tử vong tại viện và tử vong sau 1 năm tốt hơn so với ước tính từ creatinin máu [97].

Vai trò của cystatin C còn được NC trên nhiều đối tượng BN khác. NC của Shlipak và cs (2005) ở người cao tuổi cho thấy, cystatin C có khả năng dự báo tốt hơn creatinin về nguy cơ tử vong và các biến cố tim mạch [134]. Ở BN nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên, theo NC của Jernberg và cs (2004), cystatin C có mối liên quan độc lập với tử vong sau nhồi máu nhưng không liên quan đến nguy cơ nhồi máu tái phát [77]. Liên quan của cystatin C với các kết cục lâm sàng ở BN AKI và các BN hồi sức nặng khác đang tiếp tục được NC.

Tại Việt Nam, chỉ có một số ít NC về cystatin C ở một số đối tượng BN khác nhau. NC của Nguyễn Thị Lê và cs năm 2011 trên 130 BN có bệnh lý

cầu thận, kết quả cystatin C huyết thanh có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn và giúp chẩn đoán suy giảm MLCT sớm hơn so với creatinin máu và độ thanh thải creatinin 24 giờ [4]. NC của Phạm Quốc Toàn và cs (2015) về mối liên quan giữa cystatin C huyết thanh với creatinin huyết thanh và MLCT ở BN đái tháo đường týp 2 có tổn thương thận, kết quả cystatin C có thể thay thế để đánh giá chức năng thận; ước lượng MLCT dựa vào cystatin C có thể phát hiện suy thận khi chưa phát hiện được bằng creatinin [5]. Chưa có NC nào trong nước về giá trị chẩn đoán của cystatin C ở BN phẫu thuật tim.

1.5.2. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)

NGAL là một protein có trọng lượng phân 25kD thuộc nhóm lipocalin, được bài tiết bởi các tế bào miễn dịch, tế bào gan và các tế bào ống thận. NGAL được lọc tự do qua cầu thận và được tái hấp thu bởi tế bào ống lượn gần, không bị phân hủy bởi các men phân hủy protein vì thế dễ dàng được phát hiện trong nước tiểu, do đó NGAL là marker của ống lượn gần. NGAL có thể tăng ở các tình trạng bệnh lý khác nhau: nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng nặng, bệnh hệ thống, nhưng tăng rất cao và sớm ở BN AKI.

Với nhóm AKI sau phẫu thuật tim có THNCT: nồng độ NGAL trong máu và nước tiểu ở nhóm AKI tăng cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa, tăng sớm hơn creatinin máu từ 1- 3 ngày. NGAL tăng cao đạt đỉnh tại thời điểm 2 - 6h sau phẫu thuật và kéo dài tới 48h sau phẫu thuật [68]. Giá trị chẩn đoán sớm AKI của NGAL thể hiện rõ nhất sau phẫu thuật tim ở BN nhi. Trong NC của Mishra và cs (2005) trên 71 BN nhi phẫu thuật tim, cả NGAL máu và NGAL niệu đều có giá trị chẩn đoán AKI sớm hơn creatinin máu, đặc biệt là NGAL niệu ở thời điểm 2 giờ sau mổ có diện tích dưới đường cong $AUC = 0,998$, độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 98% với giá trị cut-off 50 μ g/ml [113]. NC khác của Dent và cs (2007), NGAL máu ở thời điểm 2 giờ có mối tương quan chặt với sự thay đổi của creatinin, thời gian kéo dài của AKI, thời gian nằm viện và tử vong sau phẫu thuật tim [45].

Ở người lớn phẫu thuật tim, NGAL cũng cho thấy giá trị chẩn đoán sớm cao. Trong NC của Wagener và cs (2006) trên 81 BN người lớn, NGAL niệu ở các BN AKI sau mổ đã tăng sớm ngay sau phẫu thuật và duy trì ở mức cao sau 3 h và 18h so với các BN không AKI [145].

Với nhóm BN nặng tại ICU (thở máy, sốc nhiễm khuẩn, đa chấn thương...), NGAL máu và nước tiểu có khả năng chẩn đoán AKI sớm hơn so với creatinin máu từ 1-2 ngày. Diện tích dưới đường cong (AUC) dao động từ 0,68 - 0,78 đối với trẻ em, và từ 0,71- 0,92 đối với người lớn [11], [40]. Tại Việt Nam, một NC của Tạ Anh Tuấn (2013) ở BN hồi sức nhi cũng cho thấy giá trị chẩn đoán sớm AKI của NGAL [6].

1.5.3. Các marker sinh học khác

Interleukin-18

Interleukin-18 (IL-18) là một cytokine tiền phản ứng viêm, có trọng lượng phân tử 18 kDa, được tạo ra và bài tiết ở ống lượn gần. IL-18 có vai trò quan trọng trong các phản ứng miễn dịch bẩm sinh và mắc phải. IL-18 niệu tăng rất cao khi tổn thương thận cấp, nhưng không tăng cao ở BN nhiễm khuẩn niệu, bệnh thận mạn, hội chứng thận hư hoặc tăng ni-tơ máu trước thận

Ở nhóm phẫu thuật tim, IL-18 tăng cao tại 2-6 giờ sau phẫu thuật so với nhóm chứng; AUC cho chẩn đoán sớm AKI khoảng 0,89 [151]. Tuy nhiên, có một số NC cho kết quả khác như NC của Liangos và cs (2009) [98], AUC cho chẩn đoán AKI là 0,66; hay NC của Haase và cs (2008) thấy rằng IL-18 không có khả năng chẩn đoán AKI sau mổ tim người lớn với AUC là 0,55 [70].

Các sản phẩm của gen đặc hiệu với AKI

KIM-1 (kidney injury molecule-1) là một protein vận chuyển màng, ở thận bình thường KIM-1 không được bài tiết. Những NC lâm sàng ở người cho thấy, KIM-1 cũng là một marker sinh học hứa hẹn có khả năng chẩn đoán sớm AKI.

Ở nhóm AKI sau phẫu thuật tim, KIM-1 tăng có ý nghĩa ở thời điểm 2-12h sau phẫu thuật, sớm hơn so với creatinin máu. Diện tích dưới đường cong cho chẩn đoán sớm AKI tại thời điểm 12h sau phẫu thuật từ 0,78 - 0,83 [72], [98]. Với nhóm BN tại ICU, KIM-1 niệu có khả năng tốt chẩn đoán sớm AKI với diện tích dưới đường cong từ 0,7 - 0,8 [49]. Ngoài ra, KIM-1 cũng là một marker sinh học có độ nhạy cao chẩn đoán tổn thương tế bào ống thận ở những nhóm bệnh thận khác bên cạnh AKI như viêm thận do xơ cứng tiểu cầu thận ỏ do IgA miễn dịch; viêm cầu thận màng hoạt động, bệnh thận do thải ghép mãn tính, lupus ban đỏ hệ thống, tổn thương thận do tắc đường tiết niệu .

Protein vận chuyển acid béo của gan (L-FABP) có vai trò vận chuyển các acid béo giữa nội và ngoại bào hoặc giữa tế bào với ty thể và được bài tiết ở ống lượn gần của thận. NC ở BN AKI sau phẫu thuật tim, nồng độ L-FABP tăng cao tại thời điểm 4h sau phẫu thuật và là yếu tố nguy cơ không phụ thuộc của AKI. L-FABP niệu còn là chỉ số tiên lượng khả năng phải lọc máu của AKI. L-FABP niệu cũng tăng trong tổn thương thận mạn tính [46].

Ngoài các marker trên, một số marker khác đang tiếp tục được NC như các enzym trong nước tiểu có nguồn gốc từ thận (γ -glutamyl transpeptidase, isoenzymes of glutathione transferase (GST), N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)); các protein trọng lượng phân tử thấp trong nước tiểu như α_1 - và β_2 -microglobulin, retinol-binding protein (RBP); các protein cấu trúc và chức năng của ống thận như F-actin và đồng đẳng 3 của protein trao đổi Na^+/K^+ (NHE_3).

Tóm lại, mặc dù đã có nhiều NC nhưng đến nay chưa tìm thấy một marker đơn độc nào thật sự lý tưởng đối với AKI. Tiêu chuẩn chẩn đoán cận lâm sàng hiện vẫn dựa trên xét nghiệm creatinin máu, tuy nhiên chỉ số này đã cho thấy nhiều hạn chế. Các protein trong máu và nước tiểu trình bày ở trên là những marker nhiều triển vọng ứng dụng trong chẩn đoán, dự báo tiến triển

và định hướng điều trị AKI. Tuy vậy, vẫn cần thêm các thử nghiệm lâm sàng về giá trị của các marker sinh học mới trên các quần thể BN lớn.

1.6. Một số nghiên cứu trên thế giới và trong nước về tổn thương thận cấp trong phẫu thuật tim và giá trị của cystatin C

1.6.1. Nghiên cứu trên thế giới

Có nhiều NC trên thế giới liên quan đến các yếu tố nguy cơ và giá trị chẩn đoán của cystatin C ở bệnh nhân phẫu thuật tim. NC của Bahar và cs năm 2005 trên 14.437 trường hợp phẫu thuật tim, kết quả xác định các yếu tố nguy cơ của suy thận sau mổ bao gồm: tuổi cao, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy thận từ trước mổ, suy tim nặng trước mổ, thời gian chạy THNCT và thời gian kẹp ĐMC kéo dài, phải phẫu thuật lại và nhiễm trùng xương ức [14].

Nghiên cứu của Karim và cs năm 2016 trên 100 BN mổ tim, khảo sát mối liên quan của thời gian THNCT và thời gian kẹp ĐMC với AKI sau mổ [83]. Kết quả có 49% xuất hiện AKI sau mổ (áp dụng tiêu chuẩn AKIN), trong đó 81% là ở mức độ AKIN I và số BN có AKI cao nhất gặp ở ngày thứ 2 sau mổ. Thời gian THNCT > 70 phút và thời gian kẹp ĐMC > 60 phút là tăng nguy cơ AKI, với OR lần lượt là 4,76 và 2,84 ($p < 0,05$). Ngoài ra, nghiên cứu cũng nhận thấy, chỉ tiêu lượng nước tiểu có giá trị chẩn đoán thấp AKI sau mổ.

Ngoài các nghiên cứu về AKI trên đối tượng có sử dụng THNCT, có một số NC trên đối tượng phẫu thuật bắc cầu chủ vành tim đập (off-pump). NC của Kumada năm 2017 trên 298 bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu vành không sử dụng THNCT, sử dụng tiêu chuẩn AKIN để chẩn đoán AKI. Kết quả có 15,7% có AKI sau mổ. NC xác định được 2 yếu tố nguy cơ chính của AKI là dùng lợi tiểu furocemid trong mổ (OR = 5,2) và đái tháo đường trước mổ (OR = 1,9) [94].

Nghiên cứu của Wald và cs năm 2010 trên 150 BN mổ tim có sử dụng THNCT, cystatin C máu được xét nghiệm vào các thời điểm trước mổ, 2 giờ THNCT, ngày N2 và N3. Kết quả, cystatin C tăng cao ở nhóm có AKI ở tất cả

các thời điểm nghiên cứu so với nhóm không có AKI ($p < 0,001$). Tuy nhiên, hiệu lực chẩn đoán của cystatin C ở mức không cao: với cystatin C xét nghiệm trước mổ, AUC là 0,57 (95% CI 0,48 – 0,70), và với cystatin C xét nghiệm 2 giờ sau kết thúc tuần hoàn ngoài cơ thể, AUC = 0,61 (95% CI 0,48 -0,74) [147].

NC của Koyner và cs (2008) trên 72 BN mổ có THNCT, đánh giá hiệu lực chẩn đoán AKI ở thời điểm khi về ICU và sau 6h của cystatin C niệu và cystatin C huyết thanh; NGAL niệu và NGAL huyết thanh. Kết quả, cystatin C niệu ở thời điểm sau về ICU 6 giờ và NGAL niệu ở thời điểm khi về ICU có hiệu lực chẩn đoán cao nhất [92].

Nghiên cứu của Haase-Fielitz và cs (2009), đánh giá khả năng chẩn đoán AKI sau phẫu thuật tim của cystatin C huyết thanh và NGAL so với các marker truyền thống là ure và creatinin huyết thanh, tiến hành trên 114 bệnh nhân người lớn phẫu thuật tim có sử dụng THNCT. Kết quả, ở thời điểm về ICU, cystatin C và NGAL có giá trị chẩn đoán tốt AKI, ngược lại ure và creatinin ở mức thấp. Tuy nhiên, sau loại bỏ các BN đã có suy thận từ trước mổ (MLCT < 60ml/phút), chỉ có cystatin C có giá trị chẩn đoán AKI ở thời điểm khi về ICU, các marker còn lại có hiệu lực chẩn đoán thấp. Ở thời điểm sau 24 giờ, hiệu lực chẩn đoán của tất cả các marker trên ở mức tương đương [68].

1.6.2. Nghiên cứu trong nước

Trong nước, có không nhiều các nghiên cứu về AKI ở bệnh nhân phẫu thuật tim, đặc biệt là các nghiên cứu sử dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán mới như RIFLE, AKI hay KDIGO.

Nghiên cứu của Nguyễn Quốc Kính năm 2002 trên 103 bệnh nhân phẫu thuật tim có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể, sử dụng thuật ngữ *rối loạn chức năng thận* với tiêu chuẩn chẩn đoán là độ thanh thải creatinin < 60ml/phút. Kết quả có 47,57% có rối loạn chức năng thận. Các yếu tố nguy cơ độc lập được xác định bao gồm thời gian THNCT > 120 phút, tuổi ≤ 14, phân suất

tổng máu <60%, sốc tim, rối loạn chức năng thận trước mổ, thời gian kẹp ĐMC > 60 phút, thở máy trên 48 giờ, tụt huyết áp ĐM trên 2 giờ.... Tác giả cũng tìm hiểu giá trị của chỉ số độ thanh thải nước tự do (C_{H_2O}) trong việc chẩn đoán sớm rối loạn chức năng thận sau mổ tim. Kết quả, C_{H_2O} có hiệu lực chẩn đoán rối loạn chức năng thận ở mức tốt với $AUC = 0,825$ [3].

Về các marker sinh học chẩn đoán sớm AKI, hiện chưa có các nghiên cứu về vấn đề này trên nhóm bệnh nhân phẫu thuật tim. Nghiên cứu của Tạ Anh Tuấn năm 2013 về giá trị của NGAL niệu ở bệnh nhân hồi sức nhi [6]. Kết quả, NGAL niệu là xét nghiệm có giá trị để chẩn đoán AKI ở nhóm bệnh nhân nhi nặng tại Hồi sức với diện tích dưới đường cong ROC là 0,79; đồng thời có giá trị chẩn đoán sớm so với creatinin > 24h ($AUC = 0,74$). NGAL niệu cũng có khả năng tiên đoán mức độ nặng và dự báo tử vong của AKI.

Với cystatin C, chưa có nghiên cứu trên BN phẫu thuật tim, tuy nhiên có một số công bố về giá trị của cystatin C trong một số bệnh lý khác. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lệ và cs năm 2011 trên đối tượng có bệnh lý cầu thận, kết quả cystatin C huyết thanh có khả năng phát hiện sự thay đổi về mức lọc cầu thận sớm hơn so với creatinin huyết thanh và mức lọc cầu thận 24 giờ. Độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán bằng cystatin C là 91% và 89%, so với của creatinin là 78% và 87% [4].

Tóm lại, các nghiên cứu hiện nay trên thế giới về tổn thương thận cấp ở bệnh nhân phẫu thuật tim tiếp tục hướng đến tìm hiểu các yếu tố nguy cơ, từ đó đưa ra các biện pháp dự báo sớm để có biện pháp dự phòng phù hợp. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu tập trung đến các marker sinh học mới nhằm chẩn đoán sớm hơn tổn thương thận cấp so với các marker truyền thống. Các vấn đề này hiện nay còn ít được đề cập đến trong các nghiên cứu trong nước.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân người lớn (≥ 18 tuổi), được phẫu thuật tim có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể tại bệnh viện Trung ương quân đội 108, thời gian từ 01/2015 đến 12/2017.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn

Bệnh nhân phẫu thuật dưới tuần hoàn ngoài cơ thể với các loại phẫu thuật sau:

- Phẫu thuật thay hoặc sửa van tim
- Phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành đơn thuần
- Phẫu thuật kết hợp van tim và bắc cầu nối chủ vành
- Phẫu thuật vá thông liên nhĩ/vá thông liên thất
- Phẫu thuật bệnh lý động mạch chủ ngực: thay đoạn động mạch chủ lên, thay quay động mạch chủ kèm/hoặc không kèm thay van động mạch hoặc bắc cầu nối chủ vành
- Phẫu thuật tim khác: u nhày nhĩ trái...

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mổ dưới THNCT do vết thương tim, tắc ĐMP nặng.
- Bệnh nhân có suy thận mạn trước mổ phải điều trị lọc máu
- Có dị tật bẩm sinh hệ tiết niệu, bệnh sỏi thận, bệnh sỏi tiết niệu, bệnh thận đa nang...
- Đang dùng các thuốc ảnh hưởng đến bài tiết creatinin của ống thận (cimetidin, ranintidin, trimethoprim) hoặc ảnh hưởng đến xét nghiệm creatinin máu bằng phương pháp Zaffé (cephalotin, cephalozin, acid ascorbic)

- Bệnh nhân tử vong trong mổ và sớm ngay sau mổ mà không đánh giá được chức năng thận sau mổ

- Bệnh nhân và người nhà không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp mô tả - tiến cứu kết hợp với nghiên cứu bệnh - chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

* Cỡ mẫu

a. Mục tiêu 1: Chẩn đoán AKI bằng các tiêu chuẩn KDIGO, RIFLE, AKIN và cystatin C huyết thanh

- Sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho ước tính 1 tỷ lệ:

$$n = \frac{pqZ^2(1-\alpha/2)}{d^2}$$

Trong đó: $z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ($\alpha = 0,05$), d là sai số mong muốn, lấy ở mức 6%. $p = 36,1\%$ là tỷ lệ AKI theo tiêu chuẩn KDIGO ở BN người lớn PT tim trong NC của Howitt và cs năm 2018 trên 2267 BN [76]; $q = 1 - p$.

Kết quả: $n \geq 247$.

Đối tượng NC sẽ được chia thành 2 nhóm: nhóm bệnh bao gồm các bệnh nhân có AKI sau mổ và nhóm chứng không có AKI sau mổ.

c. Xác định các yếu tố nguy cơ và giá trị dự báo AKI của các thang điểm

- Cỡ mẫu: sử dụng NC bệnh chứng, chọn sai số $\alpha = 0.05$ và lực mẫu 80%, tính theo công thức áp dụng cho NC bệnh - chứng không ghép cặp:

$$n = \frac{\left(z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right)^2}{\Delta^2}$$

Trong đó: p_1 : là tỷ lệ người có yếu tố nguy cơ trong nhóm bệnh = 41%;

p_2 : là tỷ lệ người có yếu tố nguy cơ trong nhóm chứng = 24%

$$\bar{p} = (p_1 + p_2)/2, \Delta = p_1 - p_2$$

Các tỷ lệ trên được ước tính từ nghiên cứu của Demirjian và cs trên 25.898 BN phẫu thuật tim tại Cleveland Clinic năm 2012 [44].

Kết quả: Mẫu tối thiểu ≥ 240 . Trong NC này, chúng tôi sử dụng cỡ mẫu $n=247$ cho các mục tiêu trên để đảm bảo an toàn cho số liệu và thống nhất trong tính toán.

* **Phương pháp chọn mẫu:** chọn mẫu toàn bộ

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

2.2.3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Tuổi: tính tuổi trung bình của đối tượng NC, đơn vị tính theo năm. Bệnh nhân tuổi cao khi ≥ 65 tuổi [35].
- Giới: nam và nữ
- Chiều cao (cm), cân nặng (kg)
- Chỉ số khối cơ thể (BMI) (kg/m^2), diện tích da (m^2)
- Bệnh lý tim mạch cần phẫu thuật
- Các chỉ số đánh giá chức năng tim: mức độ suy tim theo phân loại NYHA và một số chỉ số trên siêu âm tim
- Đặc điểm chức năng thận và một số xét nghiệm cận lâm sàng trước mổ

2.2.3.2. Nội dung nghiên cứu theo mục tiêu 1

a. Chẩn đoán AKI theo KDIGO, RIFLE và AKIN trong giai đoạn sớm sau mổ

BN được theo dõi và làm xét nghiệm creatinin trước và sau mổ để phát hiện AKI. Giai đoạn sớm sau mổ được xác định là khoảng thời gian 48 giờ sau khi bệnh nhân về hồi sức.

Các thời điểm xét nghiệm bao gồm:

Trước mổ: khi nhập viện, trong quá trình điều trị và chuẩn bị trước mổ,

trong vòng 48h trước phẫu thuật.

Sau mổ: xét nghiệm 4 thời điểm: T0: khi về phòng hồi sức; T1: sau khi về hồi sức 12 giờ; T2: sau 24 giờ và T3: sau 48h. Nếu trong cùng 1 ngày được làm từ 2 xét nghiệm trở lên thì lấy kết quả nặng nhất trong ngày.

Các nội dung nghiên cứu bao gồm:

- Đặc điểm biến đổi của ure, creatinin máu và MLCT trong giai đoạn sớm sau mổ.

- Thời điểm bắt đầu phát hiện có AKI theo tiêu chuẩn KDIGO sau mổ

- Tỷ lệ bệnh nhân có AKI theo tiêu chuẩn KDIGO

- Mức độ nặng của AKI sau mổ theo các giai đoạn của tiêu chuẩn KDIGO

- Tỷ lệ BN phải điều trị thay thế thận trong nhóm AKI sau mổ

- So sánh tỷ lệ và các giai đoạn AKI giữa các tiêu chuẩn KDIGO, RIFLE và AKIN

- Giá trị trung bình của creatinin huyết thanh và MLCT ước tính bằng creatinin huyết thanh ở nhóm AKI theo tiêu chuẩn KDIGO sau mổ

- Liên quan giữa mức độ nặng của AKI theo tiêu chuẩn KDIGO với các khoảng thời gian nằm hồi sức sau mổ và thời gian nằm viện

- Liên quan giữa AKI theo tiêu chuẩn KDIGO và tử vong trong thời gian nằm viện

b. Giá trị chẩn đoán AKI của cystatin C huyết thanh

- Biến đổi nồng độ cystatin C huyết thanh vào các thời điểm sau mổ: Xét nghiệm 4 thời điểm đồng thời với xét nghiệm creatinin máu.

- Đánh giá khả năng chẩn đoán AKI theo tiêu chuẩn KDIGO của cystatin C: so sánh giá trị cystatin C giữa các nhóm AKI và nhóm không AKI

- Xác định mối tương quan giữa cystatin C huyết thanh với creatinin ở nhóm BN có AKI vào các thời điểm để đánh giá khả năng chẩn đoán AKI của

cystatin C so với creatinin máu.

2.2.3.3. Nội dung nghiên cứu theo mục tiêu 2

Trong mục tiêu nghiên cứu này, sử dụng tiêu chuẩn KDIGO là tiêu chuẩn chẩn đoán AKI. Phương pháp xác định yếu tố nguy cơ độc lập được thực hiện theo 2 bước:

Bước 1: Dựa trên các nghiên cứu có liên quan về AKI nói chung và trong phẫu thuật tim nói riêng, xác định các thông số trước, trong và sau mổ và tìm mối liên hệ của các thông số này với AKI bằng phân tích đơn biến.

Bước 2: Các thông số được xác định có liên quan đến AKI sẽ được đưa vào mô hình hồi quy đa biến) để tìm các yếu tố nguy cơ độc lập của AKI.

a. Các yếu tố nguy cơ của tổn thương thận cấp sau mổ tim

Các yếu tố trước mổ:

- Tuổi (năm): chia thành các khoảng < 40, 40-64 và ≥ 65 (tuổi)
- Giới: nam, nữ
- Chiều cao (cm), cân nặng (kg);
- Chỉ số khối cơ thể (Body mass index-BMI); diện tích da (BSA)
- Các tình trạng bệnh kết hợp
 - Đái tháo đường: dùng thuốc uống – dùng insulin
 - Tăng huyết áp
 - Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)
 - Đột quy não cũ
 - Bệnh mạch máu ngoại vi
 - Rung nhĩ trước mổ
 - Tiền sử phẫu thuật tim
 - Dùng các thuốc ức chế men chuyển (ƯCMC)

- Dùng thuốc lợi tiểu
 - Loại bệnh lý tim mạch cần phẫu thuật:
 - Bệnh lý van tim (1 van, 2 van, 3 van)
 - Bệnh lý động mạch vành đơn thuần
 - Bệnh lý van tim kết hợp bệnh động mạch vành
 - Bệnh lý thông liên nhĩ/thông liên thất
 - Bệnh lý động mạch chủ ngực
 - Các bệnh tim khác (u nhày nhĩ...).
 - Các chỉ số đánh giá chức năng tim
 - Mức độ suy tim: theo phân loại của NYHA
 - Các chỉ số siêu âm tim: Phân suất tống máu thất trái (EF %), đường kính tâm thu thất trái (Ds) (mm), đường kính tâm trương thất trái (Dd) (mm), đường kính thất phải (mm) và áp lực ĐMP tâm thu (mmHg)
 - Các chỉ số đánh giá chức năng thận trước mổ: mức lọc cầu thận, nồng độ ure và creatinin máu trước mổ
 - Các chỉ số xét nghiệm huyết học trước mổ: Bạch cầu, tiểu cầu, fibrinogen, hồng cầu, hemoglobin
 - Các chỉ số sinh hóa trước mổ: glucose máu, acid uric, ProBNP, SGOT, SGPT, natri máu, kali máu.
- Các yếu tố trong mổ:
- Thời gian chạy THNCT (phút), thời gian kẹp ĐMC (phút)
 - Mức thân nhiệt thấp nhất trong THNCT (°C)
 - Mức ACT cao nhất trong mổ (giây)
 - Lượng khối hồng cầu, khối tiểu cầu, huyết tương tươi đông lạnh truyền trong mổ (đv)
 - Lượng nước tiểu trong mổ (ml)

- Cân bằng dịch trong THNCT (cân bằng âm - dương)
- Số điện trong mô: có - không
- Dùng thuốc vận mạch trong mô: bao gồm các thuốc adrenalin, noradrenalin, dopamin và dobutamin.

Các yếu tố sau mổ:

- CVP ngay sau mổ $\geq 12\text{cmH}_2\text{O}$
- Dùng thuốc vận mạch >2 giờ
- Số lượng thuốc vận mạch dùng sau mổ
- Phải phẫu thuật mở lại xương ức
- Thời gian thở máy sau mổ > 24 giờ
- Cung lượng tim thấp sau mổ
- Các chỉ số xét nghiệm huyết học và sinh hóa sau mổ: công thức máu, đông máu, các chỉ số khí máu động mạch và lactat máu.

b. Các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp

- Sử dụng 3 thang điểm để đánh giá khả năng dự báo AKI trong giai đoạn sớm sau mổ (trong vòng 48 giờ sau khi về hồi sức) theo tiêu chuẩn KDIGO, bao gồm thang điểm Cleveland Clinic, ACEF và AKICS.
- Các thang điểm được tính từ thời điểm trước mổ (Cleveland Clinic, ACEF) và thời điểm sau mổ (AKICS).
- Mục tiêu đánh giá: khả năng dự báo AKI chung, AKI các giai đoạn I, II, III theo tiêu chuẩn KDIGO.
- Phương pháp đánh giá: tính diện tích dưới đường cong ROC, tìm điểm cut-off cùng độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, dự báo âm tính của của mỗi thang điểm.

2.2.4. Các tiêu chuẩn và tiêu chí đánh giá trong nghiên cứu

2.2.4.1. Các tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn KDIGO chẩn đoán AKI

Tổn thương thận cấp được xác định khi:

1. Tăng creatinin máu $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$) hoặc tăng $\geq 1,5$ lần mức nền (trong 48 giờ hoặc trong 7 ngày) **hoặc**
2. Lượng bài niệu $< 0.5\text{ml/kg/giờ}$ trong 6 giờ

Giai đoạn	Creatinin máu	Lượng nước tiểu
I	Creatinin tăng $\geq 1,5$ lần hoặc $\geq 0,3\text{mg/dl}$	$< 0,5\text{ml/kg/h} \times 6\text{h}$
II	Creatinin tăng ≥ 2 lần mức nền	$< 0,5\text{ml/kg/h} \times 12\text{h}$
III	Creatinin máu tăng ≥ 3 lần, hoặc $\geq 4\text{mg/dl}$ ($353,6 \mu\text{mol/L}$), hoặc phải điều trị thay thế thận, hoặc BN < 18 tuổi có giảm MLCT ước tính $< 15\text{ml/ph}/1,72\text{m}^2$	$< 0,5\text{ml/kg/h} \times 24\text{h}$, hoặc Vô niệu trong 12h

Cách thức áp dụng tiêu chuẩn KDIGO:

- Sử dụng chỉ tiêu chính là creatinin máu
- Với tiêu chuẩn *tăng creatinin máu $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$) hoặc tăng $\geq 1,5$ lần trong 48 giờ*: so sánh creatinin máu các thời điểm sau mổ với creatinin xét nghiệm trong 48h trước mổ, và so sánh các thời điểm sau mổ với các thời điểm sau mổ trước đó. Nếu thỏa mãn tiêu chuẩn thì chẩn đoán AKI.
- Với tiêu chuẩn *tăng creatinin máu $\geq 1,5$ lần giá trị nền*: sử dụng giá trị nền là giá trị creatinin máu thấp nhất trong quá trình nằm viện trước mổ.
- MLCT được ước tính bằng creatinin máu theo phương trình MDRD [88], sử dụng giá trị creatinin máu ở thời điểm chẩn đoán: $\text{MLCT ước tính} = 186 \times (\text{S}_{\text{Cr}})^{-1,154} \times (\text{tuổi})^{-0,203} \times (0,742 \text{ nếu là nữ}) \times (1,210 \text{ nếu người gốc Phi})$.

- Không sử dụng tiêu chuẩn lượng nước tiểu do có nhiều yếu tố tác động đến như dùng bù dịch, các thuốc lợi tiểu, dùng thuốc vận mạch...

- Chỉ định điều trị thay thế thận: khi có 1 trong các dấu hiệu sau:

- Quá tải thể tích không đáp ứng với điều trị nội khoa
- Hội chứng ure máu cao
- Tăng kali máu $> 6,5$ không đáp ứng với điều trị
- Toan máu nặng ($\text{pH} < 7,2$) và không đáp ứng với điều trị
- Tổn thương thận cấp trong bệnh cảnh suy đa tạng

So sánh sự khác về tỷ lệ AKI giữa các tiêu chuẩn chẩn đoán đang được áp dụng hiện nay là tiêu chuẩn RIFLE và AKIN.

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn RIFLE chẩn đoán AKI

Tổn thương thận cấp được xác định khi:		
1. Tăng creatinin máu $\geq 1,5$ lần giá trị nền; hoặc		
2. Lượng nước tiểu $< 0,5\text{ml/kg/giờ}$ trong 6 giờ		
Mức độ	Creatinin máu hoặc MLCT	Lượng nước tiểu
R (Risk) <i>Nguy cơ</i>	Creatinin tăng $\geq 1,5$ lần hoặc MLCT giảm $\geq 25\%$ giá trị nền	$< 0,5\text{ml/kg/h} \times 6\text{h}$
I (Injury) <i>Tổn thương</i>	Creatinin tăng ≥ 2 lần hoặc MLCT giảm $\geq 50\%$ giá trị nền	$< 0,5\text{ml/kg/h} \times 12\text{h}$
F (Failure) <i>Suy chức năng</i>	Creatinin tăng ≥ 3 lần, hoặc MLCT giảm $\geq 75\%$ giá trị nền, hoặc creatinin tăng $\geq 4\text{mg/dl}$ với tốc độ tăng creatinin tối thiểu $\geq 0,5\text{mg/dl}$ ($44,2 \mu\text{mol/L}$)	$< 0,5\text{ml/kg/h} \times 24\text{h}$; hoặc vô niệu trong 12h
L (Loss) <i>Mất chức năng</i>	Mất hoàn toàn chức năng thận > 4 tuần	
E (End state) <i>Giai đoạn cuối</i>	Mất hoàn toàn chức năng thận > 3 tháng	

Cách thức áp dụng tiêu chuẩn RIFLE:

– Xác định mức creatinin và MLCT nền: do không có dữ liệu về giá trị creatinin nền của BN (xác định bằng tiền sử theo dõi bệnh), nên coi giá trị creatinin nền là giá trị thấp nhất trong thời gian BN nằm viện trước mổ. Mức creatinin nền này cũng được sử dụng để tính MLCT nền, sử dụng công thức MDRD tương tự như với tiêu chuẩn KDIGO.

– Không sử dụng lượng bài niệu trong tiêu chuẩn chẩn đoán

– Không chẩn đoán 2 giai đoạn đoạn *mất chức năng* và *bệnh thận giai đoạn cuối* do không đủ thời gian theo dõi trong nghiên cứu

Bảng 2.3. Tiêu chuẩn AKIN chẩn đoán AKI

Tổn thương thận cấp được xác định khi: Tăng Creatinin máu $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) hoặc tăng $\geq 1,5$ lần trong 48 giờ; hoặc lượng bài niệu $< 0.5\text{ml/kg/giờ}$ trong 6 giờ		
Giai đoạn	Creatinin máu	Lượng nước tiểu
I	Creatinin tăng $\geq 1,5$ lần hoặc $\geq 0,3\text{mg/dl}$ ($\geq 26,5\ \mu\text{mol/L}$)	$< 0,5\text{ml/kg/h} \times 6\text{h}$
II	Creatinin tăng ≥ 2 lần	$< 0,5\text{ml/kg/h} \times 12\text{h}$
III	Creatinin tăng ≥ 3 lần hoặc $\geq 4\text{mg/dl}$ ($\geq 353,6\ \mu\text{mol/L}$) với tốc độ tăng creatinin tối thiểu $\geq 0,5\text{mg/dl}$ ($\geq 44,2\ \mu\text{mol/L}$)	$< 0,5\text{ml/kg/h} \times 24\text{h}$, hoặc Vô niệu trong 12h
BN phải điều trị thay thế thận		

Cách thức áp dụng tiêu chuẩn AKIN: sử dụng giá trị creatinin máu trong 48h trước mổ để so sánh với xét nghiệm sau mổ. Tiêu chuẩn lượng nước tiểu cũng không được sử dụng. Chỉ định điều trị thay thế thận tương tự như trong tiêu chuẩn KDIGO.

2.2.4.2. Các tiêu chí đánh giá các yếu tố nguy cơ

- Tuổi: Bệnh nhân tuổi cao khi ≥ 65 tuổi (theo phân loại của tác giả Chronopoulos và cs năm 2010) [35].

- Chỉ số khối cơ thể (BMI): Được tính theo công thức của Quetlet

$$\text{BMI} = \text{Cân nặng (kg)} / \text{Chiều cao}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Áp dụng phân loại của Tổ chức y tế thế giới dành cho người châu Á, chia BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ là béo phì và BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ là không béo phì.

- Diện tích da (BSA) (m^2): tính theo công thức Dubois

$$\text{BSA} = \text{cân nặng (kg)}^{0,425} \times \text{chiều cao (cm)}^{0,725} \times 0,007184$$

Chia diện tích da thành 2 khoảng: BSA $\geq 1,7$ và BSA $< 1,7$ (m^2)

- Mức độ suy tim : theo phân loại NYHA

Độ I: Không có hạn chế hoạt động thể lực.

Độ II: Hạn chế nhẹ hoạt động thể lực, các hoạt động thông thường có thể gây mệt, hồi hộp, đánh trống ngực, khó thở hoặc đau ngực.

Độ III: Hạn chế hoạt động thể lực rõ, các hoạt động nhẹ hơn thông thường cũng có thể làm mệt, đánh trống ngực, khó thở hoặc đau ngực.

Độ IV: Bất kỳ một hoạt động thể lực nào cũng gây mệt khó chịu, các triệu chứng xuất hiện ngay cả khi nghỉ ngơi

Mức độ suy tim chia thành 2 khoảng: suy tim nặng với NYHA > 2 và suy tim mức độ nhẹ với NYHA ≤ 2 .

- Các chỉ số siêu âm đánh giá chức năng tim: xác định ngưỡng nguy cơ của một số chỉ số siêu âm tim trước mổ theo các tác giả Brown [25], Candela-Toha [28], Wijeysondera [149], bao gồm: Phân suất tống máu $< 40\%$, áp lực ĐMP tâm thu $\geq 40 \text{ mmHg}$, đường kính tâm thu thất trái $\geq 40 \text{ mm}$, đường kính tâm trương thất trái $\geq 60 \text{ mm}$, và đường kính thất phải $\geq 30 \text{ mm}$.

- Các chỉ số đánh giá chức năng thận trước mổ: xác định ngưỡng nguy

cơ theo các nghiên cứu của Thakar [138], Wijeyesundera [149], bao gồm: MLCT < 60ml/phút/1,73m², creatinin máu trước mổ > 1,2mg/dl (tương đương với 106 μmol/L). Trong đó, MLCT trước mổ: được ước tính bằng creatinin máu theo phương trình MDRD [88]. Để tính MLCT trước mổ, do không có dữ liệu về mức độ suy thận của BN trước đây nên chúng tôi sử dụng giá trị creatinin nền là giá trị thấp nhất trong quá trình bệnh nhân nằm viện trước mổ.

- Các chỉ số trong tuần hoàn ngoài cơ thể: xác định ngưỡng nguy cơ theo nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Quốc Kính [3], Kumar [95], Paloma [120]..., bao gồm thời gian THNCT ≥ 120 phút, thời gian kẹp ĐMC ≥ 60 phút, hạ thân nhiệt < 35°C, mức ACT cao nhất trong mổ ≥ 500 giây...

- Đánh giá các yếu tố sau mổ:

○ Hội chứng cung lượng tim thấp: chẩn đoán khi có giảm cung lượng tim (chỉ số tim – cardiac index - < 2l/phút/m²) xác định trên siêu âm tim hoặc PiCCO, HA tâm thu < 90mmHg kết hợp với các dấu hiệu giảm tưới máu mô (vùng ngoại vi lạnh, da ẩm, thiếu niệu, tăng lactat máu) khi không có giảm thể tích máu, cần phải dùng thuốc tăng cơ bóp cơ tim (dobutamin).

○ Các ngưỡng nguy cơ của một số chỉ số xét nghiệm sau mổ: tăng bạch cầu khi bạch cầu ≥ 12G/L; thiếu máu (hemoglobin máu < 90 g/L, hematocrite < 0,25 L/L), rối loạn đông máu (tiểu cầu < 100G/L, fibrinogen < 2,5g/L), suy tim (proBNP máu ≥ 1000ng/L).

○ Ngưỡng nguy cơ của các chỉ số khí máu và lactat máu: pH máu < 7,35, HCO₃⁻ < 22mmol/L và lactat máu ≥ 4mmol/L.

2.2.4.3. Các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp

Thang điểm ACEF: Điểm ACEF được tính theo công thức: Tuổi (năm) / EF (%) + 1 (nếu creatinin máu trước mổ > 2mg/dl hay 177mmol/L). Creatinin là giá trị xét nghiệm trong vòng 48h trước mổ.

Thang điểm Cleveland Clinic

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Nữ giới	1
Suy tim ứ huyết NYHA > 2	1
EF thất trái < 35%	1
Có dùm bóng đối xung nội ĐMC trước mổ	2
COPD	1
Đái tháo đường cần dùng insulin	1
Tiền sử có phẫu thuật tim	1
Phẫu thuật cấp cứu	2
Phẫu thuật van tim đơn thuần	1
Phẫu thuật van tim + bắc cầu nối chủ vành	2
Các phẫu thuật tim khác	2
Creatinin trước mổ từ 1,2-2,1mg/dl (106,08–185,64 $\mu\text{mol/L}$)	2
Creatinin trước mổ từ > 2,1mg/dl (>185,64 $\mu\text{mol/L}$)	5
Tổng điểm:	

Chú thích: phẫu thuật tim khác là các phẫu thuật ngoài phẫu thuật van tim đơn thuần hoặc phẫu thuật van tim + bắc cầu nối chủ vành.

Thang điểm AKICS

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Phẫu thuật tim kết hợp	3,7
Suy tim, NYHA > 2	3,2
Creatinin trước mổ > 1,2mg/dl (>106,08 $\mu\text{mol/L}$)	3,1
Cung lượng tim thấp	2,5
Tuổi > 65	2,3
Thời gian chạy THNCT ≥ 120 phút	1,8
Glucose máu trước mổ > 140mg/dl (>7,7mmol/L)	1,7
CVP sau mổ > 14cmH ₂ O	1,7
Tổng điểm:	

Trong đó:

Phẫu thuật tim kết hợp: phẫu thuật > 1 van tim, hoặc van tim + bắc cầu nối chủ vành, hoặc van tim + phẫu thuật điều trị loạn nhịp (Maze), hoặc van tim + vá thông liên nhĩ/thông liên thất...

Cung lượng tim thấp: tiêu chuẩn như trong phần các biến sau mổ

CVP sau mổ: là giá trị đo trong 24h đầu sau mổ. Nếu đo nhiều lần, lấy giá trị cao nhất trong ngày.

2.2.5. Phương tiện nghiên cứu

- Máy xét nghiệm sinh hóa và cystatin C: máy AU5800 của hãng Beckman Coulter.

- Xét nghiệm huyết học trên máy ADVIA 2012I, hãng Siemen, Đức.

Các xét nghiệm đều được thực hiện tại Trung tâm xét nghiệm, Bệnh viện Trung ương quân đội 108.

- Phương tiện theo dõi và điều trị:

- Máy tim phổi nhân tạo C5 của hãng Sorin, Ý
- Máy thở Puritan Bennett 840 (Mỹ)
- Mornitor theo dõi đa chức năng Philips IntelliVue
- Máy lọc máu Prisma Flex của hãng Gambro
- Máy truyền dịch, bơm tiêm điện: Terumo (Nhật Bản)
- Các catheter động mạch, tĩnh mạch, các thuốc cần thiết cho điều trị

- Bệnh án, biên bản gây mê, chạy THNCT, biên bản phẫu thuật...

2.2.6. Phương thức tiến hành

2.2.6.1. Giai đoạn trước mổ

- Khám bệnh, xác định mức độ suy tim, phát hiện các bệnh lý kèm theo.
- Đo cân nặng, chiều cao trước mổ để tính diện tích da và chỉ số BMI.
- Xét nghiệm máu gồm: Công thức máu, glucose, ure, creatinin, albumin, protein, acid uric, proBNP, sGOT, sGPT, chức năng đông máu.

- BN được siêu âm Doppler tim xác định bệnh lý tim và mức độ tổn thương, đánh giá chức năng tim.
- Chụp động mạch vành khi nghi ngờ có bệnh động mạch vành và xác định vị trí và mức độ tắc nghẽn động mạch vành.
- Chụp X quang lồng ngực thẳng xác định mức độ tổn thương phổi.
- Được dùng an thần tối hôm trước mổ: Uông seduxen 5 - 10 mg.
- Ghi nhận các chỉ tiêu nghiên cứu, tính giá trị các thang điểm đánh giá nguy cơ trước mổ: Cleveland Clinic và ACEF

2.2.6.2. Giai đoạn trong phòng mổ

- Lắp monitor theo dõi nhịp tim, huyết áp, SpO₂. Đặt catheter tĩnh mạch cảnh trong loại 3 nòng; đặt catheter động mạch tại động mạch quay bên phải, đặt đường truyền tĩnh mạch với catheter 18G ở cẳng tay đối diện.
- Thở oxy qua mask 3 – 6 l/phút, vô cảm bằng gây mê nội khí quản.
- *Tiền mê*: Midazolam 0,04 mg/kg (tĩnh mạch).
- *Khởi mê*: Fentanyl 3μg/kg + Rocuronium 0,6 mg/kg + Etomidate (0,2 – 0,3 mg/kg).
- *Duy trì mê*: Duy trì Sevoflurane 0,8 – 1,2 MAC trước và sau chạy máy, Rocuronium 0,6 mg/kg/h, Fentanyl 4 - 5 μg/kg. Khi thực hiện tuần hoàn ngoài cơ thể duy trì propofol TCI 2,2μg /ml huyết tương
- *Kháng sinh*: bắt đầu ngay khi khởi mê (Cefuroxim 30 mg/kg).
- *Thở máy trong mổ*: Bằng máy gây mê với tỷ lệ oxy khí thở vào là 50 - 60%, nhịp thở 12 - 14 lần/phút.
- *Theo dõi trong mổ gồm*: TOF, BIS, HA động mạch xâm lấn, áp lực tĩnh mạch trung tâm, điện tim chuyên đạo D₂ và V₅, SpO₂, đo nhiệt độ hậu họng và trực tràng trên máy Carescape Monitor B650 (của hãng GE Healthcare), áp lực đường thở, xét nghiệm máu toàn bộ, khí máu và điện giải khi cần.

- *Tuần hoàn ngoài cơ thể*: Sử dụng hệ thống tim phổi nhân tạo bằng hệ thống máy C5 của hãng Sorin, Ý với bầu trao đổi oxy kiểu màng vi sợi rỗng. Dịch môi bằng Voluven 6%, Manitol 20% (1 mg/kg), heparin 3 mg/kg, Natribicarbonat 0,5 mmol/kg, bù máu nếu hematocrit dưới 20%, lưu lượng bơm 2,0 - 2,4 lít/phút x diện tích da.



Hình 2.1. Hệ thống tim-phổi máy C5 của hãng Sorin

- *Chống đông*: bằng heparin không phân đoạn với liều 3mg/kg; chạy tim phổi máy khi ACT > 400s. Kết thúc tuần hoàn ngoài cơ thể, trung hoà heparin bằng protamin sulfat.

- *Phương pháp làm liệt tim*: sử dụng dung dịch Custodiol lạnh 6-10°C bơm xuôi dòng qua gốc động mạch chủ; trong trường hợp hở chủ nhiều có thể bơm trực tiếp dung dịch bảo vệ vào lỗ vành hoặc xoang tĩnh mạch vành; bơm nhắc lại sau 90-120 phút.

- *Phương pháp hạ thân nhiệt*: bằng máy trao đổi nhiệt thông qua hệ thống tuần hoàn cơ thể. Duy trì nhiệt độ bình thường hay hạ nhiệt độ vừa hoặc sâu tùy theo tính chất phẫu thuật và yêu cầu của phẫu thuật viên.

2.2.6.3. Giai đoạn sau mổ

- BN được đưa về phòng hồi sức tim ngay sau khi cuộc mổ kết thúc với tình trạng cho phép.

- Thở máy kiểu A/C – VCV, tần số 12 - 16 lần/phút, thể tích khí lưu thông 8 ml/kg cân nặng lý tưởng, áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP) 5 cmH₂O, nồng độ oxy khí thở vào (FiO₂) 50 - 60%, sau đó điều chỉnh theo khí máu.

- Truyền dung dịch tinh thể với liều 30 – 40 ml/kg/24h, trong đó pha 2g kali clorid/lít, magie sulphat 3g/lít dịch truyền đầu tiên, sau đó điều chỉnh tùy theo kết quả điện giải đồ máu.

- Dùng kháng sinh Levofloxacin 500mg/ngày + Unasyn 1,5g x 2 lần/ngày. Giảm đau và an thần bằng fentanyl + midazolam, kết hợp với nefopam truyền tĩnh mạch liên tục. Chống đông bằng heparin không phân đoạn hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp tùy theo đặc điểm của phẫu thuật.

- Các chỉ số chung được theo dõi: nước tiểu, tốc độ dẫn lưu, bilan dịch, thời gian thở máy, thời gian sử dụng và liều thuốc vận mạch, liều lượng thuốc lợi tiểu, tình trạng huyết động, loạn nhịp...

- Xét nghiệm khí máu, công thức máu, đông máu, sinh hóa máu thời điểm khi về Hồi sức, sau 12 giờ và các ngày sau mổ.

- Chụp Xquang ngực ngay sau mổ và ngày thứ 2 sau mổ. Siêu âm Doppler tim thời điểm 6 giờ, 24 giờ sau mổ và các ngày sau mổ.

- Các xét nghiệm đánh giá chức năng thận: cystatin C, ure và creatinin máu được xét nghiệm vào các thời điểm T0: khi về phòng hồi sức, T1: sau 12 giờ sau; T2: sau 24h và T3: sau 48h.

- Các biện pháp điều trị khi có tổn thương thận cấp: tối ưu hóa tình trạng hô hấp, huyết động, xử trí các nguyên nhân mất máu, thiếu dịch, hạ HA...

- Đảm bảo đủ thể tích tuần hoàn, mục tiêu CVP 10-15cmH₂O. Nếu

hạ HA không đáp ứng với bù dịch, dùng thêm các thuốc vận mạch. Nếu tăng thể tích tuần hoàn, dùng lợi tiểu furocemid đường tĩnh mạch: tiêm tĩnh mạch liều 40-80mg/lần x 3 lần cách nhau 1 giờ hoặc truyền TM liên tục 40-80mg/h.

- Kiểm soát thẳng bằng toan kiềm, nếu có toan chuyển hóa: khi pH máu < 7,2; truyền NaHCO₃ 4,2% hoặc 1,4%, 250-500ml. Điều chỉnh tình trạng tăng kali máu nếu có, kiểm soát natri, canxi và phospho máu. Chỉ định lọc máu nếu quá tải dịch không đáp ứng với lợi tiểu, có các biến chứng như tăng kali máu, toan chuyển hóa nặng không điều chỉnh được.

*** Một số kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu:**

- Phương pháp định lượng creatinin huyết thanh: theo phương pháp động học so màu (phản ứng Jaffé) trên máy sinh hóa Olympus AU5800. Creatinin tạo phức hợp màu vàng cam với acid picric trong môi trường kiềm, sự thay đổi mật độ quang được đo ở bước sóng 520/800 nm tỉ lệ với nồng độ creatinin trong mẫu bệnh phẩm. Lấy mẫu 2 ml máu được chống đông EDTA được lấy tại thời điểm NC, ít nhất BN phải có 02 mẫu. Nếu được làm xét nghiệm creatinin ≥ 2 lần/ngày thì lấy kết quả nặng nhất.

- Phương pháp định lượng cystatin C huyết thanh: Các BN được lấy máu với số lượng 2ml vào từng thời điểm theo thiết kế của NC, sử dụng tuýp chống đông bằng heparin hoặc EDTA (không dùng chống đông bằng citrat). Máu được ly tâm ngay trong vòng 30 phút sau khi lấy mẫu, tách chiết phần cần. Phần huyết thanh còn lại nên được làm xét nghiệm ngay hoặc được bảo quản ở tủ lạnh âm sâu $\leq -20^{\circ}\text{C}$ và để xét nghiệm hàng loạt.

Huyết thanh lưu trữ dùng để định lượng cystatin C bằng phương pháp đo độ đục miễn dịch (Particle Enhanced Turbidimetric Immuno Assay: PETIA) trên máy AU5800 của hãng Beckman Coulter tại Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung ương quân đội 108.

Nguyên lý của phương pháp: hạt latex được tráng và bọc kháng thể đặc

hiệu kháng cystatin C ở người sẽ gắn kết với cystatin C trong mẫu tạo phức hợp, phức hợp này làm thay đổi độ hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 540nm và tỷ lệ thuận với nồng độ cystatin C trong máu.

2.2.7. Xử lý số liệu và các thuật toán sử dụng trong nghiên cứu

Các bước thực hiện phân tích

* Mô tả và phân tích số liệu theo mục tiêu đề tài:

Biến số rời: tính tỷ lệ phần trăm. Biến liên tục: tính trung bình và độ lệch chuẩn với độ tin cậy 95%

* Phân tích đơn biến: để xác định rõ mối liên quan giữa các biến số trước, trong và sau mổ với tổn thương thận trước và sau mổ.

- Biến số rời: kiểm định χ^2 hoặc Fisher exact test. Xác định tỷ suất chênh (odd ratio - OR) và khoảng tin cậy 95% (95% CI).

- Biến liên tục: so sánh trung bình của biến liên tục giữa các nhóm AKI bằng t-test. Nếu biến liên tục có nhiều phân tầng sử dụng ANOVA test. Nếu so sánh trung bình của biến liên tục tại các thời điểm khác nhau sử dụng t-test.

- Tính hệ số tương quan (r): xác định mối tương quan giữa creatinin và cystatin C huyết thanh, MLCT tính bằng creatinin và tính bằng cystatin C huyết thanh. Các khoảng giá trị của hệ số tương quan được xác định như sau:

- o $r \geq 0,7$: Tương quan rất chặt
- o $0,7 > r \geq 0,5$: Tương quan chặt
- o $0,5 > r \geq 0,3$: Tương quan vừa
- o $r < 0,3$: Ít tương quan
- o r (-): Tương quan nghịch; r (+): Tương quan thuận

* Phân tích đa biến: các yếu tố nguy cơ mắc AKI được tìm thấy có ý nghĩa trong phân tích đơn biến, tiếp tục đưa vào phân tích hồi qui đa biến để tìm yếu tố liên quan độc lập đến nguy cơ mắc AKI.

* Phân tích diện tích dưới đường cong biểu diễn (areas under ROC curve

- AUC): nhằm đánh giá giá trị chẩn đoán của các thang điểm và của cystatin C; dựa vào hệ thống thang điểm sau:

Nếu AUC = 0,5 - 0,59: không có giá trị chẩn đoán.

Nếu AUC từ 0,61 – 0,69: giá trị chẩn đoán kém.

Nếu AUC từ 0,7- 0,79: giá trị chẩn đoán tương đối tốt.

Nếu AUC từ 0,8 - 0,89: giá trị chẩn đoán tốt.

Nếu AUC từ 0,9 – 1: giá trị chẩn đoán rất tốt.

- Tìm điểm cut-off trên đường cong ROC dựa vào chỉ số Youden index, tính độ nhạy (Se: sensitivity), độ đặc hiệu (Sp: specificity), giá trị dự báo âm tính (Positive Predicted Value) và giá trị dự báo dương tính (Negative Predicted Value) của chẩn đoán tại giá trị cut-off theo các công thức sau:

Độ nhạy = Số dương tính thật/(số dương tính thật + số âm tính giả)

Độ đặc hiệu = Số âm tính thật/ (số âm tính thật + số dương tính giả)

Giá trị dự báo dương tính: Số dương tính thật/ tổng số dương tính

Giá trị dự báo âm tính: số âm tính thật /tổng số âm tính

Phân tích số liệu sử dụng bằng phần mềm SPSS 20.0. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

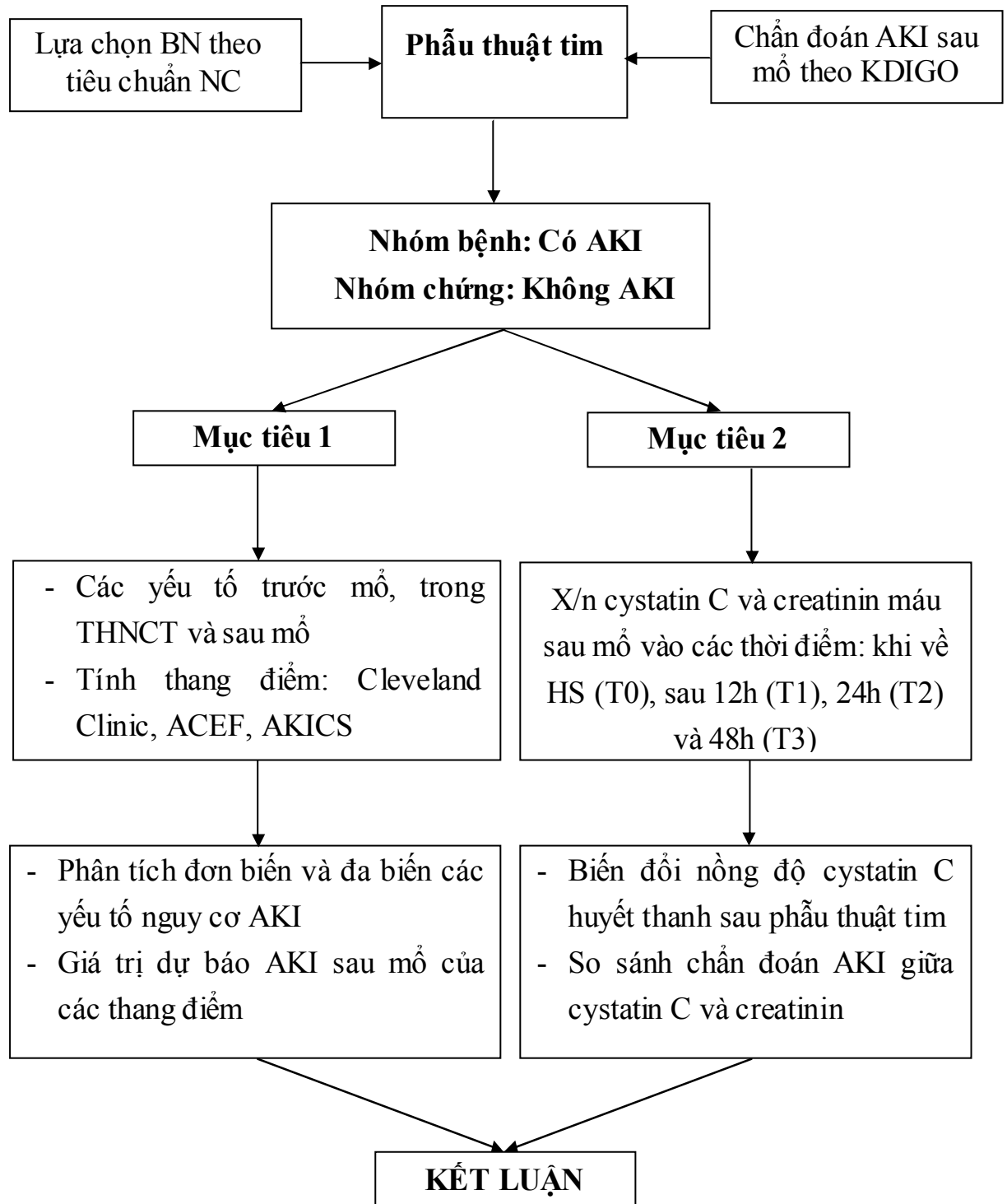
2.2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu này nhằm áp dụng những kết quả nghiên cứu thu được trong quá trình chẩn đoán tổn thương thận cấp, từ đó đưa ra được những biện pháp dự phòng bệnh và những biện pháp điều trị phù hợp, không gây nguy hiểm cho người bệnh.

- Việc tiến hành NC có sự xin phép và sự đồng ý của Ban giám đốc, Hội đồng y đức Bệnh viện TƯQĐ 108.

- Các thông tin thu thập được về đối tượng nghiên cứu chỉ được dùng với mục đích nghiên cứu.

2.2.9. Sơ đồ nghiên cứu



Hình 2.2. Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

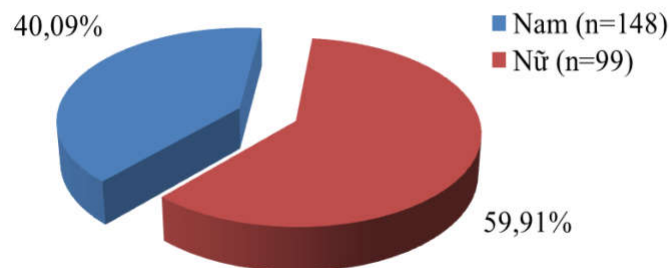
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu gồm 247 BN phẫu thuật tim dưới tuần hoàn ngoài cơ thể tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108 từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2017; nhóm NC có các đặc điểm sau:

Bảng 3.1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi

Tuổi (năm)	Đối tượng NC (n=247)	
	n	%
< 40	36	14,6
40-64	158	64,0
≥ 65	53	21,5
Trung bình ($X \pm SD$)	53,32 ± 12,76	
Min-Max	18-77	

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng NC (NC) là $53,32 \pm 12,76$ tuổi. Nhóm tuổi từ 40-64 chiếm tỷ lệ cao nhất (64,0%)



Biểu đồ 3.1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới

Nhận xét: Nam giới chiếm 59,91% trong đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ nam/nữ: 1,5/1

Bảng 3.2. Đặc điểm chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể và diện tích da

Đặc điểm	Đối tượng NC (n=247)
	$X \pm SD$
Cân nặng (kg) ($X \pm SD$)	$55 \pm 9,67$
Chiều cao (cm) ($X \pm SD$)	$161 \pm 7,49$
BMI (kg/m^2)	$21,1 \pm 2,8$
BSA (m^2)	$1,57 \pm 0,16$

Chú thích (BMI: chỉ số khối cơ thể; BSA: diện tích da cơ thể)

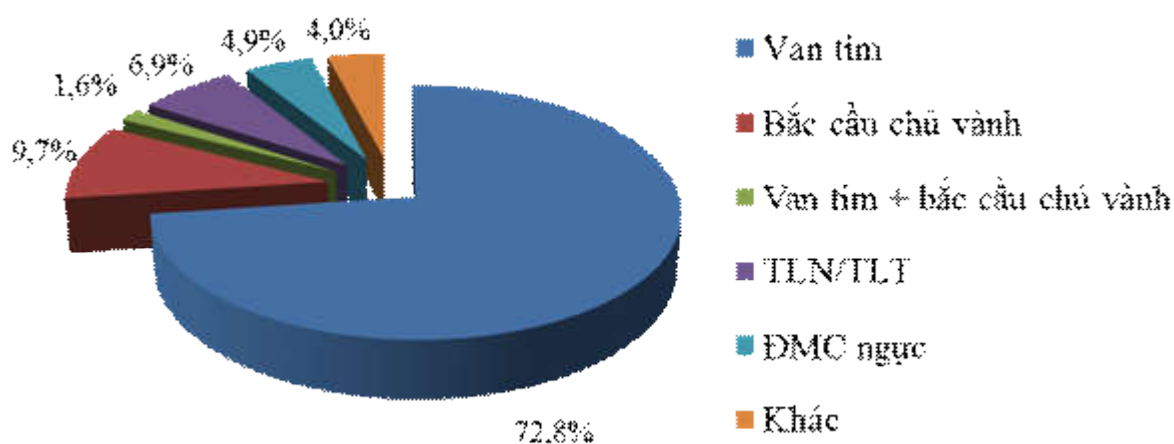
Nhận xét: Đối tượng NC có chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình là $21,1 \pm 2,8 \text{ kg}/\text{m}^2$, diện tích da trung bình là $1,57 \pm 0,16 \text{ m}^2$

Bảng 3.3. Đặc điểm các bệnh lý kết hợp

Đặc điểm	Đối tượng NC (n=247)	
	n	%
Đái tháo đường	14	5,67
Tăng huyết áp	72	29,15
Bệnh ĐM ngoại vi	3	1,2
Hút thuốc lá	12	4,86
Đột quy não cũ	28	11,34
PT tim trước đây	17	6,88
Rung nhĩ	100	40,49

(Chú thích: PT: phẫu thuật; ĐM: động mạch)

Nhận xét: 29,15% có tăng HA, 11,34% có đột quy não cũ. PT tim trước đây có 6,88% và 5,67% có đái tháo đường, rung nhĩ chiếm 40,49%.



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo loại phẫu thuật

Nhận xét: Loại phẫu thuật chủ yếu là van tim chiếm 72,8%, tiếp đó là bắc cầu nội chủ vành chiếm 9,7%. Phẫu thuật van + cầu vành chiếm 1,6%.

Bảng 3.4. Đặc điểm chức năng tim trước mổ

Đặc điểm	Đối tượng NC (n=247)	
	n	(%)
Suy tim		
NYHA I-II	168	68,02
NYHA III-IV	49	19,84
Phân suất tổng máu thất trái (EF)		
< 40%	7	2,83
≥ 40%	240	97,17
Áp lực ĐMP tâm thu (mmHg)		
< 40	143	59,09
≥ 40	99	40,91

(*Chú thích:* NYHA: New York Heart Association; ĐMP: động mạch phổi;

TT tâm thu; TTr: tâm trương)

Nhận xét: Nhóm suy tim nặng (NYHA III-IV) chiếm 19,84%; có 7/247 BN (2,83%) có phân suất tổng máu thất trái dưới 40%. 40,91% có tăng AL ĐPMTT > 40mmHg

Bảng 3.5. Đặc điểm về chức năng thận và xét nghiệm trước mổ

Đặc điểm	Đối tượng NC (n=247)
	$X \pm SD$
Ure máu (mmol/L)	6,96 ± 2,68
Creatinin máu (μmol/L)	80,47±25,63
MLCT (ml/phút/1,73m ²)	89,79±24,18
Hồng cầu (T/L)	4,73±0,64
Hemoglobin (g/L)	139,34±16,19
Bạch cầu (G/L)	7,77±2,39
Tiểu cầu (G/L)	243,23±80,78
Fibrinogen (g/L)	4,17±1,12
Tỷ lệ prothrombin (%)	93,42±17,44
Glucose máu (mmol/L)	5,39±1,23
SGOT (UI/L)	35,72±57,14
SGPT (UI/L)	31,34±40,07
Acid uric (μmol/L)	409,29±110,43
ProBNP (ng/L)	1166,82±2004,75
Natri máu (mmol/L)	136,15±2,93
Kali máu (mmol/L)	3,97±0,39

(Chú thích: MLCT: mức lọc cầu thận)

Nhận xét:

- Creatinin trước mổ trung bình là 80,47±25,63 μmol/L, MLCT trước mổ trung bình là 89,79±24,18.

- Các giá trị trung bình của xét nghiệm công thức máu, đông máu, chức năng gan và điện giải trong giới hạn bình thường.

3.2. Vai trò chẩn đoán tổn thương thận cấp của KDIGO, RIFLE, AKIN và cystatin C huyết thanh

3.2.1. Chẩn đoán tổn thương thận cấp theo KDIGO, RIFLE và AKIN

Bảng 3.6. Biến đổi ure, creatinin huyết thanh và mức lọc cầu thận sau mổ

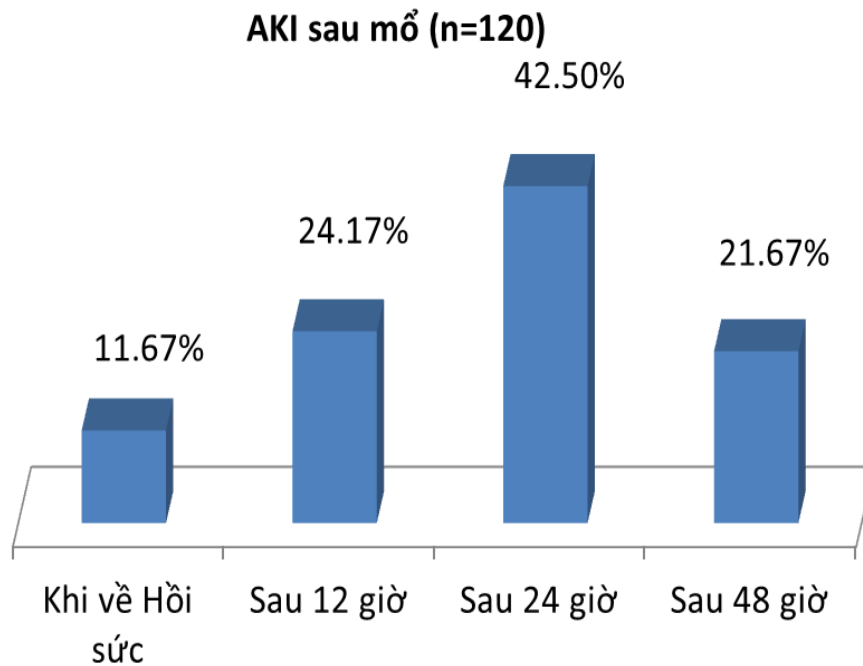
Thời điểm	Nhóm	AKI ⁽¹⁾	Không AKI ⁽²⁾	Chung	P ¹⁻²
		(n = 120)	(n = 127)	(n = 247)	
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Ure-T0		7,82±2,58	6,23±1,83	6,99±2,35	< 0,001
Ure-T1		9,21±2,98	6,97±2,01	8,33±2,85	< 0,001
Ure-T2		10,78±4,00	7,41±2,20	9,12±3,65	< 0,001
Ure-T3		11,95±4,99	6,95±2,60	9,46±4,70	< 0,001
Creatinin-T0		98,81±36,77	75,92±18,37	86,79±30,77	< 0,001
Creatinin-T1		120,64±41,84	84,89±17,36	106,64±38,49	< 0,001
Creatinin-T2		138,61±60,54	82,64±18,58	111,00±52,96	< 0,001
Creatinin-T3		119,74±66,15	67,87±16,77	94,04±54,88	< 0,001
MLCT-T0		72,52±22,02	92,31±22,21	82,91±24,15	< 0,001
MLCT-T1		56,11±19,96	79,97±19,24	65,46±21,79	< 0,001
MLCT-T2		51,26±18,57	86,18±23,93	68,49±27,60	< 0,001
MLCT-T3		68,39±33,80	108,61±29,30	88,32±37,46	< 0,001

Chú thích: MLCT: mức lọc cầu thận (ml/phút/1,73m²); ure (mmol/L); creatinin (μmol/L)

Nhận xét:

- Ở nhóm AKI cũng như BN sau mổ chung, ure máu tăng dần từ thời điểm T0 đến T3; creatinin tăng từ T0 đến T2 và giảm xuống ở T3.

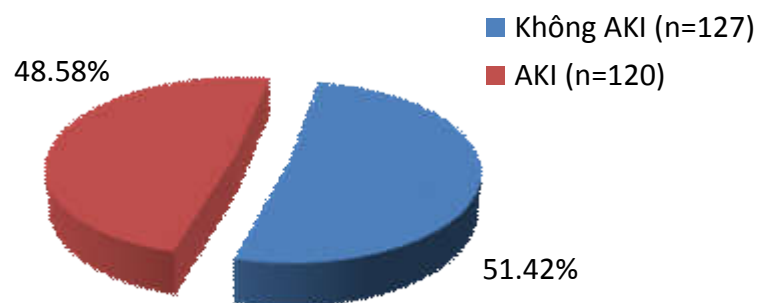
- Ngược lại, MLCT giảm dần từ T0 đến T2 và tăng trở lại ở T3



Biểu đồ 3.3. Thời điểm xuất hiện AKI sau mổ theo tiêu chuẩn KDIGO

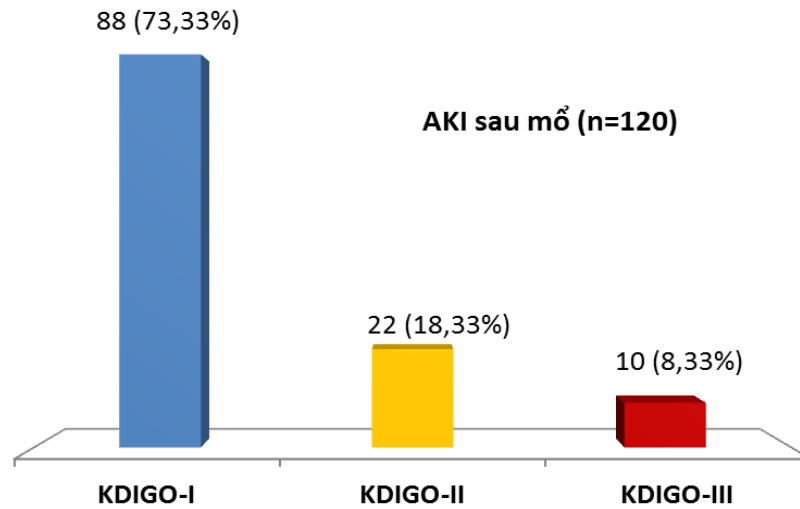
Nhận xét:

- Trong ngày đầu sau mổ: có 11,67% AKI xuất hiện ngay khi về Hồi sức, 24,17% phát hiện sau đó 12h.
- Ngày thứ 2 sau mổ (sau 24h) phát hiện AKI với tỷ lệ cao nhất (42,5%).



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ AKI sau mổ tìm theo tiêu chuẩn KDIGO

Nhận xét: tỷ lệ tổn thương thận cấp sau mổ theo tiêu chuẩn KIDGO là 48,58%



Biểu đồ 3.5. Các giai đoạn của AKI sau mổ tim theo tiêu chuẩn KDIGO

Nhận xét: theo tiêu chuẩn KDIGO, AKI ở giai đoạn I chiếm tỷ lệ cao nhất (73,33%), tiếp đến là giai đoạn II (18,33%) và giai đoạn III (8,33%).

Bảng 3.7. Giá trị trung bình nồng độ creatinin huyết thanh và mức lọc cầu thận sau mổ theo các giai đoạn AKI

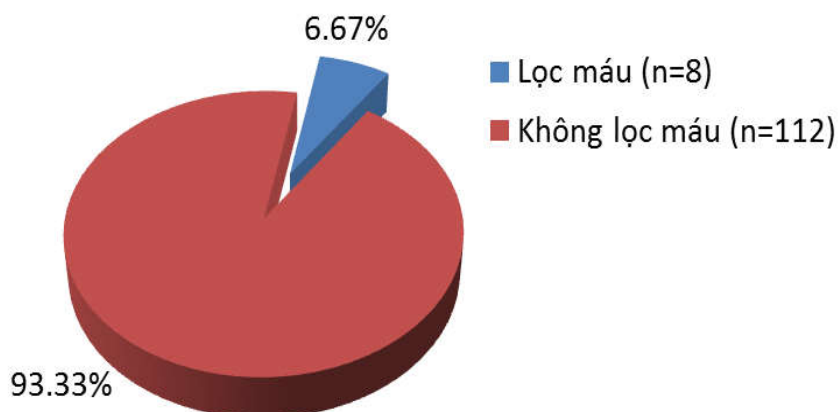
Giai đoạn	Không AKI (n=127)	AKI-I (n=88)	AKI-II (n=22)	AKI-III (n=10)	p
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	87,0±16,8	124,8±48,0	176,1±50,7	281,9±56,4	<0,001
MLCT (ml/phút/1,73m ²)	108,0±28,8	79,9±28,7	52,2±17,8	23,1±9,2	<0,001

Chú thích: MLCT: mức lọc cầu thận

Nhận xét:

- Creatinin huyết thanh trung bình của AKI-I, II, III lần lượt là 124,8±48,0; 176,1±50,7 và 281,9±56,4 $\mu\text{mol/L}$.

- MLCT trung bình của các giai đoạn I, II, III lần lượt là 79,9±28,7; 52,2±17,8 và 23,1±9,2 ml/phút/1,73m².



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ AKI phải điều trị lọc máu

Nhận xét: trong 120 BN có AKI sau mổ, tỷ lệ phải điều trị bằng lọc máu chiếm 6,67%

Bảng 3.8. So sánh tỷ lệ AKI sau mổ theo các tiêu chuẩn KDIGO, RIFLE và AKIN

Tiêu chuẩn chẩn đoán	KDIGO ⁽¹⁾	RIFLE ⁽²⁾	AKIN ⁽³⁾
	n (%)	n (%)	n (%)
Tỷ lệ AKI sau mổ (n, %)	120 (48,58%)	98 (39,67%)	116 (46,96%)
p	p¹⁻² = 0,04	p ²⁻³ =0,10	p ¹⁻³ =0,71

Nhận xét:

- Sử dụng tiêu chuẩn KDIGO, số BN được chẩn đoán AKI sau mổ là cao nhất (48,58%), tiếp đến là AKIN (46,96%) và RIFLE (39,67%)

- Khác biệt về tỷ lệ chẩn đoán có ý nghĩa giữa KIDGO và RIFLE ($p < 0,05$), nhưng không có ý nghĩa giữa KDIGO và AKIN cũng như giữa RIFLE và AKIN ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. So sánh các giai đoạn AKI theo tiêu chuẩn KDIGO và RIFLE

Giai đoạn AKI	RIFLE (n,%)				
	Không AKI	R	I	F	Tổng
Không AKI	127(51,41)	0	0	0	127(51,41)
KDIGO					
I	22(8,91)	66(26,7)	0	0	88 (35,62)
II	0	0	22(8,91)	0	22(8,91)
III	0	0	2(0,81)	8(3,23)	10(4,05)
Tổng	149(60,33)	66(26,7)	24(9,72)	8(3,23)	247(100)

Nhận xét:

- Có tổng số 22 trường hợp AKI ca phát hiện bằng KDIGO nhưng không được chẩn đoán bằng RIFLE, trong đó, cả 22 ca này thỏa mãn tiêu chuẩn có tăng creatinin $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ (theo KDIGO) nhưng không thỏa mãn tiêu chuẩn tăng $\geq 1,5$ lần giá trị nền theo RIFLE.

- Có 2 trường hợp phải điều trị lọc máu (giai đoạn III của KDIGO), nhưng mức tăng của creatinin chỉ nằm trong giai đoạn *tổn thương* của RIFLE.

Bảng 3.10. So sánh các giai đoạn AKI theo tiêu chuẩn KDIGO và AKIN

Giai đoạn AKI	AKIN (n,%)				
	Không AKI	I	II	III	Tổng
Không AKI	127(51,41)	0	0	0	127(51,41)
KDIGO					
I	4(1,62)	84(34,01)	0	0	88 (35,62)
II	0	4(1,62)	18(7,29)	0	22(8,91)
III	0	1(0,40)	1(0,40)	8(3,23)	10(4,05)
Tổng	131(53,03)	89(36,03)	19(7,69)	8(3,23)	247(100)

Nhận xét:

- So sánh tiêu chuẩn KDIGO và AKIN, chỉ có 4 số BN được phát hiện thêm bởi KDIGO. Cả 4 BN này thỏa mãn tiêu chuẩn creatinin tăng gấp 1,5 lần giá trị nền nhưng không $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ hoặc 1,5 lần giá trị creatinin 48h trước mổ (do mức creatinin nền thấp hơn mức 48h trước mổ).

- Có 4 BN ở giai đoạn AKIN I thỏa mãn tiêu chuẩn của KDIGO II, 1 BN AKIN I và 1 BN AKIN II thỏa mãn KDIGO III.

Bảng 3.11. So sánh các giai đoạn AKI theo tiêu chuẩn RIFLE và AKIN

Tiêu chuẩn	RIFLE (n,%)				
	Không AKI	R	I	F	Tổng
Không AKI	127(51,41)	4(1,62)	0	0	131(53,03)
AKIN I	22(8,91)	62(25,1)	4(1,62)	1(0,40)	89(36,03)
AKIN II	0	0	18(7,29)	1(0,40)	19(7,69)
AKIN III	0	0	2(0,81)	6(2,43)	8(3,24)
Tổng	149(60,33)	66(26,7)	24(9,72)	8(3,24)	247(100)

Nhận xét:

- So sánh tiêu chuẩn RIFLE và AKIN, AKIN giúp phát hiện thêm 22 BN AKI so với RIFLE

- Ngược lại, RIFLE phát hiện thêm 4 BN không được chẩn đoán AKI khi dùng tiêu chuẩn AKIN. 4 BN này có mức creatin tăng $\geq 1,5$ lần giá trị nền nhưng không tăng đạt mức $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$.

- Có 2 trường hợp giai đoạn *tổn thương* của RIFLE nhưng có chỉ định lọc liên tục nên nằm trong giai đoạn III của AKIN (và tương tự trong giai đoạn III của KDIGO)

Bảng 3.12. Liên quan giữa AKI và thời gian nằm viện

Thời gian	Không AKI	AKI – I	AKI – II	AKI – III	p
	(n=127)	(n=88)	(n=22)	(n=10)	
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	
Số ngày nằm ICU sau mổ	2,44 ± 1,08	3,57 ± 3,40	5,09 ± 4,98	6,00 ± 3,71	<0,001
Số ngày nằm viện sau mổ	14,02 ± 7,57	16,86 ± 8,62	20,36 ± 10,37	27,90 ± 12,5	< 0,01
Tổng số ngày nằm viện	27,89 ± 12,92	28,47 ± 13,87	33,77 ± 19,55	37,8 ± 24,25	< 0,05

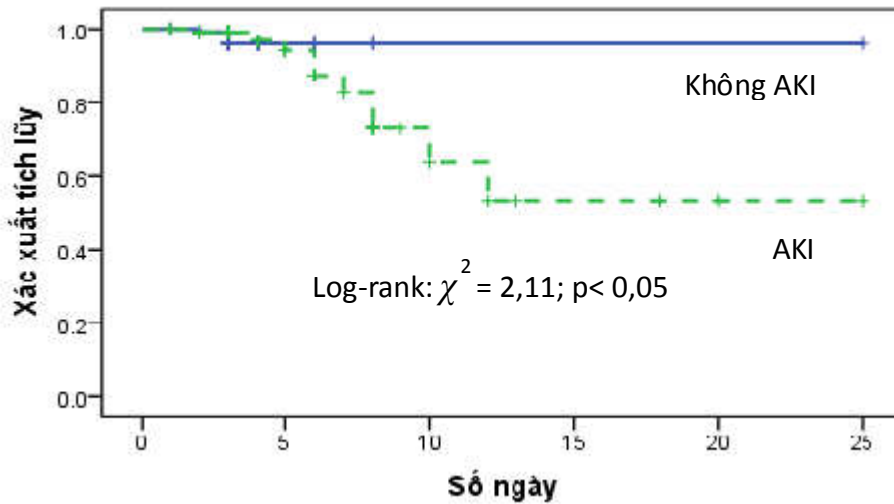
Nhận xét: Các thời gian nằm hồi sức sau mổ và thời gian nằm viện sau mổ đều tăng hơn ở nhóm có tổn thương thận cấp sau mổ và tăng theo mức độ nặng của tổn thương; khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,01$

Bảng 3.13. Liên quan giữa AKI và tử vong sau mổ

AKI	Không AKI ¹	AKI ²	Chung	p ^{1-2*}
	(n=127)	(n=120)	(n=247)	
	(n,%)	(n,%)	(n,%)	
Tử vong	2 (1,57%)	9 (7,5%)	11 (4,45%)	0,03

(Chú thích: *: Fisher Exact Test)

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong chung sau mổ là 4,45%, trong đó nhóm có AKI là 7,5% so với 1,57% ở nhóm không AKI; khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,03$



Biểu đồ 3.7. Tiên lượng sống ở nhóm có và không có tổn thương thận

Nhận xét: nhóm AKI có dự đoán tiên lượng sống theo thời gian thấp hơn so với nhóm không AKI ($p < 0,05$)

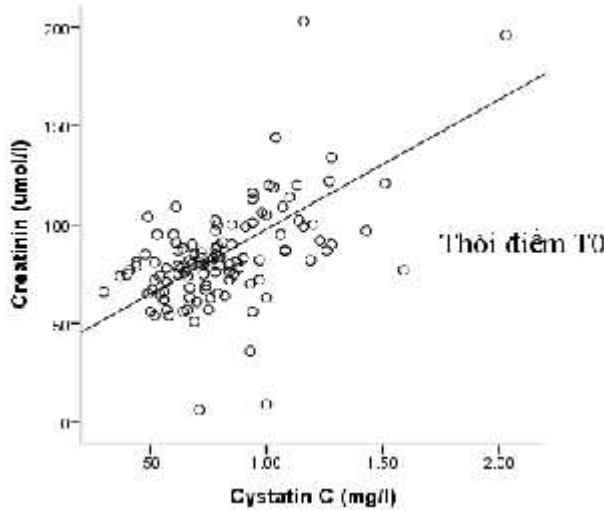
3.2.2. Giá trị chẩn đoán tổn thương thận cấp của cystatin C huyết thanh

Bảng 3.14. So sánh giá trị trung bình của cystatin C huyết thanh theo các thời điểm sau mổ

Thời điểm	Cystatin C huyết thanh (mg/L)		P _t -test
	AKI (n=120)	Không AKI (n=127)	
Về Hồi sức	0,939 ± 0,316	0,706 ± 0,210	< 0,001
12h	1,052 ± 0,447	0,802 ± 0,244	< 0,01
24h	1,183 ± 0,564	0,802 ± 0,229	< 0,001
48h	1,202 ± 0,515	0,788 ± 0,208	< 0,001

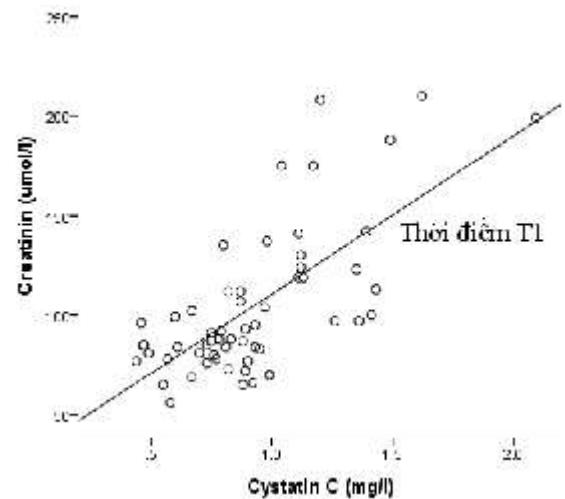
Nhận xét:

- Tại tất cả các thời điểm từ T0 đến T3, giá trị cystatin C ở nhóm có AKI sau mổ đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có AKI và tăng theo các thời điểm từ T0 đến T3.



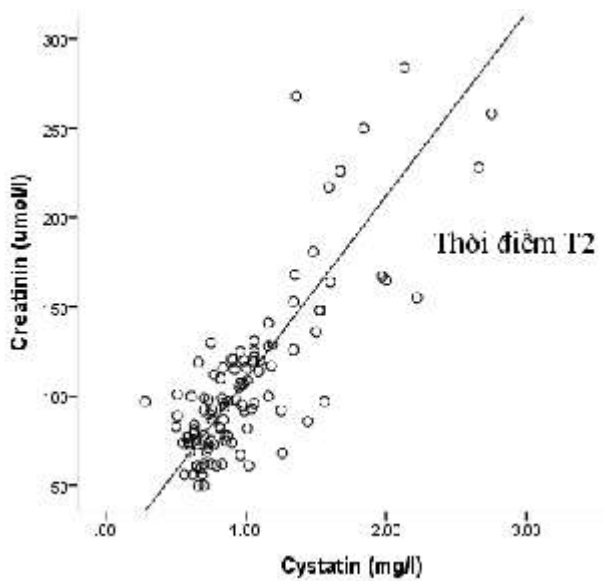
$$r = 0,54 \quad (p < 0,001)$$

$$Y = 111,11X - 33,33$$



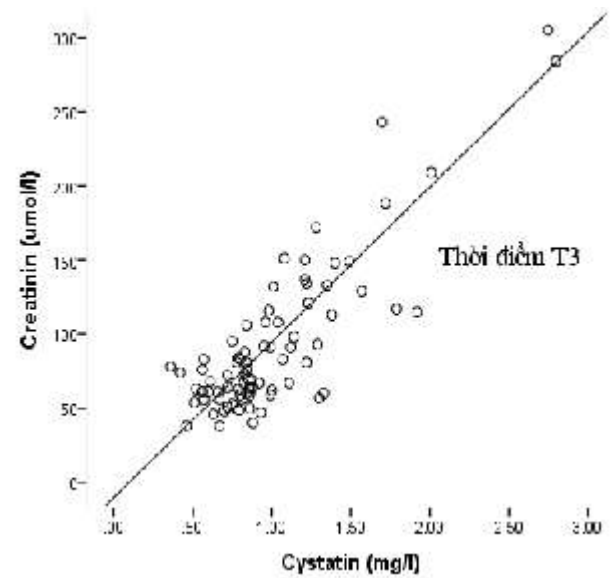
$$r = 0,70 \quad (p < 0,001)$$

$$Y = 111,11X + 16,67$$



$$r = 0,83 \quad (p < 0,001)$$

$$Y = 71,43X + 50$$

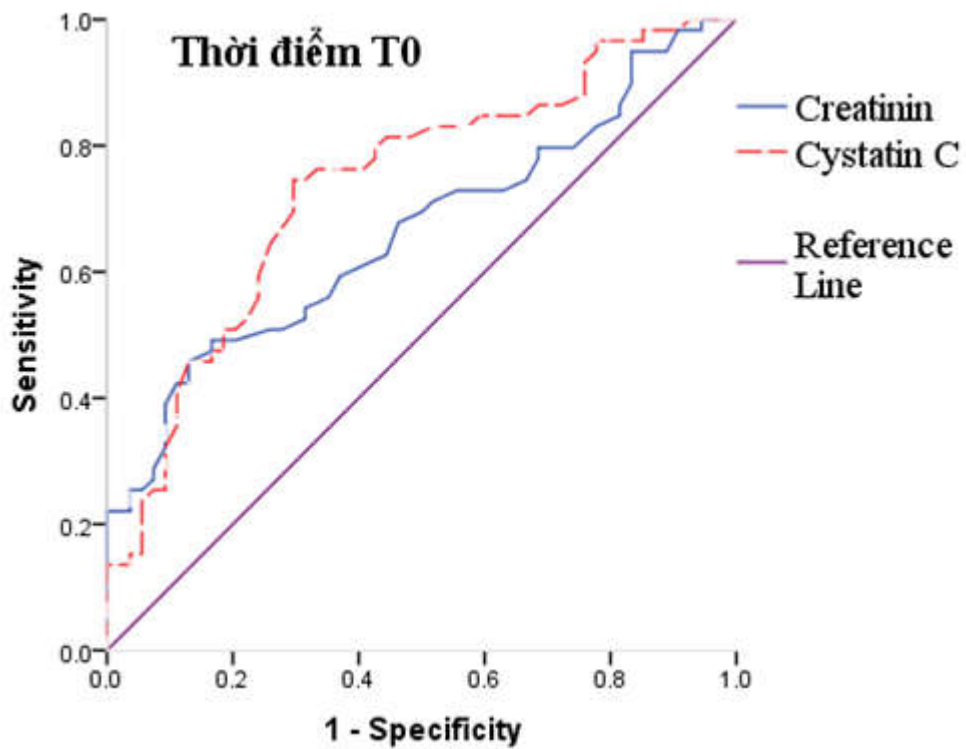


$$r = 0,77 \quad (p < 0,001)$$

$$Y = 133,33X + 0$$

Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa cystatin C và creatinin huyết thanh tại các thời điểm T0 đến T3

Nhận xét: tại các thời điểm từ T0 –T3 sau mổ, creatinin và cystatin huyết thanh đều có tương quan thuận mức độ chặt (hệ số r lần lượt là 0,54; 0,70; 0,83 và 0,77).

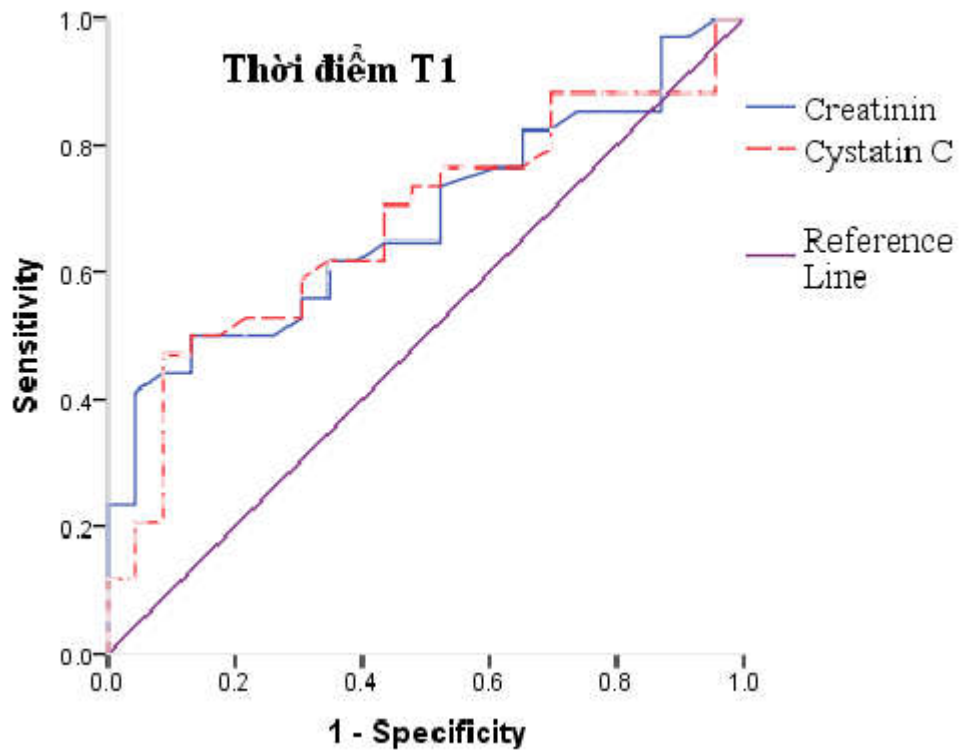


Biến số	AUC ± SE	95% CI	p
Creatinin	0,66 ± 0,05	0,56-0,76	< 0,05
Cystatin C	0,73 ± 0,04	0,64-0,82	< 0,001

Biểu đồ 3.9. Diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C và creatinin huyết thanh tại thời điểm T0

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của cystatin C huyết thanh ở mức khá tốt (0,73)
- AUC của creatinin ở thời điểm T0 ở mức thấp hơn (0,664).

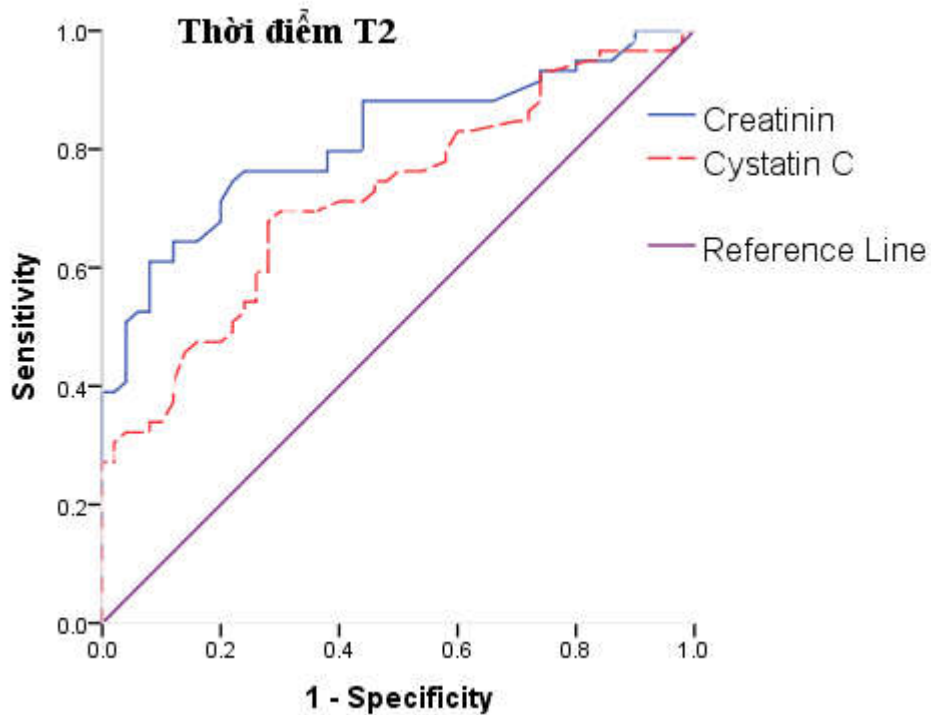


Biến số	AUC \pm SE	95% CI	p
Creatinin	0,68 \pm 0,05	0,54-0,81	< 0,05
Cystatin C	0,67 \pm 0,04	0,53-0,81	< 0,05

Biểu đồ 3.10. Diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C và creatinin huyết thanh tại thời điểm T1

Nhận xét:

- Tại thời điểm T1, giá trị chẩn đoán của creatinin và cystatin C huyết thanh là tương đương và ở mức tương đối thấp (0,67-0,68) với $p < 0,05$

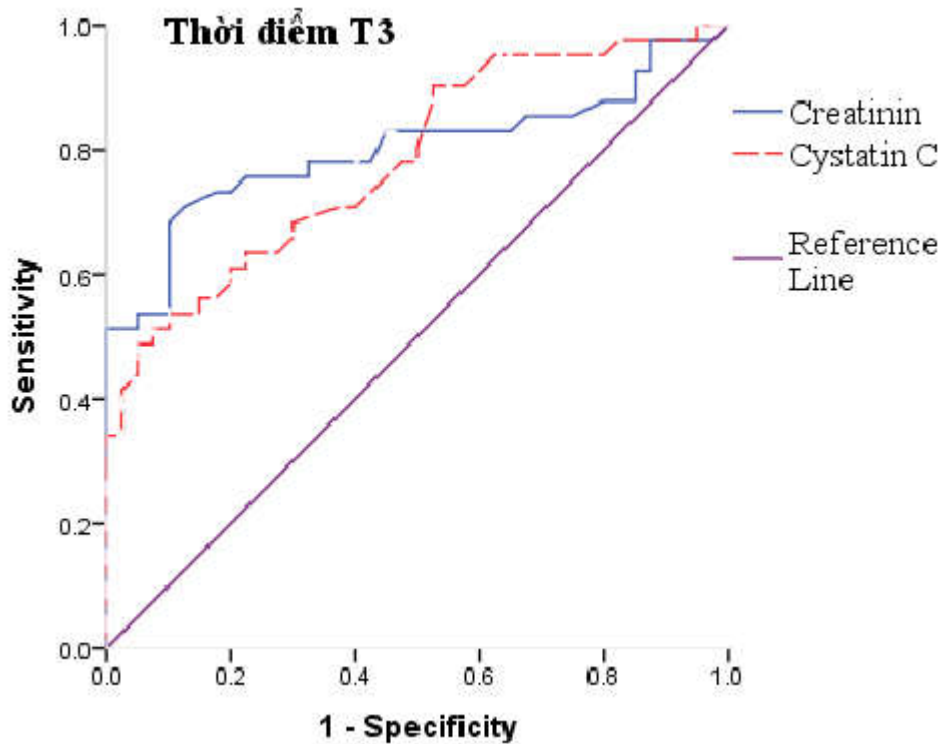


Biến số	AUC ± SE	95% CI	p
Creatinin	0,81 ± 0,07	0,73-0,89	< 0,001
Cystatin C	0,72 ± 0,07	0,62-0,81	< 0,001

Biểu đồ 3.11. Diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C và creatinin huyết thanh tại thời điểm T2

Nhận xét:

- Tại thời điểm ngày thứ 2 sau mổ (T2), giá trị chẩn đoán của creatinin cao hơn so với cystatin C huyết thanh (AUC lần lượt là 0,81 và 0,72 với $p < 0,001$)



Biến số	AUC ± SE	95% CI	p
Creatinin	0,80 ± 0,05	0,69-0,90	< 0,001
Cystatin C	0,78 ± 0,05	0,68-0,88	< 0,001

Biểu đồ 3.12. Diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C và creatinin huyết thanh tại thời điểm T3

Nhận xét:

- Tại thời điểm ngày thứ 3 sau mổ (T3), giá trị chẩn đoán của creatinin cao hơn so với cystatin C và đều ở mức tương đối tốt (AUC lần lượt là 0,80 và 0,78; $p < 0,001$)

Từ kết quả của phân tích đường cong AUC qua các thời điểm sau mổ, cystatin C có giá trị chẩn đoán cao hơn so với creatinin ở thời điểm khi về Hồi sức (T0). Do vậy, chọn thời điểm này để tính cut-off và độ nhạy, độ đặc hiệu của chẩn đoán.

Bảng 3.15. Điểm cut-off và hiệu lực chẩn đoán của cystatin C huyết thanh tại thời điểm T0

Hiệu lực chẩn đoán	Cut-off	Youden index	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Cystatin C (mg/L)	0,765	0,404	80,35	61,29	71,4	69,0

Chú thích: Se: độ nhạy; Sp: độ đặc hiệu; PPV: giá trị dự báo dương tính; NPV: giá trị dự báo âm tính

Nhận xét:

- Tại giá trị cut-off = 0,765mg/L, cystatin C có độ nhạy chẩn đoán là 80,35% và độ đặc hiệu là 61,29%

- Các giá trị dự báo âm tính và dự báo dương tính ở mức tương đối cao.

3.3. Các yếu tố nguy cơ và các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp sau mổ tim

3.3.1. Phân tích đơn biến và đa biến yếu tố nguy cơ tổn thương thận cấp

Bảng 3.16. Các yếu tố tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể và diện tích da

Biến số	AKI (n=120)	Không AKI (n=127)	p χ^2	
	< 40	9	27	< 0,01
Tuổi	40-64	75	83	> 0,05
	≥ 65	36	17	< 0,01
	Nam	76	72	> 0,05
Nữ	44	55		
BMI ≥ 25 kg/m²	12	7	> 0,05	
BSA $\geq 1,7$ m²	23	26	> 0,05	

(Chú thích: BMI: chỉ số khối cơ thể; BSA: diện tích da cơ thể).

Nhận xét:

- Yếu tố tuổi ≥ 65 có liên quan đến tăng AKI sau mổ ($p < 0,01$); ngược lại yếu tố tuổi < 40 lại liên quan đến giảm AKI sau mổ ($p < 0,01$).

- Không có khác biệt về giới, BMI, BSA giữa nhóm AKI và không AKI.

Bảng 3.17. Các yếu tố bệnh kết hợp và loại phẫu thuật tim

Biến số	AKI (n=120)	Không AKI (n=127)	P_{χ²}
Đái tháo đường	12	2	< 0,01*
Tăng HA	49	23	< 0,001
Hút thuốc lá	7	5	> 0,05
Đột quy não	16	12	> 0,05
Bệnh ĐM ngoại vi	2	1	> 0,05*
Rung nhĩ	53	47	> 0,05
Tiền sử PT tim	7	10	> 0,05
Dùng thuốc ƯCMC	50	36	< 0,05
Dùng thuốc lợi tiểu	33	24	> 0,05
PT van tim	90	94	> 0,05
<i>PT 1 loại van</i>	48	65	> 0,05
<i>PT ≥ 2 van</i>	42	29	< 0,05
PT bắc cầu chủ vành đơn thuần	17	7	< 0,05
PT van + bắc cầu chủ vành	3	1	> 0,05*
PT thông liên nhĩ/Liên thất	0	17	< 0,05
PT động mạch chủ ngực	10	2	< 0,05*
PT khác	3	7	> 0,05*

(Chú thích: ƯCMC: ứr chế men chuyển; *: Fisher Exact Test)

Nhận xét:

- Trong các bệnh kết hợp, có sự khác biệt về đái tháo đường, tăng huyết áp và dùng ƯCMC giữa nhóm AKI và không AKI sau mổ (p<0,01).

- Liên quan đến loại PT, các yếu tố khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm bao gồm: PT ≥ 2 van, PT bắc cầu nối chủ vành và PT ĐMC ngực

Bảng 3.18. Mức độ suy tim và các chỉ số siêu âm tim trước mổ

Biến số	AKI (n=120)	Không AKI (n=127)	Pχ^2
NYHA			
>2	26	23	> 0,05
≤2	94	104	
EF (%)			
< 40	2	5	>0,05*
≥ 40	118	122	
ALĐMPTT (mmHg)			
≥ 40	43	56	> 0,05
< 40	74	69	
Dd (mm)			
≥ 60	21	28	> 0,05
< 60	99	99	
Ds (mm)			
≥ 40	27	23	> 0,05
< 40	93	104	
Thất phải (mm)			
≥ 30	14	11	> 0,05
< 30	106	1116	

(Chú thích: NYHA: New York Heart Association; EF: phân suất tổng máu; ALĐMPTT : áp lực động mạch phổi tâm thu; Dd: đường kính thất trái tâm trương; Ds: Đường kính thất trái tâm thu; *Fisher Exact Test)

Nhận xét: Không thấy mối liên quan của mức độ suy tim và các chỉ số đánh giá chức năng tim trên siêu âm với AKI sau mổ.

Bảng 3.19. Các chỉ số chức năng thận và một số xét nghiệm trước mổ

Biến số	AKI (n=120)	Không AKI (n=127)	P_{χ²}
MLCT < 60 (ml/phút/m ²)	25	11	< 0,01
Ure máu ≥ 9 (mmol/L)	21	20	> 0,05
Creatinin máu ≥ 106 μmol/L	13	5	< 0,05
Bạch cầu ≥ 12(G/L)	6	6	> 0,05
Hemoglobin < 120(g/L)	13	12	> 0,05
Glucose > 7 (mmol/L)	14	6	< 0,05
Acid uric > 420(μmol/L)	55	44	> 0,05
ProBNP > 1000(ng/L)	28	20	> 0,05
SGOT > 40 (UI/L)	29	27	> 0,05
SGPT > 40(UI/L)	24	22	> 0,05
Kali > 4.5 (mmo/L)	9	7	> 0,05

Chú thích: MLCT: mức lọc cầu thận

Nhận xét:

- Có sự khác biệt của một số yếu tố trước mổ, bao gồm: MLCT trước mổ < 60ml/phút/1,73m², creatinin máu ≥106μmol/L và glucose trước mổ >7mmol/L giữa 2 nhóm có và không có AKI sau mổ

- Các chỉ số xét nghiệm khác không thấy sự khác biệt

Bảng 3.20. Các chỉ số tuần hoàn ngoài cơ thể và hồi sức trong mổ

Biến số	AKI (n=120)	Không AKI (n=127)	P_{χ²}
THNCT ≥ 120 phút	61	26	< 0,001
Kẹp ĐMC ≥ 60 phút	104	68	< 0,001
Truyền HC khối	104	88	< 0,01
Truyền HTT ≥ 2đv	44	18	< 0,001
Truyền tiểu cầu	21	13	> 0,05
Cân bằng dịch âm	37	30	> 0,05
Thân nhiệt < 35°C	13	5	< 0,05
ACT ≥ 500 giây	87	84	> 0,05
Sốc điện trong mổ	14	11	> 0,05
Dùng vận mạch trong mổ	79	64	< 0,05

Chú thích: MLCT: mức lọc cầu thận; THNCT: tuần hoàn ngoài cơ thể; ĐMC: động mạch chủ; ACT: activated clotting time; HC: Hồng cầu; HTT: huyết tương tươi; đv: đơn vị

Nhận xét: Các yếu tố trong mổ có sự khác biệt giữa 2 nhóm có AKI và không AKI sau mổ bao gồm: thời gian THNCT ≥ 120phút, thời gian kẹp ĐMC ≥ 60 phút, truyền HC khối, truyền plasma ≥ 2đv, thân nhiệt thấp nhất trong THNCT < 35°C và dùng vận mạch trong mổ.

Bảng 3.21. Các chỉ số hồi sức sau mổ

Biến số	AKI (n=120)	Không AKI (n=127)	Pχ^2
CVP \geq 12 cmH ₂ O	67	50	< 0,01
Số vận mạch \geq 2	26	11	< 0,01
Cung lượng tim thấp	16	3	< 0,001
Thở máy > 24h	28	6	< 0,001
Mở lại xương ức*	9	5	> 0,05
Lactat máu \geq 4mmol/L	85	73	< 0,05
pH máu < 7,35	39	18	< 0,01
Bạch cầu \geq 12G/L	95	93	> 0,05
Hemoglobin (g/L) < 90	15	14	> 0,05
Hematocrit < 0,25L/L	13	11	> 0,05
Tiểu cầu < 100G/L	13	10	> 0,05
Fibrinogen < 2,5 g/L	7	5	> 0,05
ProBNP \geq 1000 ng/L	25	21	> 0,05
HCO ₃ ⁻ < 22 mmol/L	18	17	> 0,05

Chú thích: CVP: áp lực tĩnh mạch trung ương

* 14 trường hợp mở lại xương ức sau khi về Hồi sức, nguyên nhân đều do chảy máu sau mổ không giải quyết được bằng các biện pháp nội khoa.

Nhận xét: Các yếu tố có sự khác biệt giữa 2 nhóm AKI và không AKI sau mổ bao gồm: CVP sau mổ $\geq 12\text{cmH}_2\text{O}$, dùng ≥ 2 thuốc vận mạch, cung lượng tim thấp, thở máy > 24 giờ, lactate máu $\geq 4\text{mmol/L}$, pH máu $< 7,35$ (xét nghiệm ở thời điểm khi về Hồi sức).

Các biến số có mối liên quan đến tổn thương thận cấp sau mổ được xác định trong các bảng từ 3.17 đến 3.22 được đưa vào mô hình hồi quy tuyến tính để xác định các yếu tố nguy cơ độc lập của tổn thương thận cấp.

Bảng 3.22. Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ của AKI

Yếu tố nguy cơ	OR	95% CI	p
Tuổi ≥ 65	1,72	0,59 – 4,97	$> 0,05$
Đái tháo đường	5,07	1,02– 25,11	$< 0,05$
Tăng huyết áp	2,24	1,17 – 4,29	$< 0,05$
Dùng thuốc ƯCMC	1,13	0,51 – 3,17	$> 0,05$
Glucose máu trước mổ $> 7\text{mmol/L}$	1,47	0,61 – 3,58	$> 0,05$
Phẫu thuật ≥ 2 van	2,57	1,41 – 4,67	$< 0,01$
Phẫu thuật ĐMC ngực	5,36	1,08 – 26,49	$< 0,05$
Phẫu thuật bắc cầu vành	1,81	0,92 – 5,13	$> 0,05$
MLCT trước mổ $< 60\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$	2,20	1,02 – 3,81	$< 0,05$
Creatinin máu trước mổ $\geq 106\mu\text{mol/l}$	2,03	0,91 – 5,24	$> 0,05$

Chú thích: ƯCMC: ứ chế men chuyển; ĐMC: động mạch chủ; MLCT: mức lọc cầu thận

Nhận xét: các yếu tố trước mổ được xác định là YTNC độc lập đối với AKI sau mổ: MLCT trước mổ $< 60\text{ ml/phút}/\text{m}^2$, đái tháo đường, tăng huyết áp trước mổ, phẫu thuật ĐMC ngực, phẫu thuật ≥ 2 van tim.

Bảng 3.23. Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ của AKI (tiếp)

Yếu tố nguy cơ	OR	95% CI	p
Thời gian THNCT ≥ 120 phút	2,18	1,12 – 4,21	< 0,05
Thời gian kẹp ĐMC ≥ 60 phút	3,26	1,57 – 6,77	< 0,01
Truyền HC khối trong THNCT	1,86	0,79 – 4,38	> 0,05
Truyền Plasma ≥ 2 đv trong THNCT	1,14	0,41 – 3,21	> 0,05
Thân nhiệt thấp nhất $< 35^{\circ}\text{C}$	0,54	0,17 – 1,68	> 0,05
Dùng vận mạch trong mổ	1,09	0,59 – 2,00	> 0,05
CVP sau mổ $\geq 12\text{cmH}_2\text{O}$	2,01	1,16 – 3,49	< 0,05
Số vận mạch dùng sau mổ ≥ 2	1,94	0,82 – 4,62	> 0,05
Cung lượng tim thấp	3,74	1,34 – 7,59	< 0,05
Thở máy > 24 giờ	3,63	1,35 – 9,76	< 0,05
pH máu sau mổ $< 7,35$	0,48	0,24 – 0,97	> 0,05
Lactate máu sau mổ $> 4\text{mmol/L}$	1,64	0,92 – 2,93	> 0,05

Chú thích: ĐMC: động mạch chủ; MLCT: mức lọc cầu thận; HC: hồng cầu; THNCT: tuần hoàn ngoài cơ thể; CVP: áp lực tĩnh mạch trung ương

Nhận xét: Các yếu tố trong và sau mổ được xác định là YTNC độc lập đối với AKI sau mổ: cung lượng tim thấp, thở máy sau mổ > 24 giờ, thời gian kẹp ĐMC ≥ 60 phút, thời gian THNCT ≥ 120 phút, CVP sau mổ $\geq 12\text{cmH}_2\text{O}$.

3.3.2. Các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp sau mổ

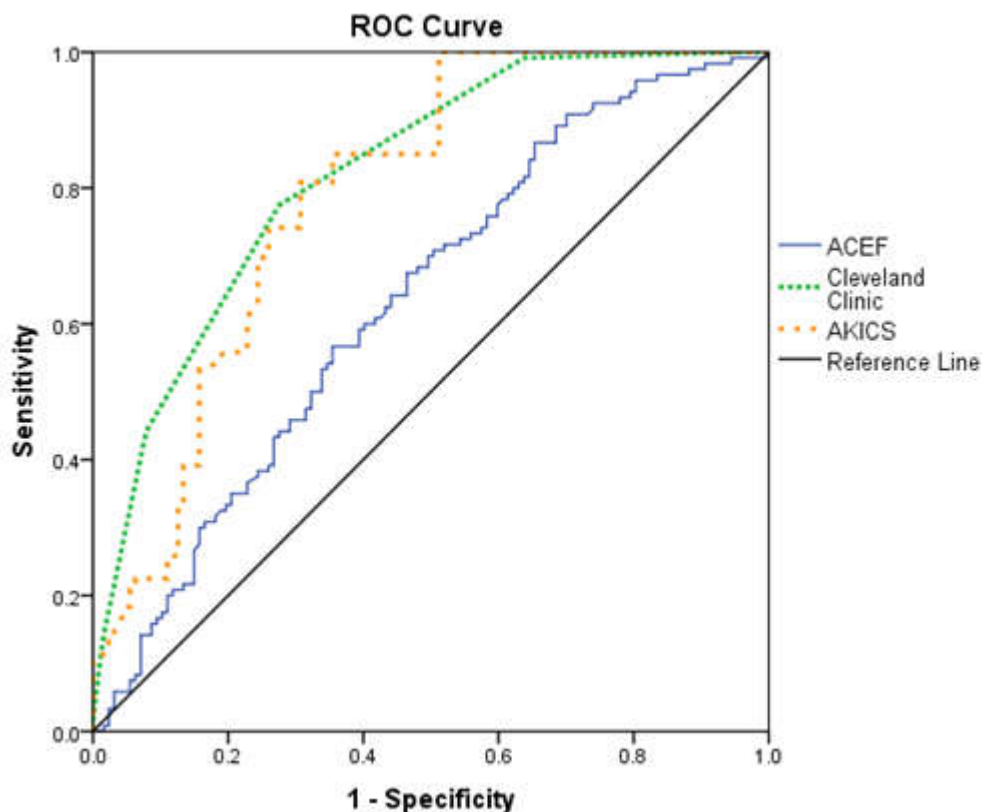
Trong NC này, chúng tôi đánh giá giá trị dự báo của 3 thang điểm: ACEF, Cleveland Clinic (2 thang điểm dùng các biến số trước mổ) và AKICS (dùng các biến số cả trước, trong và sau mổ).

Bảng 3.24. Giá trị trung bình của các thang điểm theo các giai đoạn AKI

AKI	Không AKI (n=127)	AKI – I (n=88)	AKI – II (n=22)	AKI – III (n=10)	p*
Thang điểm	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	
Cleveland	2,97 ± 1,06	4,37 ± 1,31	4,54 ± 1,29	5,2 ± 0,91	<0,001
AKCIS	2,62 ± 3,29	5,42 ± 3,16	8,85 ± 3,82	9,72 ± 3,95	<0,001
ACEF	0,83 ± 0,31	0,95 ± 0,28	0,99 ± 0,26	0,82 ± 0,13	< 0,01

*Chú thích: * one-way Anova test, AKI – I, II, III: AKI giai đoạn I, II, III*

Nhận xét: Giá trị của thang điểm Cleveland và AKICS tăng theo mức độ nặng của AKI (có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$), riêng điểm ACEF tăng đến giai đoạn AKI-II và giảm ở giai đoạn III



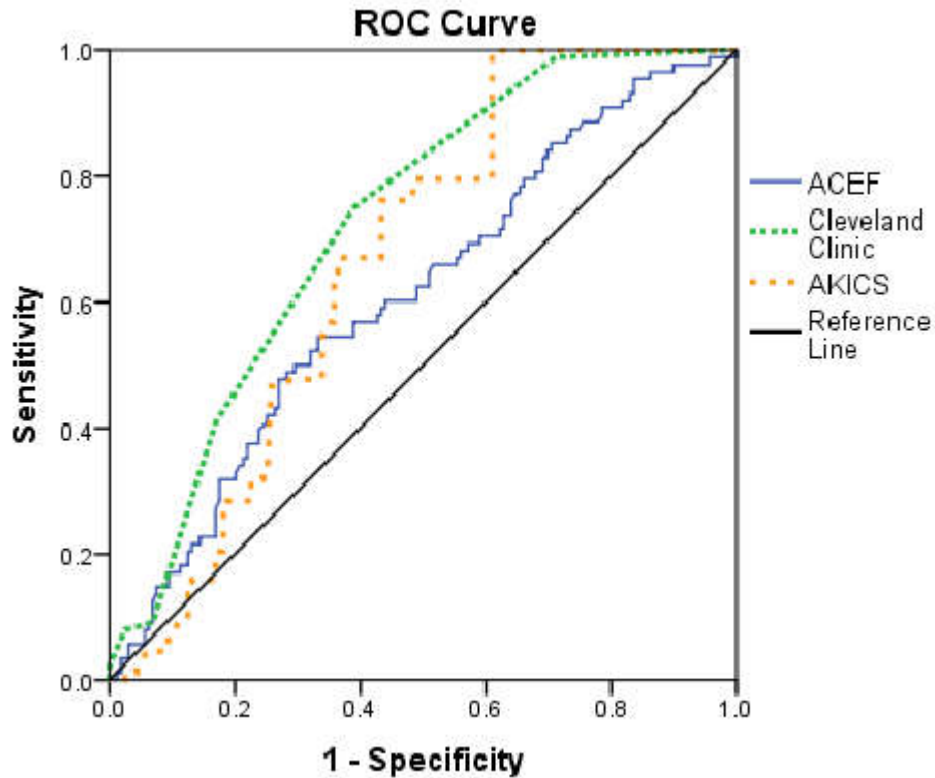
Biểu đồ 3.13. Diện tích dưới đường cong ROC của 3 thang điểm đối với dự báo AKI chung

Thang điểm	AUC \pm SE	95% CI	p
Cleveland	0,82 \pm 0,02	0,76 – 0,87	< 0,001
AKICS	0,79 \pm 0,02	0,73 – 0,84	< 0,001
ACEF	0,63 \pm 0,03	0,56 – 0,70	< 0,001

Chú thích: ROC: receiver operating characteristic, AUC: diện tích dưới đường cong ROC; SE: sai số chuẩn

Nhận xét:

- Thang điểm Cleveland và AKICS có diện tích dưới đường cong (AUC) lớn nhất và đều trong mức dự báo tương đối tốt (lần lượt 0,82 và 0,79)
- ACEF có ở mức dự báo AKI chung ở mức thấp.



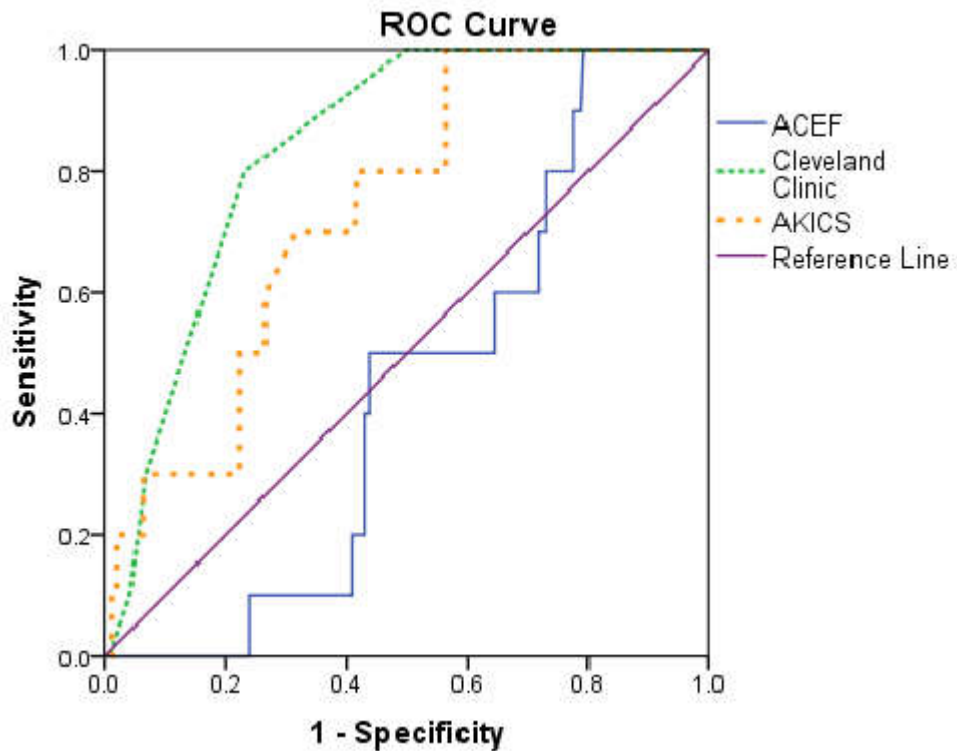
Biểu đồ 3.14. Diện tích dưới đường cong ROC của 3 thang điểm đối với dự báo AKI giai đoạn I

Thang điểm	AUC \pm SE	95% CI	p
Cleveland	0,72 \pm 0,03	0,66 - 0,78	< 0,001
AKICS	0,66 \pm 0,03	0,60 - 0,73	< 0,001
ACEF	0,60 \pm 0,03	0,53 - 0,68	< 0,01

Nhận xét:

- Cả ba thang điểm đều có mức dự báo AKI giai đoạn I ở mức thấp hơn so với dự báo AKI chung

- AUC của thang điểm ACEF vẫn ở mức thấp nhất



Biểu đồ 3.15. Diện tích dưới đường cong ROC của 3 thang điểm đối với dự báo AKI giai đoạn III

Thang điểm	AUC \pm SE	95% CI	p
Cleveland	0,83 \pm 0,04	0,75 – 0,92	< 0,001
AKICS	0,73 \pm 0,06	0,61 – 0,86	< 0,05
ACEF	0,43 \pm 0,06	0,31 – 0,56	> 0,05

Nhận xét:

- Dự báo AKI giai đoạn III, Cleveland Clinic có giá trị dự báo cao nhất (AUC 0,83, $p < 0,001$); tiếp đến là AKICS với AUC 0,73 ($p < 0,05$)

- Thang điểm ACEF không có giá trị dự báo AKI giai đoạn III ($p > 0,05$)

Từ kết quả về giá trị chẩn đoán của các thang điểm như trên, chúng tôi tìm điểm cut-off và hiệu lực dự báo của của 2 thang điểm là Cleveland và AKICS với 2 đích là AKI chung sau mổ và AKI giai đoạn III.

Bảng 3.25. Giá trị dự báo AKI của thang điểm Cleveland Clinic và AKICS

Các thông số dự báo	Cut-off	Youden index	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
AKI chung						
Cleveland Clinic	3	0,49	82,5	63,7	73,4	85,5
AKICS	3,3	0,50	80,8	69,2	70,1	78,1
AKI - III						
Cleveland Clinic	5	0,56	80	76,7	54,6	78,1
AKICS	7,6	0,41	70	78,0	58,9	87,2

Chú thích: Se: độ nhạy; Sp: độ đặc hiệu

Nhận xét:

- Giá trị cut-off đối với dự báo AKI chung thang điểm Cleveland Clinic là 3 điểm; với AKICS là 3,3 điểm. Các chỉ số đánh giá hiệu lực dự báo đều ở mức tương đối tốt.

- Cut-off với dự báo AKI giai đoạn III của và 5 điểm và 7,6 điểm; tuy vậy, giá trị dự báo dương tính còn ở mức thấp

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Tổn thương thận cấp là một biến chứng thường gặp ở BN phẫu thuật tim, có tỷ lệ dao động từ 3,5-36,1%, tùy thuộc tiêu chuẩn chẩn đoán áp dụng, thiết kế và đối tượng NC. Sự xuất hiện của AKI sau mổ làm tăng tỷ lệ tử vong của phẫu thuật từ 0,4-4,4% lên 1,3-22,3%; với BN cần điều trị thay thế thận, tỷ lệ này từ 25% đến 88,9%; đồng nghĩa với việc AKI mức độ nặng sau mổ có nguy cơ tử vong tăng 8 lần [33], [79]. Do vậy, AKI sau mổ tim sẽ kéo dài thời gian nằm viện, giảm chất lượng sống, tăng tỷ lệ tử vong sớm và muộn và tăng chi phí điều trị [118]. Chính vì vậy, việc dự báo sớm AKI sau phẫu thuật tim có vai trò quan trọng, nhằm sớm đưa ra các biện pháp dự phòng và điều trị. Các biện pháp dự báo sớm bao gồm xác định các yếu tố nguy cơ của AKI từ trước, trong và sau mổ; áp dụng các bảng điểm lượng giá nguy cơ; phát hiện sớm bằng các marker sinh học. Đây cũng là các vấn đề chúng tôi muốn hướng đến trong nghiên cứu này.

4.1. Vai trò chẩn đoán tổn thương thận cấp của KDIGO, RIFLE, AKIN và cystatin C huyết thanh

4.1.1. Chẩn đoán tổn thương thận cấp theo KDIGO, RIFLE và AKIN

a. Tỷ lệ tổn thương thận cấp sau phẫu thuật tim

Các nghiên cứu về tổn thương thận cấp hiện nay sử dụng các tiêu chuẩn mới trong chẩn đoán, đó là tiêu chuẩn KDIGO, tiêu chuẩn RIFLE và tiêu chuẩn AKIN. Trong NC này, chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn KDIGO, là tiêu chuẩn mới nhất đưa ra năm 2012.

Kết quả theo tiêu chuẩn KDIGO, tỷ lệ AKI sau mổ tim là 48,58%, trong đó giai đoạn I chiếm 73,33%, giai đoạn II 18,33% và giai đoạn III chiếm

8,33% trong tổng số BN có AKI (*biểu đồ 3.4 và 3.5*). Tỷ lệ BN AKI cần điều trị thay thế thận là 6,67% (8/120 BN) (*biểu đồ 3.6*).

So sánh tỷ lệ AKI sau mổ tim trong NC của chúng tôi với các NC trong và ngoài nước, chúng tôi thấy có sự khác biệt giữa các NC khác nhau. Trong nước, đến nay có không nhiều NC về AKI ở BN phẫu thuật tim, nhất là các NC áp dụng các tiêu chuẩn mới như KDIGO, RIFLE và AKIN. Trong NC của Nguyễn Quốc Kính (2002) [3], kết quả có 47,57% BN sau mổ có rối loạn chức năng thận (tiêu chuẩn là độ thanh thải creatinin < 60ml/phút). Kết quả này tương đương với kết quả của chúng tôi, tuy nhiên, có sự khác biệt về tiêu chuẩn chẩn đoán áp dụng giữa 2 NC (như đã trình bày ở trên).

So với các NC trên thế giới, tỷ lệ AKI trong NC này cũng tương đương với một số NC cùng sử dụng tiêu chuẩn KDIGO. NC của Howitt và cs (2018) [3] trên 2267 BN PT tim tại Manchester, sử dụng tiêu chuẩn KDIGO, kết quả tỷ lệ AKI sau mổ là 36,1%, Tương tự, trong NC của Machado và cs (2014) [4] trên 2804 BN phẫu thuật tim, tỷ lệ AKI là 42%, trong đó giai đoạn I chiếm phần lớn (35%), còn lại là giai đoạn II và III chiếm tỷ lệ thấp (4% và 3%); có 2% trong tổng số AKI cần lọc máu.

Tuy nhiên, một số NC khác cho các tỷ lệ AKI khác nhau, nguyên nhân có thể do áp dụng trên các đối tượng BN khác nhau (phẫu thuật van, phẫu thuật bắc cầu chủ vành, có hay không dùng tuần hoàn ngoài cơ thể...), áp dụng các tiêu chuẩn khác nhau (KDIGO, RIFLE, AKIN, và các tiêu chuẩn khác) (*bảng 4.1*). Thậm chí ngay trong áp dụng cùng 1 tiêu chuẩn cũng không được thống nhất (dùng giá trị creatinin hay MLCT hay lượng nước tiểu, cách thức chọn creatinin nền...). Nhìn chung, trong các NC lớn trên thế giới, với trên 2000 BN trong mỗi NC, áp dụng tiêu chuẩn AKIN và RIFLE cho tỷ lệ AKI thấp hơn KDIGO, và tỷ lệ theo RIFLE cũng thấp hơn AKIN.

Bảng 4.1. Một số nghiên cứu về tỷ lệ AKI sau phẫu thuật tim

Nghiên cứu	Năm	Số BN	Phẫu thuật	Tiêu chuẩn	Tỷ lệ mắc
Karkouti [86]	2009	3500	CS	AKIN	34%: I, II, III: 24, 7, 3%
D’Onofrio [41]	2010	2488	CS	RIFLE	23,5%
Englberger [54]	2011	4836	CS + CABG	AKIN RIFLE	AKIN 26,3% RIFLE 18,9%
Robert [127]	2010	25086	CS	AKIN RIFLE	AKIN 30% RIFLE 31%
Brown [26]	2010	4987	CS	AKIN	39%
Englberger[53]	2013	951	TV	RIFLE	30%
Machado [103]	2014	2804	CS	KDIGO	42%: 35% (I), 4% (II), 3% (III)
Howitt [76]	2018	2267	CS	KDIGO	36,1%

CS: phẫu thuật tim (cardiac surgery); CABG: bắc cầu chủ vành (coronary artery bypass grafting); TV: phẫu thuật van 3 lá (tricuspid valve surgery); HR: tỷ số nguy cơ (hazard ratio).

Nhìn chung, trong các NC lớn trên thế giới, với trên 2000 BN/mỗi NC, áp dụng tiêu chuẩn AKIN và RIFLE cho tỷ lệ AKI thấp hơn KDIGO, và tỷ lệ theo RIFLE cũng thấp hơn AKIN.

b. So sánh các tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp

Để so sánh với tiêu chuẩn KDIGO, chúng tôi sử dụng 2 tiêu chuẩn chẩn đoán AKI đang được áp dụng hiện nay là tiêu chuẩn RIFLE và AKIN.

Với tiêu chuẩn RIFLE, vấn đề đặt ra là các xác định giá trị creatinin nền của BN. Đây cũng là khó khăn thường gặp trong khi áp dụng tiêu chuẩn này.

Có nhiều cách xác định mức creatinin nền khác nhau đã được đưa ra, ví dụ như dựa trên xét nghiệm theo dõi creatinin trong thời gian trước vào viện (đây là các xác định giá trị nền chính xác nhất nhưng không phải mọi BN đều có đủ dữ liệu này), hoặc mức khi nhập viện, hoặc lấy mức thấp nhất trong thời gian nằm viện, hoặc giá trị khi vào ICU... Cách chọn giá trị creatinin nền khác nhau ảnh hưởng đến tỷ lệ AKI khác nhau [154].

Trong NC này, khi áp dụng tiêu chuẩn RIFLE, chúng tôi chọn mức creatinin nền là giá trị thấp nhất trước phẫu thuật; chỉ sử dụng chỉ số creatinin huyết thanh mà không sử dụng giá trị MLCT. Trong thực tế lâm sàng, việc tính giá trị MLCT thực (thông qua độ thanh thải của creatinin) của BN gặp nhiều khó khăn (phải thu thập nước tiểu 24h – lượng nước tiểu lại bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như bù dịch, dùng lợi tiểu...), do vậy chủ yếu sử dụng sử dụng MLCT ước tính theo các công thức MRDR hoặc Cock-croft. Tuy nhiên, so với dùng giá trị creatinin nền, sử dụng MLCT ước tính thường cho kết quả chẩn đoán AKI theo RIFLE cao hơn tỷ lệ thực. Do vậy, các tác giả khuyên dùng chỉ tiêu creatinin máu khi áp dụng RIFLE [56].

Với tiêu chuẩn AKIN, sử dụng giá trị creatinin trong 48h trước mổ là giá trị tham chiếu (khác với RIFLE là sử dụng giá trị creatinin thấp nhất). Với tiêu chuẩn KDIGO, sử dụng cả 2 giá trị creatinin trước mổ 48h và creatinin thấp nhất trước mổ để so sánh. Áp dụng cả 3 tiêu chuẩn trên, chúng tôi không áp dụng tiêu chuẩn lượng nước tiểu. Nguyên nhân là do độ nhạy và đặc hiệu chẩn đoán của lượng nước tiểu bị ảnh hưởng khi sử dụng thuốc lợi tiểu; khả năng dự báo của chỉ tiêu nước tiểu thấp hơn so với creatinin [39].

So sánh tiêu chuẩn KDIGO với RIFLE, tỷ lệ BN AKI phát hiện được theo KDIGO cao hơn rõ rệt (48,58% so với 39,67%, $p < 0,05$) (bảng 3.8). Sử dụng KDIGO giúp phát hiện thêm 22 BN không được chẩn đoán bằng RIFLE, ngược lại không có BN nào phát hiện thêm bằng RIFLE so với

KDIGO. Toàn bộ số 22 BN này thỏa mãn tiêu chuẩn có tăng creatinin $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ (theo KDIGO) nhưng không thỏa mãn tiêu chuẩn tăng $\geq 1,5$ lần giá trị nền theo RIFLE. Có 2BN có mức creatinin thỏa mãn tiêu chuẩn giai đoạn I của RIFLE nhưng có chỉ định lọc máu nên thuộc về giai đoạn III của KDIGO (bảng 3.9).

So sánh KDIGO với AKIN, tỷ lệ AKI theo KDIGO lớn hơn (48,58% so với 46,96%) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ có 4 BN được phát hiện thêm bởi KDIGO so với AKIN, 4 BN này có mức creatinin tăng $\geq 1,5$ lần giá trị nền nhưng không tăng đạt mức $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ (bảng 3.10). Bên cạnh đó, do KDIGO sử dụng giá trị nền là mức thấp nhất (thấp hơn mức ngay trước mổ của tiêu chuẩn AKIN) nên trong giai đoạn III của KDIGO có 2 BN đạt mức tăng ≥ 3 lần so với giá trị thấp nhất nhưng vẫn < 3 lần nếu so với giá trị gần nhất (thuộc giai đoạn III trong KDIGO nhưng giai đoạn II trong AKIN).

So sánh RIFLE và AKIN, áp dụng tiêu chuẩn creatinin tăng $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ trong AKIN, phát hiện thêm 22 BN so với RIFLE, ngược lại RIFLE phát hiện thêm 4 BN không được chẩn đoán bằng AKIN. Về các giai đoạn của AKI, giữa RIFLE và AKIN, tỷ lệ giai đoạn R của RIFLE thấp hơn giai đoạn I của AKIN, tuy nhiên, giai đoạn F của RIFLE lại tương với AKIN (có 2 BN RIFLE –I nhưng phải lọc máu nên thuộc giai đoạn III của AKIN, ngược lại 2 BN tăng creatinin ≥ 3 lần trong RIFLE nhưng < 3 lần trong AKIN, tương tự như giai đoạn III của KDIGO so với giai đoạn III của AKIN đã lý giải ở trên (bảng 3.11).

Như vậy, kết quả của chúng tôi cho thấy KDIGO có độ nhạy chẩn đoán AKI nói chung và AKI các giai đoạn cao hơn RIFLE và AKIN; giữa RIFLE và AKIN thì RIFLE có độ nhạy chẩn đoán AKI chung thấp hơn.

Đã có nhiều NC trên thế giới so sánh giữa các tiêu chuẩn chẩn đoán AKI trên nhiều đối tượng BN khác nhau, đặc biệt giữa 2 tiêu chuẩn là AKIN và RIFLE, tuy nhiên nhìn chung kết quả so sánh về độ nhạy chẩn đoán và dự báo tử vong giữa 2 tiêu chuẩn này không đồng nhất giữa các NC. NC của Bagshaw và cs không cho thấy độ nhạy chẩn đoán của AKIN cao hơn RIFLE ở BN trong 24h đầu vào ICU [13]; tuy nhiên Jiang và cs [78] cho kết quả AKIN cải thiện được độ nhạy chẩn đoán nhưng không cho thấy khác biệt về dự báo tử vong... Với BN phẫu thuật tim, theo NC tiến cứu của Haase và cs trên 282 BN phẫu thuật tim, tỷ lệ AKI theo RIFLE và AKIN là tương đương (45,7% và 44,7%), đồng thời tương đương về giá trị dự báo tử vong tại viện (diện tích dưới đường cong lần lượt là 0,91 và 0,94) [69].

Trong NC gộp của Xiong và cs trên tổng số 171.559 BN từ 19 NC, tần suất AKI theo AKIN cao hơn so với RIFLE. Theo tác giả, nguyên nhân AKIN phát hiện lượng BN lớn hơn RIFLE là do thay đổi trong tiêu chuẩn trong giai đoạn I (thêm tiêu chuẩn creatinin $\geq 26,5\mu\text{mo/L}$), loại bỏ việc sử dụng MLCT (như trong RIFLE), và thêm các BN cần lọc máu (do quá tải dịch...). Tuy nhiên, RIFLE và AKIN không có sự khác biệt về dự báo tử vong [152].

Hạn chế chính của các NC trên là phần lớn đều là các NC hồi cứu, đặc điểm BN cũng như tần suất bệnh ở các trung tâm khác nhau, cách thức áp dụng tiêu chuẩn cũng khác nhau, nhất là liên quan đến xác định mức creatinin nền hay sử dụng chỉ tiêu lượng nước tiểu.... Tuy vậy, nhìn chung kết quả của chúng tôi cũng như một số NC cho thấy độ nhạy chẩn đoán của AKIN cao hơn so với RIFLE. Thực tế sử dụng AKIN có thuận lợi hơn ở các BN không rõ mức creatinin nền, tuy nhiên cũng có hạn chế là không phải mọi BN đều được xét nghiệm creatinin hàng ngày hay ít nhất là cách ngày, nên có thể bỏ sót AKI so với RIFLE.

Sau khi tiêu chuẩn KDIGO được đề xuất nhằm thống nhất 2 tiêu chuẩn trước đó, nhiều NC đã so sánh 3 tiêu chuẩn này. NC của Luo và cs 2014 [102], trên 3107 BN vào ICU, kết quả KDIGO có độ nhạy chẩn đoán AKI cao hơn so với RIFLE và AKIN (lần lượt là 51% so với 46,9% và 38,4%). Kết quả này cũng được thể hiện trong NC của Zeng và cs về AKI ở trên 31.970 BN nằm viện tại Boston [155], AKI chẩn đoán theo KDIGO có tần suất cao nhất (18,3%, sau đó đến AKIN (16,6%) và RIFLE (16,1%). Hay trong một NC mô tả hồi cứu khác của Fujji và cs tại Nhật Bản [63] trên 49.518 BN nằm viện, kết quả 11,6% AKI được chẩn đoán theo KDIGO, 11,0% theo RIFLE và chỉ 4,8% theo AKIN. Ngoài ra, bên cạnh việc có độ nhạy chẩn đoán cao hơn, KDIGO còn có giá trị dự báo tử vong cao hơn so với RIFLE nhưng không khác biệt với AKIN [102].

Nguyên nhân của độ nhạy chẩn đoán của KDIGO cao hơn là do KDIGO bao gồm cả 2 định nghĩa chẩn đoán của RIFLE và AKIN, trong đó một phần lớn các BN phát hiện thêm bởi KDIGO là do mức tăng nhỏ $26,5\mu\text{mol/L}$ của creatinin (tiêu chuẩn này không có trong RIFLE), ngoài ra có số BN phải điều trị thay thế thận (cũng không nằm trong phân chia giai đoạn của RIFLE). Các tác giả đưa ra khuyến cáo, với các BN nặng nhập ICU, ban đầu có sự giảm của creatinin và sau đó tăng cao tương đối, nên áp dụng tiêu chuẩn KDIGO hay AKIN cho các BN này vì tiêu chuẩn tăng creatinin trong 48h không có trong RIFLE. Ngoài ra, các BN cần điều trị thay thế thận, dù do nguyên nhân gì và mức creatinin ra sao, cũng nên phân loại giai đoạn III theo KDIGO hay AKIN mà không nên sử dụng RIFLE [102]. Tiêu chuẩn KDIGO hiện nay được ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) khuyến cáo áp dụng trên BN phẫu thuật tim hơn là RIFLE [115].

Tóm lại, từ kết quả NC của chúng tôi cũng như các NC trên thế giới, trong các tiêu chuẩn chẩn đoán AKI đang được áp dụng, tiêu chuẩn KDIGO

có độ nhạy chẩn đoán cao hơn so với RIFLE và AKIN. Việc áp dụng KDIGO hoặc AKIN cũng dễ dàng hơn ở các BN không biết trước giá trị creatinin hay MLCT nền. Các tiêu chuẩn trên vẫn còn những hạn chế nhất định trong ứng dụng, vẫn cần các NC cũng như tiêu chuẩn tốt hơn trong thực hành lâm sàng.

c. Liên quan giữa tổn thương thận cấp với thời gian nằm viện và tử vong

Về ảnh hưởng của AKI sau mổ tim, chúng tôi nhận thấy BN AKI có thời gian nằm ICU sau mổ cao hơn do với nhóm không AKI và tăng theo mức độ nặng của AKI; tương tự như vậy với thời gian nằm viện sau mổ (*bảng 3.12*). Kết quả này đã được chứng minh trong một số NC về AKI sau mổ tim trên thế giới. NC của Ortega-Loubon và cs (2018), thời gian nằm ICU trung bình của nhóm không AKI là 2,4 ngày so với nhóm AKI là 7,49 ngày đi kèm với đó là tỷ lệ tử vong tăng từ 3,1% lên 18,5 ở ở nhóm AKI [118]. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong NC của Ferreiro và cs năm 2017 [58]. Việc tăng thời gian nằm ICU cũng như nằm viện sau mổ đi kèm với đó là tăng mức độ nặng của bệnh và tăng chi phí điều trị [58].

Về liên quan với tử vong trong NC này, ở nhóm AKI cũng cao hơn nhóm không AKI (7,5% so với 1,57%, $p=0,03$); dự báo tử vong trong 30 ngày đầu sau mổ cũng cao hơn ở nhóm có AKI (*bảng 3.13*). Kết quả này cũng phù hợp với nhiều NC trên thế giới, trong đó AKI đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong sau phẫu thuật tim. Trong một NC tiền cứu của Lassnigg và cs năm 2004 trên 4118 BN phẫu thuật tim và phẫu thuật ĐMC có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể, kết quả cho thấy tăng creatinin sau mổ có liên quan đến tăng tử vong, cả ngắn hạn và dài hạn. Cụ thể, ở nhóm BN có creatinin giảm, tỷ lệ tử vong sớm trong 30 ngày sau mổ là 2,6% so với 8,9% ở nhóm ở tăng creatinin. Mức tăng creatinin cũng tỷ lệ thuận với tăng tỷ lệ tử vong, trong đó tử vong ở nhóm creatinin có mức tăng $< 0,5\text{mg/dl}$ ($44,2\mu\text{mol/L}$) là 6%; và tăng lên 32,5% ở nhóm có mức tăng creatinin \geq

0,5mg/dl. Tỷ lệ tử vong dài hạn (với thời gian theo dõi trung bình 28 tháng) cũng cao hơn rõ rệt ở nhóm tăng creatinin sau mổ [96]. Hay trong 1 NC gần đây của Ramos và cs (2018), tỷ lệ tử vong ở nhóm AKI trong 30 ngày và trong 3 năm đều cao hơn nhóm không AKI sau mổ [124].

4.1.2. Giá trị chẩn đoán tổn thương thận cấp của cystatin C huyết thanh

a. Biến đổi nồng độ cystatin C huyết thanh sau phẫu thuật tim

Creatinin là chất nội sinh đã chứng tỏ giá trị nhất định để ước lượng MLCT, dễ dàng đánh giá và theo dõi chức năng thận, và đã được sử dụng trong nhiều công thức ước lượng MLCT. Tuy vậy, creatinin cũng có những hạn chế nhất định khi đánh giá chức năng thận: bị ảnh hưởng nhiều bởi khối cơ của cơ thể, thay đổi không tương xứng với thay đổi MLCT sinh lý theo tuổi, ngoài ra, trong giai đoạn tổn thương thận nhưng MLCT mới chỉ giảm nhẹ thì creatinin thường không phản ánh chính xác MLCT thực. Do vậy, cần tìm kiếm chất nội sinh khác khắc phục được những hạn chế của creatinin. Trong NC này, chúng tôi đánh giá vai trò của cystatin C trong chẩn đoán AKI và so sánh với creatinin.

Phân tích ở nhóm AKI sau mổ cho thấy giữa cystatin C và creatinin huyết thanh có tương quan thuận mức chặt tại tất cả các thời điểm theo dõi sau mổ (hệ số tương quan r từ 0,53 đến 0,83; *biểu đồ 3.8*). Kết quả NC này tương tự kết quả NC của của Felicio và cs (2009) trên BN mổ tim có sử dụng THNCT, giá trị cystatin C có mối tương quan chặt chẽ với creatinin máu, với hệ số tương quan r tăng từ 0,7 đến 0,8 từ ngày 1 đến ngày 5 sau mổ [57]. Trong NC của Samy và cs (2017), cystatin C và creatinin máu cũng tương quan chặt và tăng theo các ngày kế tiếp sau phẫu thuật tim [131]. Trong một NC của Samday và cs năm 2018, so sánh mối tương quan của 3 marker trong huyết thanh là beta-trace protein (BTP), neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 (NGAL) và cystatin C với creatinin sau phẫu thuật tim. Kết quả

chỉ có cystatin C cho thấy mối tương quan rõ với creatinin, các marker còn lại không thấy tương quan. Tác giả cho rằng, cystatin C có thể giúp chẩn đoán sớm AKI sau phẫu thuật tim so với chẩn đoán bằng creatinin [132].

b. So sánh giá trị chẩn đoán tổn thương thận cấp của cystatin C với creatinin huyết thanh

Trong NC này, chúng tôi nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa của giá trị cystatin C máu giữa nhóm có và không có AKI sau mổ tim. Thời điểm ngay khi về Hồi sức, nồng độ cystatin C máu ở nhóm có AKI là 0,93 mg/L so với 0,70 mg/L ở nhóm không AKI. Các thời điểm tiếp theo, cystatin C máu tăng nhanh ở nhóm AKI, trong khi đó ở nhóm không AKI, nồng độ cystatin C hầu như không thay đổi (*bảng 3.14*). Kết quả này gợi ý cho thấy cystatin C có khả năng chẩn đoán AKI sau mổ.

Đánh giá giá trị chẩn đoán AKI của cystatin C so với creatinin máu, chúng tôi nhận thấy ở thời điểm T0, diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C 0,73 (95%CI 0,64-0,82, $p < 0,001$), cao hơn so với creatinin (AUC: 0,64; 95%CI: 0,56-0,76) (*biểu đồ 3.9*). Điều này cho thấy, xét nghiệm cystatin C huyết thanh ở thời điểm ngay sau mổ về hồi sức có giá trị chẩn đoán AKI tốt hơn và sớm hơn so với creatinin máu. Ở thời điểm tiếp sau (sau 12h, 24h và 48h), khi AKI tiến triển rõ, giá trị chẩn đoán của cystatin C và creatinin là tương đương.

Giá trị cut-off của cystatin C huyết thanh là 0,76mg/L đối với chẩn đoán AKI ở thời điểm về hồi sức sau mổ tim; các giá trị về hiệu lực chẩn đoán ở mức tương đối tốt (*bảng 3.15*). Các giá trị này có thể tham khảo trong áp dụng lâm sàng, tuy nhiên vẫn cần các NC trên đối tượng BN lớn và đa dạng hơn. Hiện nay, xét nghiệm cystatin C đã được sử dụng trong nhiều cơ sở y tế, do vậy thuận lợi cho áp dụng trên BN phẫu thuật tim.

Kết quả NC trên của chúng tôi cũng được thể hiện trong nhiều NC trên nhiều đối tượng BN khác nhau. NC của Herget-Rosenthal và cs năm 2004 trên

nhóm BN nặng có nguy cơ xuất hiện AKI. Sử dụng tiêu chuẩn RIFLE cho chẩn đoán AKI, các tác giả nhận thấy, cystatin C tăng $\geq 50\%$ sớm khoảng $1,5 \pm 0,6$ ngày so với creatinin. Cystatin C có thể chẩn đoán sớm AKI giai đoạn *nguy cơ* trước chẩn đoán bằng creatinin, với AUC trước 2 ngày là 0,82 và trước 1 ngày là 0,97. Các giai đoạn *tổn thương* và *suy chức năng* cũng có thể dự báo sớm bằng cystatin C trước 2 ngày [73]. Hay trong NC của Briguori và cs (2010) trên BN có dùng cản quang, cystatin C cũng giúp chẩn đoán AKI do cản quang sớm hơn so với creatinin [24].

Ở nhóm phẫu thuật tim, một số NC cũng cho kết luận về khả năng chẩn đoán sớm của cystatin C trong những giờ đầu sau mổ. NC của Wald và cs năm 2010 trên 150 BN mổ tim có sử dụng THNCT, cystatin C máu được xét nghiệm vào các thời điểm trước mổ, 2 giờ THNCT, ngày N2 và N3. Kết quả, thời điểm 2 giờ sau THNCT, AUC với cystatin C là 0,68 (95% CI 0.58 - 0.78) [147]. Kết quả nay tương tự như kết quả trong NC của chúng tôi nhưng có AUC ở mức thấp hơn (0,68 so với 0,73). Đồng thời, thời điểm 2 giờ sau mổ cũng gần tương đồng với thời điểm BN về Hồi sức như trong NC của chúng tôi. Việc lựa chọn xét nghiệm cystatin C khi BN về Hồi sức (khoảng 2 giờ sau THNCT), tuy có hạn chế là không khảo sát đủ các mốc giờ trong 12h đầu, tuy nhiên là vừa đảm bảo đủ gần thời điểm chạy THNCT, vừa đủ sớm để có thể nhận định và chẩn đoán AKI, từ đó đưa ra biện pháp dự phòng.

Có 2 NC khác khảo sát về chẩn đoán sớm AKI của cystatin C cũng cho kết quả gần tương tự như NC trên cũng như của chúng tôi. NC của Koyner và cs (2008) trên 72 BN mổ có THNCT. Tại thời điểm về hồi sức, AUC đối với AKI là 0,62 (95%CI 0,48-0,75) [92]. NC khác của Haase-Fielitz và cs (2009), đánh giá khả năng chẩn đoán AKI sau phẫu thuật tim của cystatin C và một marker khác là NGAL. Tại thời điểm về Hồi sức, chỉ có cystatin C có khả năng dự báo AKI ở mức độ tương đối tốt. 24h sau mổ, tất cả các marker đều có khả năng

chẩn đoán ở mức độ tốt [68]. Điều này cũng được thể hiện trong các NC trên cũng thể hiện trong các NC trên cũng như NC của chúng tôi.

Nguyên nhân cystatin C có khả năng phản ánh sự thay đổi của MLCT nhanh hơn so với creatinin là do, cystatin C có nhiều đặc tính giống như một marker nội sinh lý tưởng của cầu thận. Được sản xuất bởi các tế bào có nhân, cystatin C được lọc hoàn toàn qua cầu thận, chuyển hóa hoàn toàn ở ống thận và không bị bài xuất hay tái hấp thu, đồng thời không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như tuổi, giới, trọng lượng cơ... Điều này trái ngược với creatinin, vốn bị ảnh hưởng của nhiều yếu tố ngoài thận tới quá trình tổng hợp, bài tiết ở ống thận và hấp thu, dẫn đến phản ánh không chính xác MLCT. Ngoài ra, có 1 giả thuyết cũng được đề cập đến gần đây, đó là sự thay đổi kích thước lỗ lọc trên tiểu cầu thận dẫn đến sự khác nhau trong mức lọc của creatinin và cystatin C [117].

Ngoài những ưu điểm nêu trên của cystatin C, một vấn đề cũng cần lưu ý đến là nồng độ cystatin C huyết thanh có thể tăng khi bệnh nhân có dùng corticoids (ví dụ nhóm sau ghép tạng...) hoặc bệnh nhân có bệnh lý tuyến giáp (tăng khi cường giáp và giảm nếu nhược giáp). Vấn đề này cần được lưu ý trên từng bệnh nhân cụ thể để chỉ định xét nghiệm cho phù hợp.

Ngoài ra, một điểm chung trong NC này cũng như các NC trên là, cystatin C có khả năng chẩn đoán sớm AKI, tuy nhiên, ở mức độ không cao (AUC trong khoảng từ 6,5-7,5). Nguyên nhân có thể là do, AKI liên quan đến THNCT là do tổn thương ống thận [128], trong khi đó, cystatin C lại là marker của cầu thận hơn là của ống thận. Trong trường hợp tổn thương ống thận, cầu thận sau đó cũng bị ảnh hưởng do hậu quả của tắc ống thận và cơ chế feedback ống thận-cầu thận. Độ trễ này giải thích vì sao mức độ chưa cao của cystatin C trong vai trò marker chẩn đoán sớm AKI. Vẫn cần có thêm các NC về các marker sinh học về chẩn đoán sớm AKI sau phẫu thuật tim.

4.2. Các yếu tố nguy cơ và các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp sau mổ tim

4.2.1. Các yếu tố nguy cơ tổn thương thận cấp sau mổ tim

a. Các yếu tố nguy cơ trước mổ

Tuổi

Tuổi cao được coi là yếu tố nguy cơ cho mọi loại phẫu thuật, làm tăng mức độ nặng và tử vong sau mổ. Ở người cao tuổi, các hoạt động huyết động của thận bị suy giảm nhiều, do tình trạng xơ hóa tiểu cầu thận. Ngay ở người cao tuổi khỏe mạnh, đã có sự giảm MLCT nên, giảm dòng máu qua thận và giảm đáp ứng của hệ thống mạch thận đối với các yếu tố kích thích giãn mạch. Ngoài ra, người già tiếp xúc nhiều hơn với các thuốc ảnh hưởng xấu đến chức năng thận như thuốc cản quang, thuốc lợi tiểu...và các stress về huyết động gây suy giảm dòng máu qua thận [62].

Trong NC này, với tổn thương thận cấp sau mổ, có sự khác biệt của yếu tố tuổi ≥ 65 giữa 2 nhóm có và không có AKI (24,61% so với 11,02%, $p = <0,01$), tuy nhiên trong phân tích đa biến không thấy có ý nghĩa thống kê. Giải thích nguyên nhân của kết quả này, chúng tôi cho rằng có thể là do cách sàng lọc BN trước mổ tại cơ sở NC, không lựa chọn nhóm BN có độ tuổi quá cao, do vậy số lượng tuổi >65 tuổi không lớn (43/247 BN), do vậy chưa cho kết quả rõ về yếu tố nguy cơ này.

So sánh với các NC liên quan đến yếu tố tuổi ở BN phẫu thuật tim, hầu hết các NC đều khẳng định tuổi cao là yếu tố nguy cơ cho AKI sau phẫu thuật tim. NG của Bahar và cs năm 2005 trên 14.437 BN mổ tim, nguy cơ tương đối (RR) của suy thận sau mổ với tuổi > 50 là 2,83 và > 70 tuổi là 4,0 [14]. NC của Boldt và cs 2003, so sánh giữa nhóm BN phẫu thuật tim <60 tuổi và > 70 tuổi với chức năng thận bình thường trước mổ. Kết quả ở nhóm > 70 tuổi, các marker đặc hiệu với thận như phân số bài xuất Natri (Fractional excretion

of sodium), các protein như N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, alpha-1-microglobulin, glutathione transferase-pi, và glutathione transferase-alpha (GST-alpha) trong nước tiểu đều tăng cao, trong khi đó ở nhóm < 60 tuổi thì vẫn trong giới hạn bình thường [21]. Tương tự, NC của Paloma và cs năm 2007, tuổi > 65 là yếu tố nguy cơ độc lập của AKI sau mổ tim (OR = 1,89; 95% CI 1,18-3,01) [120].

Giới

NC của Mitter và cs năm 2010 trên 9461 BN phẫu thuật tim, so sánh giữa nam và nữ giới liên quan đến AKI sau mổ (sử dụng tiêu chuẩn RIFLE). Kết quả, tỷ lệ AKI ở nữ giới cao hơn so với nam (5,1% vs 3,6%, $p < 0,001$), đồng thời tử vong trong 30 ngày sau mổ ở nữ cũng cao hơn nam giới (5,9% vs 2,8%, $p = 0,01$). Theo tác giả, nguyên nhân một phần là do nữ giới có MLCT nền thấp hơn so với nam giới. Ngoài ra, còn một số nguyên nhân khác như nữ có nhiều yếu tố nguy cơ hơn nam như tuổi phẫu thuật cao hơn, đái tháo đường, hay tăng huyết áp. Một cách giải thích khác liên quan đến cơ chế điều hòa của các hormon sinh dục lên sinh lý của thận và các đáp ứng với tình trạng thiếu máu và tái tưới máu [114].

Về yếu tố giới, trong NC này, chúng tôi chưa nhận thấy sự khác biệt về giới (nữ) giữa nhóm có và không có AKI sau phẫu thuật (*bảng 3.17*). Lý giải nguyên nhân của kết quả này, có thể do tỷ lệ nam giới trong đối tượng NC này ở mức cao (1,5 lần so với nữ); ngoài ra, so với các NC trên thế giới, đối tượng phụ nữ châu Á như tại Việt Nam có bệnh lý van tim chiếm chủ yếu, ít có các yếu tố nguy cơ khác như hút thuốc lá, đái tháo đường, béo phì, tăng huyết áp; do vậy chức năng thận không khác biệt đáng kể với nam giới. Trong NC của Nguyễn Quốc Kính, cũng không thấy sự khác biệt về giới liên quan đến suy thận sau mổ tim [3].

Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Liên quan đến BMI sau mổ tim, một số NC trên thế giới cho thấy BMI có liên quan đến các biến cố nặng sau mổ, trong đó có suy thận. NC của Gao và cs năm 2016 trên 4740 BN phẫu thuật tim, kết quả trong nhóm béo phì ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$), tỷ lệ suy thận sau mổ cũng như tỷ lệ phải điều trị thay thế thận cao hơn rõ rệt so với nhóm có cân nặng bình thường (BMI từ 18,5 -23) (OR: 2,62; 95% CI: 1,512 – 4,54; $p < 0,01$ và OR: 2,864; 95% CI: 1,412 – 5,807; $p < 0,01$). Ngoài ra, nhóm béo phì cũng có nguy cơ cao hơn gặp các biến chứng khác sau mổ tim như nhiễm trùng xương ức, tái nhập viện trong 30 ngày, thở máy kéo dài và thời gian nằm ICU [65]. Tương tự trong NC của Wigfield và cs năm 2006 [148], ở nhóm $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$, tỷ lệ suy thận sau mổ cao hơn nhóm không béo phì (14,3% so với 5,0%), đồng thời, BMI cao cũng làm tăng thời gian thở máy và thời gian nằm ICU sau mổ.

Trong NC này, do đối tượng là người Việt Nam có cân nặng không quá cao, phần lớn BN của chúng tôi có BMI trong khoảng từ 18,5 -23 kg/m^2 . Chỉ có 7,9% có $BMI > 25$. Có lẽ vì nguyên nhân này nên chúng tôi không thấy sự khác biệt về BMI giữa nhóm AKI và không AKI sau mổ. Tuy nhiên, với tình trạng tăng cân chung hiện nay, cần lưu ý đến yếu tố cân nặng trong phẫu thuật tim, vì không chỉ có nguy cơ suy thận mà còn các biến chứng sau mổ khác.

Các thuốc sử dụng trước mổ

Việc sử dụng các thuốc ức chế men chuyển (ƯCMC) và ức chế thụ thể của angiotensin ở BN phẫu thuật tim, hiện nay vẫn chưa có hướng dẫn thống nhất về sử dụng các thuốc này trước và sau phẫu thuật tim. NC của Arora và cs trên 1358 BN phẫu thuật tim nhận thấy, việc có sử dụng các thuốc ƯCMC trước mổ làm tăng nguy cơ AKI sau mổ lên khoảng 28% [9]. Kết quả tương tự cũng thể hiện trong NC của Cittanova và cs, sử dụng ức chế men chuyển lâu dài trước mổ là yếu tố nguy cơ độc lập cho suy chức năng thận sau mổ

(OR = 2,01; 95% CI 1,05-3,83) [36]. Nguyên nhân của các biến chứng trên có liên quan một phần đến tác dụng hạ huyết áp của thuốc, trong và sau mổ. Trong quá trình chạy THNCT, nồng độ angiotensin II tăng lên như là một cơ chế tự bảo vệ đối với tình trạng hạ huyết áp, tuy nhiên các thuốc ức chế men chuyển làm giảm tác dụng của cơ chế này [43]. Trong NC tiến cứu của Deakin và cs trên 62 BN phẫu thuật tim có dùng THNCT và hạ thân nhiệt từ 28-30°C, BN có dùng ƯCMC trước mổ có mức huyết áp trung bình trong THNCT là 48,8mmHg so với 56,3mmHg của nhóm chứng. Bên cạnh đó, còn thấy giảm sức cản mạch ngoại vi và sử dụng vận mạch tăng hơn khi cai THNCT. Nguy cơ tương đối của dùng vận mạch ở nhóm ƯCMC là 3,32 (CI 1,43-7,71) [43]. Tuy nhiên, việc nên hay không nên dùng ƯCMC trước phẫu thuật còn là vấn đề còn tranh luận và cần tiếp tục có các NC.

Trong NC này, chúng tôi tiến hành khảo sát mối liên quan giữa sử dụng thuốc ức chế men chuyển (ƯCMC) với tổn thương thận cấp sau mổ. Kết quả, có sự khác biệt giữa nhóm có AKI và không AKI liên quan đến dùng ƯCMC (41,66% so với 28,34%, $p < 0,05$). Tuy nhiên, trong mô hình hồi quy logistic, không thấy mối liên quan với $p > 0,05$. Lý giải về vấn đề này, chúng tôi cho rằng có các nguyên nhân như, lượng BN có dùng ƯCMC còn thấp, BN dùng ƯCMC có AKI sau mổ còn liên quan đến các bệnh kèm theo như suy tim, tăng huyết áp..., mà không hoàn toàn do tác dụng của ƯCMC gây ra, do vậy chưa thấy rõ yếu tố nguy cơ độc lập của ƯCMC.

Đái tháo đường

Khảo sát mối liên quan của các bệnh kết hợp với AKI sau phẫu thuật, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ BN có ĐTD ở nhóm AKI cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không AKI. Đồng thời, ĐTD là nguy cơ độc lập đối với AKI sau mổ với OR = 5,078; 95% CI 1,027 – 25,111, $p < 0,05$. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều NC trên thế giới về ảnh hưởng của ĐTD đến chức năng thận. Bệnh

thận do ĐTD liên quan đến phì đại cầu thận, dày màng đáy và tăng sinh mạng lưới ngoại bào của cầu thận, ống thận và màng nền, dẫn đến xơ hóa và hoại tử ở cầu thận và khoảng kẽ ống thận [50]. Những biến đổi này ảnh hưởng đến chức năng mạch máu, tưới máu và chức năng lọc của thận. Sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể, phân suất tổng máu thất trái thấp và các bệnh lý mạch máu ngoại vi sẽ dẫn đến suy giảm chức năng thận, và ở BN ĐTD với tình trạng giảm chức năng cầu thận và mạch máu thận, sẽ làm tăng nguy cơ tổn thương thận.

Trong một NC lớn của Hertzberg và cs trên 36.106 BN phẫu thuật bắc cầu vành, AKI sau mổ xuất hiện ở 32% BN ĐTD tít 1 và 20% BN ĐTD tít 2 so với 13% ở nhóm không có ĐTD; tỷ suất chênh hiệu chỉnh là 4,89 (95% CI 3,82-6,25) và 1,27 (95% CI 1,16-1,40) so với nhóm không ĐTD [74]. Phân tích trong nhóm ĐTD tít 2 cho thấy, nguy cơ AKI tăng ở nhóm dùng thuốc điều trị đường uống và tăng cao hơn ở nhóm điều trị bằng insulin; nguyên nhân có thể là do các BN phải điều trị bằng insulin thường có thời gian bị bệnh dài hơn và ở mức độ nặng hơn [74]. Nguy cơ của ĐTD với AKI sau PT tim còn được chứng minh trong nhiều NC khác. NC của Chertow và cs năm 1997 trên 43,642 BN phẫu thuật van hoặc cầu vành, AKI có liên quan chặt với ĐTD với OR = 1,43 (95% CI 1,08-1,89) [33]. NC trên nhóm BN phẫu thuật động mạch chủ ngực [119], hay NC trên nhóm phẫu thuật bắc cầu vành tim đập (không sử dụng THNCT) cũng cho kết quả tương tự [94].

Tăng huyết áp

Nhiều NC trên thế giới đã chứng minh mối liên quan giữa AKI sau phẫu thuật tim với tình trạng tăng huyết áp (THA) trước mổ. NC của Aronson và cs trên 4,801 BN phẫu thuật cầu vành có sử dụng THNCT nhằm tìm hiểu ảnh hưởng của tăng HA tâm thu đơn độc, tâm trương đơn độc và hiệu số HA (áp lực mạch) tới chức năng thận sau phẫu thuật. Kết quả, áp lực mạch có mối liên quan rõ với AKI, với mức tăng nguy cơ của AKI thêm 49% cho mỗi mức

tăng 20mmHg trên mức 40mmHg của áp lực mạch (OR 1,49; 95% CI 1,17–1,89; $p = 0,001$). Ngoài ra, nguy cơ của tử vong liên quan đến AKI sau mổ cũng tăng 3 lần ở các BN có áp lực mạch >80mmHg [8].

Trong NC này, với AKI sau mổ, THA là YTNC độc lập với OR = 2,24; 95%CI=1,17-4,29, $p < 0,05$. Nguyên nhân của THA ảnh hưởng đến chức năng thận sau mổ được giải thích là do tình trạng tăng áp lực mạch phản ánh sự tăng độ cứng ĐM và giảm độ đàn hồi của mạch máu [60]. Các cơ quan như thận, rất nhạy cảm với tình trạng tăng áp lực mạch và giảm áp lực tưới máu trong quá trình chạy tuần hoàn ngoài cơ thể. Ngoài ra, AKI sau mổ còn liên quan sự thay đổi so mới mức HA trước đó. Các cơ chế tự điều hòa chỉ hoạt động tốt khi HA nằm ở trong một khoảng nhất định. Nếu HA giảm quá thấp (> 20% hoặc >20mmHg so với mức HA trung bình) sẽ dẫn đến giảm tưới máu đến các giường động mạch, trong đó có thận. Ngoài ra, các BN đã có suy giảm chức năng thận từ trước mổ, sẽ đồng thời suy giảm có chế tự điều hòa dòng máu thận. Do vậy, trong quá trình mổ, các rối loạn về huyết động, đặc biệt là HA thấp, dễ dẫn đến giảm tưới máu và gây tổn thương thận [60].

Suy chức năng thận trước mổ

Một trong các yếu tố nguy cơ trước mổ đối với AKI là suy chức năng thận từ trước. NC của Noyez và cs ở BN phẫu thuật cầu vành, MLCT ước tính < 50ml/phút là yếu tố dự báo đối với AKI sau phẫu thuật [116]. Trong NC của Palomba và cs năm 2007, nhóm có MLCT trước mổ < 60ml/phút/m² có tỷ lệ AKI sau mổ lên đến 51,6% so với 24,4% nhóm MLCT ≥ 60 ml/phút/m². Nếu tính theo giá trị tuyệt đối của creatinin, ở nhóm có creatinin trước mổ > 1,2mg/dl (106μmol/L), tỷ lệ AKI là 56% so với nhóm còn lại [120]. NC của Wijesundera và cs cũng cho thấy mối liên quan rõ của chức năng thận trước mổ với AKI sau mổ. Với 2 khoảng MLCT ước tính theo Cockcroft – Gault là

≤ 30 ml/phút và $60 \leq$ và > 30 , tỷ suất chênh lần lượt là 3,58 và 16,35 cho nguy cơ suy thận cần điều trị thay thế thận sau mổ [149].

Trong NC này, để khảo sát mối liên quan với AKI sau mổ, chúng tôi sử dụng các chỉ số đánh giá chức năng thận trước mổ là ure, creatinin máu và MLCT. Kết quả, không thấy sự khác biệt về ure trước mổ giữa 2 nhóm có và không có AKI; ngược lại với creatinin máu $\geq 106\mu\text{mol/L}$ và MLCT $< 60\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$, có khác biệt rõ giữa 2 nhóm. Kết quả, trong phân tích đa biến, MLCT $< 60\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$ được xác định là YTNC độc lập của AKI. Về vấn đề này, bên cạnh các NC nước ngoài khẳng định nguy cơ của suy thận trước mổ, NC trong nước của Nguyễn Quốc Kính cũng cho kết quả tương tự, trong đó RLCN thận trước mổ (độ thanh thải creatinin $< 60\text{ml/phút}$) là YTNC độc lập của RLCN thận sau mổ với OR = 9,67 (95%CI 3,57-27,08) [3].

b. Các yếu tố nguy cơ trong mổ

Trong hầu hết các NC ở BN phẫu thuật tim, THNCT được xác định là yếu tố nguy cơ hàng đầu của tổn thương thận. Cơ chế của quá trình này rất phức tạp, liên quan đến nhiều yếu tố tác động xấu đến thận như giảm tưới máu thận, tổn thương tái tưới máu, tan máu và tổn thương thận do các mảnh sắc tố, đáp ứng viêm và stress oxy hóa [19]. Các NC trên thế giới đều nhận thấy mối liên quan chặt giữa thời gian THNCT với AKI. NC của Mangano và cs năm 1998 nhận thấy, thời gian THNCT ≥ 180 phút là yếu tố nguy cơ độc lập của suy thận sau phẫu thuật tim [105]. Tuy nhiên, các NC gần đây cho thấy, khoảng thời gian THNCT ở mức ngắn hơn đã có thể gây tổn thương thận. NC của Palomba và cs, với thời gian THMCT > 120 phút, tỷ lệ AKI sau mổ lên đến 40% so với 1% ở nhóm TNCT < 120 phút. Phân tích đa biến, thời gian THNCT > 120 phút là YTNC độc lập của AKI với OR = 2,46 [120]. Salis và cs NC trên 5000 BN phẫu thuật tim có dùng THNCT, nhận thấy thời gian THNCT trên 115 phút là YTNC của AKI sau mổ (OR 1.31). Đồng thời,

còn là yếu tố nguy cơ của các biến cố chính khác như tử vong sau mổ, biến chứng thần kinh, phổi, suy đa tạng ... [130]. Trong một NC của Karim và cs năm 2017, thời gian THNCT từ 71-140 phút làm tăng nguy cơ AKI với OR = 4,67; > 140 phút OR = 6,3. Thời gian kẹp ĐMC >60 phút làm tăng nguy cơ AKI với OR lần lượt là 2,84 (61-120 phút) và 3,64 (> 120 phút) [83].

Trong NC này, chúng tôi khảo sát các yếu tố của tuần hoàn ngoài cơ thể (THNCT) như thời gian chạy THNCT, thời gian kẹp ĐMC, mức thân nhiệt thấp nhất, lượng chế phẩm máu truyền trong mổ, và mối liên quan của các yếu tố trên với AKI sau mổ. Kết quả, thời gian kẹp ĐMC > 60 phút là biến số trong mổ có nguy cơ cao nhất đối với AKI sau mổ với OR 3,26; 95%CI 1,57-6,77. Tiếp theo là thời gian THNCT > 120 phút (OR = 2,18; 95%CI: 1,12-4,21). NC của Nguyễn Quốc Kính cũng cho kết quả tương tự, THNCT >120 phút là nguy cơ RLCN thận sau mổ với OR = 6,35; 95% CI 2,01-21,1. Với thời gian kẹp ĐMC > 60 phút, OR = 4,16; 95% CI: 1,5-11,67 [3].

Từ các kết quả trên cho thấy, THNCT ảnh hưởng đến sự xuất hiện AKI sau phẫu thuật tim, liên quan đến kéo dài thời gian chạy THNCT và thời gian kẹp ĐMC. Cần chú trọng giảm thiểu các yếu tố nguy cơ này bằng cách giảm các thời gian THNCT. Phẫu thuật tim đập hay các can thiệp ít xâm lấn cũng là một giải pháp hiệu quả. Trong NC của Masoudy và cs, tỷ lệ AKI ở nhóm bắc cầu vành tim đập là 14,0% so với 27,7% ở nhóm có THNCT; đồng thời, mức độ của AKI cũng nhẹ hơn. Kết luận của NC cho thấy, kỹ thuật bắc cầu vành tim đập là yếu tố duy nhất làm giảm tỷ lệ AKI sau phẫu thuật [108]. Tuy có các kết quả khả quan trên nhưng việc triển khai thường quy phẫu thuật không THNCT hiện nay vẫn chưa khả thi, ngay cả tại các nước phát triển.

Hạ thân nhiệt trong mổ

Trên thế giới cũng như tại Việt Nam, hạ thân nhiệt trong THNCT là được sử dụng phổ biến với mục tiêu bảo vệ tạng thông qua việc giảm các hoạt

động chuyển hóa và giảm tổn thương do thiếu máu. Tuy vậy, một số NC lại cho thấy, duy trì mức thân nhiệt bình thường lại cho kết cục lâm sàng tương đương với hạ thân nhiệt. NC của Swaminathan và cs trên 300BN được hạ thân nhiệt ngẫu nhiên trong khoảng 28-30°C và 35,5-36,5°C, kết quả không thấy sự khác biệt về suy thận sau mổ giữa 2 nhóm [137]. Một vấn đề cần lưu ý liên quan đến thân nhiệt trong THNCT là mức làm ấm ở lại có thể đóng vai trò quan trọng hơn mức hạ thân nhiệt. NC của Boodhwani và cs năm 2009, các BN được hạ thân nhiệt ở mức 32° và sau đó làm ấm lên 34° hoặc 37°. Kết quả nhóm làm ấm lên 37° có tỷ lệ sau mổ tăng creatinin và AKI cao hơn nhóm 34° (17% so với 9%) [22].

Trong NC, chúng tôi cũng khảo sát liên quan của mức hạ thân nhiệt thấp nhất trong THNCT đến AKI sau mổ. Kết quả, nhóm có thân nhiệt thấp nhất <35°C có tỷ lệ AKI cao hơn nhóm thân nhiệt thấp nhất ≥35°C. Tuy vậy, kết quả trên vẫn có hạn chế do lượng BN được hạ thân nhiệt sâu không cao (chỉ có 18/247 BN có thân nhiệt <35°C), phần lớn trong các BN này chỉ hạ thân nhiệt ở mức độ nhẹ (34-35°C), rất ít BN xuống mức 30-32°C, do vậy mẫu chưa đủ lớn để kết luận ảnh hưởng của hạ thân nhiệt lên AKI sau mổ. Trong phân tích đa biến, hạ thân nhiệt chưa được xác định là yếu tố nguy cơ độc lập của AKI sau mổ. Vấn đề này cần được tiếp tục khảo sát, do trong nước hiện chưa có các NC công bố.

Truyền các chế phẩm máu trong mổ

Truyền máu trong phẫu thuật tim là vấn đề được tranh luận nhiều. Bù đủ máu giúp tăng vận chuyển oxy đến các cơ quan, giảm tình trạng thiếu tưới máu trong mổ. Ngược lại, bù lượng máu trữ lớn (hồng cầu có thể có các biến đổi về hình dạng và sinh hóa) có nguy cơ hoạt hóa các quá trình viêm và làm tăng stress oxy hóa [84]. Trong NC của Karkouti và cs trên 9080 BN phẫu thuật tim, tác giả nhận thấy, hòa loãng máu ở mức độ trung bình (hematocrit

từ 21-25%) đi kèm với nguy cơ thấp nhất của suy thận cần lọc máu sau phẫu thuật. Hòa loãng ở mức độ nặng hơn (<21%) hoặc nhẹ hơn (>25%) đều có nguy cơ cao hơn của suy thận sau phẫu thuật [85]. Theo tác giả, máu trữ theo thời gian, màng tế bào hồng cầu thay đổi hình dạng, giảm đàn hồi và dễ vỡ; kèm theo đó là các thay đổi về sinh hóa khác. Kết quả là, hồng cầu dễ tan vỡ và giải phóng các yếu tố có hại như hemoglobin tự do, sắt tự do và các phân tử tiền viêm... Sắt và hemoglobin tự do là các chất gây độc cho thận thông qua cơ chế làm giảm NO, rối loạn vi mạch và gốc oxy hóa. Ngoài ra, trong phẫu thuật có sử dụng THNCT, vòng tuần hoàn của máy gây vỡ hồng cầu, làm tăng thêm nồng độ sắt và hemoglobin tự do trong máu [84], [100].

Trong NC này, chúng tôi khảo sát liên quan giữa lượng chế phẩm máu truyền trong mổ với nguy cơ AKI sau phẫu thuật. Kết quả, đều thấy ở nhóm truyền HC khối và nhóm có truyền ≥ 2 đv huyết tương tươi đông lạnh có tỷ lệ AKI hơn các nhóm còn lại (*bảng 3.20*). Do không có khảo sát sâu về các hậu quả của truyền máu trữ như sắt hay hemoglobin tự do, nên chúng tôi nhận định, ngoài các yếu tố trên, truyền máu khối lượng lớn trong mổ liên quan đến tính chất phức tạp của phẫu thuật và mức độ nặng của người bệnh (tăng khả năng rối loạn huyết động, kéo dài thời gian chạy THNCT và kẹp ĐMC...). Do vậy, ảnh hưởng của truyền máu lên AKI sau mổ có thể là hậu quả của các yếu tố khác trong mổ. Điều này góp phần lý giải vì sao trong mô hình hồi quy, chỉ có kẹp ĐMC và thời gian THNCT được xác định là YTNC độc lập của AKI; liên quan của truyền các chế phẩm máu không có ý nghĩa thống kê.

Từ vấn đề hòa loãng máu quá mức có thể dẫn đến thiếu tưới máu thận và là nguy cơ cho AKI, các bằng chứng hiện nay ủng hộ việc duy trì hematocrit ở mức > 20% trong quá trình chạy THNCT, và có thể cao hơn khi kết thúc [100]. Ngoài ra, có thể sử dụng các biện pháp khác nhằm hạn chế truyền máu trữ như truyền máu tự thân, truyền máu hoàn hồi...

c. Các yếu tố nguy cơ sau mổ

Trong NC của mình, chúng tôi thấy các yếu tố sau mổ như CVP sau mổ $\geq 12\text{cmH}_2\text{O}$ (OR = 2,01; 95%CI 1,16-3,49; $p < 0,05$); thở máy $> 24\text{h}$ (OR = 3,63; 95%CI 1,35-9,76; $p < 0,05$), cung lượng tim thấp (OR = 3,7; 95%CI: 1,342 – 7,591; $p < 0,05$). Lactat khi về Hồi sức > 4 và pH khi về hồi sức $< 7,35$ cũng cho thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm có và không có AKI. BN có rối loạn huyết động nặng (phải dùng 2 vận mạch trở lên) cũng gặp tỷ lệ AKI sau mổ cao hơn (bảng 3.21; 3.23).

Trong NC này, do mục tiêu hướng đến là AKI sớm sau mổ nên chúng tôi chỉ khảo sát các yếu tố ở khoảng thời gian đầu sau mổ. Nhìn chung, các yếu tố sau phẫu thuật ảnh hưởng đến chức năng thận cũng tương tự như các cơ chế thường gặp ở BN hồi sức nói chung, bao gồm sử dụng thuốc vận mạch, huyết động không ổn định (sốc tim hoặc cung lượng tim thấp), thiếu thể tích tuần hoàn, tiếp xúc với các thuốc gây độc với thận, và nhiễm khuẩn.

Một số NC trên thế giới cũng nhận thấy mối liên quan của các yếu tố sau mổ với AKI. Trong NC của Palomba và cs, cung lượng tim thấp và CVP $> 14\text{cmH}_2\text{O}$ là các YTNC độc lập của AKI, với OR lần lượt là 1,69 và 1,92 [120]. Trong NC của Brown và cs năm 2012, việc dùng ≥ 2 loại thuốc vận mạch tại thời điểm sau mổ 4h và tại 48h sau mổ đều là nguy cơ của AKI [27].

Tóm lại, trong NC này, các YTNC cho tổn thương thận sau mổ bao gồm các yếu tố trước mổ: đái tháo đường, tăng huyết áp; trong mổ gồm phẫu thuật ĐMC ngực, thời gian kẹp ĐMC ≥ 60 phút và thời gian THNCT ≥ 120 phút; sau mổ gồm CVP sau mổ $\geq 12\text{cmH}_2\text{O}$, cung lượng tim thấp và thở máy > 24 giờ. Dựa trên các YTNC của AKI, cần đưa ra những dự báo về nguy cơ xuất hiện AKI sau mổ. Đó là vai trò của các thang điểm dự báo AKI.

4.2.2. Các thang điểm dự báo tổn thương thận cấp sau mổ tim

Một thang điểm có khả năng ước lượng chính xác nguy cơ AKI sau phẫu thuật tim sẽ giúp đưa ra các quyết định lâm sàng tối ưu và các chiến lược điều trị để giảm thiểu nguy cơ AKI sau mổ. Đến thời điểm hiện tại, dù tồn tại nhiều bảng điểm khác nhau nhưng chưa có hướng dẫn hay đồng thuận nào về việc sử dụng các thang điểm dự báo AKI sau phẫu thuật tim. Trong nước, cũng chưa có NC nào về ứng dụng các thang điểm này.

Trong NC này, chúng tôi đánh giá giá trị dự báo AKI của 3 thang điểm, trong đó 1 thang điểm được xây dựng để đánh giá nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân sau phẫu thuật tim (ACEF), 2 thang điểm chuyên biệt cho AKI (Cleveland Clinic và AKICS). Chúng tôi khảo sát giá trị dự báo của các thang điểm với AKI chung và AKI giai đoạn I (mức độ nhẹ), và AKI giai đoạn III (mức độ nặng, đã bao gồm các BN phải lọc máu). Kết quả, với dự báo AKI chung, thang điểm Cleveland có giá trị dự báo cao nhất; tiếp đến là AKICS và thấp nhất là ACEF. Cả 3 thang điểm đều có mức dự báo AKI giai đoạn I thấp, tuy vậy giá trị dự báo các giai đoạn nặng hơn của Cleveland và AKICS tăng dần, riêng ACEF thì không có giá trị dự báo AKI giai đoạn nặng.

a. Thang điểm Cleveland Clinic

Thang điểm Cleveland Clinic được xây dựng nhằm mục tiêu lượng giá nguy cơ AKI phải lọc máu [138]. Trong NC gốc 2005, AUC là 0,81 (95% CI 0,78 - 0,83) cho số liệu NC (test data) và 0,82 (95% CI 0,80 - 0,85) cho số liệu kiểm chứng (validation data). Trong một số NC kiểm chứng ngoài khác, khả năng dự báo của thang điểm cũng khá cao. NC của Englberger và cs năm 2010 trên 12.096 BN mổ tim tại Mayo Clinic, khả năng dự báo AKI cần lọc máu rất cao với AUC lên đến 0,86 (95% CI; 0,84-0,88), cao hơn rõ rệt so với các thang điểm tương tự là STS (AUC 0,81; 95% CI 0,78-0,86) và SRI (AUC 0,79; 95% CI 0,77-0,82) [55]. Tương tự trong NC khác của Candeha-Toha và

cs, Cleveland có AUC (95%CI) là 0,86 (0,81 – 0,9) so với 0,82 (0,76 – 0,87) của thang điểm SRI [28]. Nhìn chung, các NC kiểm chứng dự báo lọc máu của Cleveland thường được thực hiện với mẫu rất lớn do tỷ lệ phải lọc máu sau mổ khá thấp (2-3%). Đây cũng là hạn chế trong NC của chúng tôi, tuy tiến hành trên mẫu 247 BN song chỉ có 4 BN phải lọc máu sau mổ, do vậy không đánh giá được mức độ dự báo cần lọc máu của Cleveland.

Bên cạnh đánh giá dự báo AKI phải điều trị thay thế thận, một số NC cũng đánh giá khả năng dự báo AKI ở mức độ nhẹ hơn của thang điểm, kết quả đạt được cũng ở mức khá tốt. Trong NC của Englberger và cs ở trên, khả năng dự báo AKI mức độ nặng của Cleveland cũng khá cao, với AUC = 0,81 (95% CI, 0,79-0,83) [55]. NC khác của Kiers và cs, dùng phân loại RIFLE, cho kết quả Cleveland có AUC cao nhất trong số các thang điểm được so sánh, tuy nhiên AUC cho AKI không lọc máu thấp hơn AUC cho AKI cần lọc máu (0,75; 95% CI 0,73–0,78 so với 0,93; 95% CI 0,91–0,94) [89]. Trong một số NC khác, khả năng dự báo AKI không lọc máu còn thấp hơn. AUC = 0,72 trong NC của Crosina và cs [38]. Hay trong NC của Wong và cs, khả năng dự báo AKI giai đoạn I, II, III của Cleveland lần lượt là 0,61 (95% CI: 0,56 -0,65; $p < 0,001$), 0,61 (95% CI: 0,54 – 0,68; $p < 0,01$) và 0,78 (95% CI: 0,74 – 0,82; $p < 0,001$) [150].

Trong NC của chúng tôi, kết quả cũng có phần tương đồng với các kết quả trên, với AUC của AKI chung là 0,82, của các giai đoạn I, và III lần lượt là 0,72 và 0,83. Kết quả này là chấp nhận được đối với một thang điểm dự báo. Với giá trị cut-off cho AKI chung là 3 điểm và AKI mức độ nặng là 5 điểm, độ nhạy và độ đặc hiệu cũng ở mức khá tốt (*bảng 3.25*). Tuy vậy, chúng tôi cũng nhận thấy một số vấn đề khi áp dụng thang điểm này. Đầu tiên là có một số khác biệt giữa nhóm đối tượng NC của chúng tôi và nhóm đối tượng trong NC gốc của thang điểm. Với NC của mình, chúng tôi có nhóm

BN phẫu thuật van chiếm tỷ lệ cao (76%), nhóm cầu vánh chỉ khoảng 10%. Ngược lại, trong NC gốc của thang điểm, PT cầu vánh đơn thuần chiếm phần lớn (53%); tỷ lệ các bệnh kết hợp như COPD, dùng IABP trước mổ cũng cao hơn. Ngoài ra còn một số khác biệt khác về tỷ lệ giới, cân nặng, mức creatinin nền trước mổ... Do có một số khác biệt nên vẫn cần các NC trên số lượng BN lớn và đa dạng hơn để đánh giá khả năng áp dụng thang điểm này cho phù hợp với các cơ sở khác nhau.

b. Thang điểm ACEF

Với thang điểm ACEF, được xây dựng trên định hướng “giản lược tối đa”, nhằm loại bỏ các yếu tố có thể gây nhiễu như trong nhiều các thang điểm khác [125]. Thang điểm đơn giản này bao gồm 3 biến số là tuổi, creatinin trước mổ và phân suất tổng máu thất trái, là các yếu tố đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ độc lập của AKI sau phẫu thuật tim.

Với AKI sau phẫu thuật tim, có 2 NC của các tác giả Trung Quốc đánh giá về khả năng dự báo của ACEF. NC của Chang và cs ở BN phẫu thuật van 2 lá, AUC cho AKI chung của ACEF là 0,75, với AKI ở mức độ nặng hơn (giai đoạn II và III), AUC là 0,74, đều thấp hơn so với AUC của thang STS-suy thận (lần lượt là 0,79 và 0,83) [29]. NC khác của Chen và cs ở nhóm phẫu thuật bắc cầu vánh đơn thuần, AUC cho AKI chung là 0,781 và cho AKI giai đoạn III là 0,83 [30].

Trong NC này, chúng tôi thấy khả năng dự báo AKI của ACEF thấp hơn so với các NC trên. Với AUC của AKI chung chỉ 0,63 (95%CI 0,56-0,70, $p < 0,01$) và của AKI giai đoạn III là 0,43 (95%CI 0,31-0,56, $p > 0,05$). Như vậy, ACEF chỉ cho giá trị dự báo hạn chế đối với AKI chung và không có giá trị dự báo mức độ nặng của AKI. Có một số yếu tố giải thích cho khả năng dự báo của ACEF thấp hơn các NC nước ngoài ở trên, liên quan đến sự khác biệt về đặc điểm của đối tượng NC. Thứ nhất, có rất ít BN trong nghiên cứu có

mức creatinin trước mổ > 2mg/dl (177μmol/L), do vậy biến số này hầu như không được sử dụng trong tính điểm. Thực tế trong một số thang điểm khác như Cleveland hay AKICS cũng sử dụng biến số chức năng thận trước mổ nhưng định nghĩa mức creatinin thấp hơn (1,2 mg/dl hay 106μmol/L); ngưỡng 2mg/dl trong ACEF có thể là không phù hợp với phần lớn BN phẫu thuật tim có chuẩn bị. Hai yếu tố còn lại là tuổi và EF cũng có khoảng dao động không quá rộng trong đặc điểm của đối tượng NC. Cụ thể, nhóm tuổi từ 30-59 chiếm gần 90%, EF > 40% cũng chiếm đến 97%. Chính vì sự tương đồng lớn trong đối tượng NC về các biến số tuổi, EF và creatinin như trên nên sự khác biệt về điểm ACEF giữa các BN không lớn. Điều này lý giải khả năng dự báo AKI thấp của thang điểm ACEF.

Tuy vậy, ACEF cũng có ưu điểm là đơn giản, dễ tính toán, và vì vậy phù hợp với các tình huống cấp cứu. Trong NC này, do số BN PT cấp cứu chưa cao nên chúng tôi không đáng giá được sự khác biệt giữa nhóm cấp cứu và nhóm phẫu thuật có chuẩn bị. Cần thêm các NC về khả năng dự báo AKI của ACEF ở nhiều nhóm đối tượng phẫu thuật tim có các đặc điểm khác nhau để khẳng định giá trị dự báo của thang điểm này.

c. Thang điểm AKICS

Trong các thang điểm dự báo AKI, phần lớn sử dụng để đánh giá từ trước mổ, tức chỉ bao gồm các biến số trước mổ. Điều này có thuận lợi là có thể phân loại nguy cơ từ sớm và có các biện pháp dự phòng, tuy nhiên, còn các yếu tố trong và sau mổ cũng có thể tác động đến khả năng xuất hiện AKI sau mổ. Chỉ có một số ít các thang điểm bao gồm cả các yếu tố trước, trong và sau mổ, trong đó có thang AKICS áp dụng chung cho các BN phẫu thuật tim nói chung có sử dụng THNCT [120], đồng thời dự báo cả AKI chung và AKI nặng. Chính vì vậy, chúng tôi lựa chọn thang điểm AKICS để khảo sát trong nghiên cứu này.

Thang điểm AKICS bao gồm trong đó các yếu tố trước mổ như NYHA >2, creatinin >1,2mg/dl, tuổi > 65... và các yếu tố trong mổ (thời gian THNCT > 120 phút) và sau mổ (cung lượng tim thấp và CVP>14cmH₂O) [120]. Trong kết quả kiểm chứng của NC, khả năng dự báo AKI ở mức tốt với AUC 0,84 (95%CI 0,78-0,89) [120]. Tuy nhiên, kết quả kiểm chứng ngoài với thang điểm này lại ở mức thấp hơn. NC của Jiang và cs năm 2017 trên nhóm phẫu thuật cầu vành, van và kết hợp cho thấy, AUC của AKI sau mổ chỉ ở mức 0,61, đồng thời tỷ lệ AKI dự báo bởi AKICS thấp hơn đáng kể so với tỷ lệ thực (14% so với 37,4%) [79].

Trong NC của chúng tôi, khả năng dự báo của AKICS cũng ở mức tương đối tốt. Dự báo AKI chung, AUC = 0,79 (95%CI 0,73-0,84, p<0,001), thấp hơn so với Cleveland (*biểu đồ 3.13*). Giá trị dự báo của AKICS thấp đối với AKI mức độ nhẹ (AUC = 0,66) tăng ở mức độ nặng của AKI (0,73 với dự báo AKI giai đoạn III (*biểu đồ 3.14 và 3.15*)). Nhìn chung, kết quả dự báo AKI của thang điểm thể hiện trong NC của chúng tôi thấp hơn so với NC gốc, đặc biệt là đối với AKI nặng. Lý giải về sự khác biệt này, nguyên nhân đầu tiên là do sự khác biệt trong định nghĩa AKI. Trong NC gốc, AKI được xác định khi có tăng creatinin trên 2mg/dl (177umol/L) ở BN có mức creatinin máu nền < 1,5mg/dl; với BN có mức creatinin máu nền từ 1,5-3mg/dl, AKI được xác định khi mức tăng creatinin trên 50% so với mức nền. Định nghĩa này không tương đồng với định nghĩa KDIGO áp dụng trong NC của chúng tôi. Ngoài ra, còn có thể do sự khác biệt về đặc điểm chung về BN giữa các NC.

Có thể thấy, kết quả về dự báo AKI của thang điểm AKICS là ở mức khá tốt và có thể xem xét trong áp dụng lâm sàng. Với các giá trị cut-off = 3,3 với AKI chung và 7,6 với AKI nặng, các giá trị độ nhạy và độ đặc hiệu ở mức chấp nhận được. Tuy nhiên, hạn chế của các thang điểm bao gồm các yếu tố trước, trong và sau mổ như AKICS là, dù tập hợp khá đầy đủ được các yếu tố

trong diễn biến bệnh sinh của AKI, nhưng chỉ đưa ra được dự báo ở thời gian sau mổ, tức giai đoạn mà AKI có thể đã xảy ra (từ trong mổ đã có thể có tổn thương thận). Điều này ảnh hưởng đến việc đưa ra các biện pháp dự phòng sớm cho AKI. Tuy vậy, việc xây dựng các thang điểm có bao gồm các yếu tố trong và sau mổ vẫn là một hướng phù hợp, cần tiếp tục có các NC về loại thang điểm này.

Tóm lại, từ kết quả đánh giá khả năng dự báo AKI của một số thang điểm, chúng tôi nhận thấy khả năng có thể áp dụng thang điểm Cleveland Clinic cho dự báo trước mổ và thang điểm AKICS cho dự báo sau mổ. Các thang điểm đều có ưu điểm và hạn chế trong áp dụng lâm sàng, cần tiếp tục có các NC để đi đến đồng thuận trong thực hành.

4.3. Một số hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu đã đưa ra được những kết quả có giá trị để áp dụng vào thực tiễn lâm sàng như: tỷ lệ mắc AKI ở BN phẫu thuật tim, đánh giá các tiêu chuẩn chẩn đoán AKI, các yếu tố nguy cơ và giá trị của một số bảng điểm dự báo AKI sau mổ tim, giá trị chẩn đoán sớm AKI của cystatin C huyết thanh. Tuy nhiên, nghiên cứu còn một số hạn chế sau:

Nghiên cứu được tiến hành tại 1 cơ sở, số lượng mẫu nghiên cứu còn chưa cao. Tuy vẫn đảm bảo tiêu chuẩn tính cỡ mẫu đối với nghiên cứu về AKI nói chung, song do tỷ lệ các phân nhóm giai đoạn nặng của AKI thấp nên số lượng các BN AKI giai đoạn nặng và cần lọc máu không cao, do vậy chưa có các phân tích sâu về các phân nhóm này.

Do nghiên cứu chỉ tiến hành tại 1 cơ sở nên không đảm bảo tính đa dạng của đối tượng nghiên cứu (loại bệnh lý, mức độ nặng...), do vậy kết quả nghiên cứu chưa thể đại diện cho các phẫu thuật tim nói chung.

Áp dụng các thang điểm dự báo AKI được xây dựng theo các nghiên cứu nước ngoài, một số đặc điểm về đối tượng và một số tiêu chuẩn trong các

bảng điểm còn chưa thực sự phù hợp với trong nước cũng như tại chính cơ sở nghiên cứu (đây là hạn chế khách quan do chưa có các nghiên cứu trong nước về vấn đề này). Do vậy, sẽ có những hạn chế khi áp dụng các thang điểm.

Liên quan đến xét nghiệm cystatin C, có một số yếu tố ảnh hưởng đến xét nghiệm cystatin C như dùng glucocorticoids hay biến đổi chức năng tuyến giáp chưa được xem xét trong nghiên cứu. Bên cạnh đó, vì nhóm AKI nặng và cần lọc máu có số lượng bệnh nhân thấp nên chưa đánh giá được giá trị của AKI trong dự báo các phân nhóm này của AKI.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 247 bệnh nhân phẫu thuật tim có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể tại bệnh viện Trung ương quân đội 108, thời gian từ 1/2015 đến 12/2017, chúng tôi đưa ra các kết luận như sau:

1. Tổn thương thận cấp trong giai đoạn sớm sau mổ tim mở chẩn đoán theo tiêu chuẩn KDIGO có tỷ lệ cao hơn so với RIFLE và AKIN. Cystatin C huyết thanh có giá trị tốt trong chẩn đoán tổn thương thận cấp sau mổ tim:

- Sử dụng tiêu chuẩn KDIGO, tỷ lệ tổn thương thận cấp trong giai đoạn sớm sau mổ tim là 48,58%, mức độ nặng của tổn thương thận theo các giai đoạn I, II, III lần lượt là 73,33%, 18,33% và 8,33%. Các tiêu chuẩn AKIN và RIFLE có tỷ lệ chẩn đoán tổn thương thận cấp thấp hơn, lần lượt là 46,96% và 39,67%.

- Biến đổi nồng độ cystatin C huyết thanh có tương quan chặt với nồng độ creatinin huyết thanh. Cystatin C huyết thanh có giá trị chẩn đoán tổn thương thận cấp tại thời điểm sau mổ về Hồi sức tốt hơn (AUC 0,73) so với creatinin (AUC 0,66); giá trị cut-off là 0,76mg/L (độ nhạy 80,35%, độ đặc hiệu 61,29%)

2. Tổn thương thận cấp sau mổ tim có các yếu tố nguy cơ chính bao gồm giảm chức năng thận trước mổ, thời gian tuần hoàn ngoài cơ thể kéo dài và cung lượng tim thấp sau mổ... Các thang điểm Cleveland Clinic và AKICS có giá trị dự báo tốt tổn thương thận cấp sau mổ:

- Các yếu tố nguy cơ độc lập của tổn thương thận cấp trong giai đoạn sớm sau mổ tim mở bao gồm: mức lọc cầu thận trước mổ < 60ml/phút/1,73m², đái tháo đường, tăng huyết áp, phẫu thuật động mạch chủ ngực, phẫu thuật ≥ 2 van tim, thời gian kẹp động mạch chủ ≥ 60 phút, thời

gian tuần hoàn ngoài cơ thể ≥ 120 phút, CVP sau mổ $\geq 12\text{cmH}_2\text{O}$, cung lượng tim thấp và thời gian thở máy sau mổ > 24 giờ.

- Thang điểm Cleveland Clinic có giá trị dự báo tổn thương thận cấp chung và tổn thương thận cấp nặng tốt nhất (AUC lần lượt 0,82 và 0,83), tiếp đến là AKICS (AUC 0,79 và 0,73); độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán ở mức tương đối tốt. Thang điểm ACEF có giá trị dự báo tổn thương thận cấp chung ở mức thấp (AUC 0,63) và không có giá trị dự báo tổn thương thận cấp mức độ nặng (AUC 0,43).

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu trên 247 bệnh nhân phẫu thuật tim dưới tuần hoàn ngoài cơ thể tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108, chúng tôi xin có một số kiến nghị sau:

1. Đề xuất áp dụng tiêu chuẩn KDIGO trong chẩn đoán và phân chia mức độ nặng tổn thương thận cấp ở bệnh nhân mổ tim mở
2. Cần tiếp tục nghiên cứu về vai trò của cystatin C huyết thanh trong tổn thương thận cấp ở bệnh nhân mổ tim mở và các đối tượng bệnh nhân khác
3. Cần chú ý đến các yếu tố nguy cơ đối với thương tổn thận cấp ở bệnh nhân phẫu thuật tim để có biện pháp dự phòng và điều trị sớm. Nghiên cứu áp dụng các thang điểm Cleveland Clinic và AKICS để có thể dự báo sớm tổn thương thận cấp ở bệnh nhân mổ tim mở

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CÔNG BỐ KẾT
QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Ngô Đình Trung, Nguyễn Hồng Tốt, Nguyễn Đức Nhật, Dương Thị Nga, Trần Duy Anh (2019), “Đánh giá một số thang điểm dự báo tổn thương thận cấp sau phẫu thuật tim”, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 5, 64-69.
2. Ngô Đình Trung, Nguyễn Hồng Tốt, Nguyễn Cẩm Thạch, Quách Xuân Hinh, Trần Duy Anh (2019), “Giá trị của cystatin C trong chẩn đoán sớm tổn thương thận cấp sau phẫu thuật tim”, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 5, tr.106-110.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Trịnh Bình Di (2005), *Sinh lý học*, Vol. 2, NXB Y học, Hà nội, pp.3-5.
2. Hà Hoàng Kiệm (2010), *Thận học lâm sàng*, NXB Y học, Hà Nội, pp.144-151.
3. Nguyễn Quốc Kính (2002), "Nghiên cứu rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân mổ tim mở dưới tuần hoàn ngoài cơ thể", *Luận án tiến sỹ y học*, Trường Đại học y Hà Nội.
4. Nguyễn Thị Lệ, Nguyễn Hồng Hà (2011), "Đánh giá giảm độ lọc cầu thận sớm bằng định lượng cystatin C huyết thanh trong các bệnh lý cầu thận", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 15, pp.490-495.
5. Phạm Quốc Toàn, Hoàng Trung Vinh, Nguyễn Văn Tiến (2015), "Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với creatinin huyết thanh và mức lọc cầu thận ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 có tổn thương thận", *Tạp chí Y dược học quân sự*, 40(1), pp.56-61.
6. Tạ Anh Tuấn (2013), "Nghiên cứu nguyên nhân, mức độ và vai trò của Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin trong thương tổn thận cấp ở bệnh nhi nặng", *Luận án tiến sỹ y học*, Trường Đại học y Hà Nội.

Tiếng Anh

7. Ahlstrom A., Kuitunen A., Peltonen S. et al (2006), "Comparison of 2 acute renal failure severity scores to general scoring systems in the critically ill", *Am J Kidney Dis*, 48(2), pp.262-268.
8. Aronson S., Fontes M. L., Miao Y. et al (2007), "Risk index for perioperative renal dysfunction/failure: critical dependence on pulse pressure hypertension", *Circulation*, 115(6), pp.733-742.
9. Arora Pradeep, Rajagopalam Srini, Ranjan Rajiv et al (2008), "Preoperative use of angiotensin-converting enzyme

inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery", *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 3(5), pp.1266-1273.

10. Baas M. C., Bouman C. S., Hoek F. J. et al (2006), "Cystatin C in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration", *Hemodial Int*, 10(2), pp.S33-37.
11. Bagshaw S. M., Bennett M., Haase M. et al (2010), "Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness", *Intensive Care Med*, 36(3), pp.452-461.
12. Bagshaw S. M., George C., Bellomo R. (2008), "A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients", *Nephrol Dial Transplant*, 23(5), pp.1569-1574.
13. Bagshaw S. M., George C., Dinu I. et al (2008), "A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients", *Nephrol Dial Transplant*, 23(4), pp.1203-1210.
14. Bahar I., Akgul A., Ozatik M. A. et al (2005), "Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis", *Perfusion*, 20(6), pp.317-322.
15. Bakris G. L., Weir M. R. (2000), "Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern?", *Arch Intern Med*, 160(5), pp.685-693.
16. Baliga R., Ueda N., Walker P. D. et al (1999), "Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure", *Drug Metab Rev*, 31(4), pp.971-997.
17. Bellomo R., Auriemma S., Fabbri A. et al (2008), "The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI)", *Int J Artif Organs*, 31(2), pp.166-178.

18. Bellomo R., Ronco C., Kellum J. A. et al (2004), "Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group", *Crit Care*, 8(4), pp.R204-212.
19. Billings F. T. th, Pretorius M., Schildcrout J. S. et al (2012), "Obesity and oxidative stress predict AKI after cardiac surgery", *J Am Soc Nephrol*, 23(7), pp.1221-1228.
20. Boehmer J. P., Popjes E. (2006), "Cardiac failure: mechanical support strategies", *Crit Care Med*, 34(9 Suppl), pp.S268-277.
21. Boldt J., Brenner T., Lang J. et al (2003), "Kidney-specific proteins in elderly patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass", *Anesth Analg*, 97(6), pp.1582-1589.
22. Boodhwani M., Rubens F. D., Wozny D. et al (2009), "Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting", *Ann Thorac Surg*, 87(2), pp.489-495.
23. Boyle J. M., Moualla S., Arrigain S. et al (2006), "Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation", *Am J Kidney Dis*, 48(5), pp.787-796.
24. Briguori C., Visconti G., Rivera N. V. et al (2010), "Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury", *Circulation*, 121(19), pp.2117-2122.
25. Brown J. R., Cochran R. P., Leavitt B. J. et al (2007), "Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery", *Circulation*, 116(11), pp.1139-143.
26. Brown J. R., Kramer R. S., Coca S. G. et al (2010), "Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery", *Ann Thorac Surg*, 90(4), pp.1142-1148.

27. Brown Jeremiah R., Kramer Robert S., MacKenzie Todd A. et al (2012), "Determinants of acute kidney injury duration after cardiac surgery: an externally validated tool", *The Annals of thoracic surgery*, 93(2), pp.570-576.
28. Candela-Toha A., Elias-Martin E., Abaira V. et al (2008), "Predicting acute renal failure after cardiac surgery: external validation of two new clinical scores", *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(5), pp.1260-1265.
29. Chang C. H., Lee C. C., Chen S. W. et al (2016), "Predicting Acute Kidney Injury Following Mitral Valve Repair", *Int J Med Sci*, 13(1), pp.19-24.
30. Chen S. W., Chang C. H., Fan P. C. et al (2016), "Comparison of contemporary preoperative risk models at predicting acute kidney injury after isolated coronary artery bypass grafting: a retrospective cohort study", *BMJ Open*, 6(6), pp.e010176.
31. Chertow G. M., Burdick E., Honour M. et al (2005), "Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients", *J Am Soc Nephrol*, 16(11), pp.3365-3370.
32. Chertow G. M., Levy E. M., Hammermeister K. E. et al (1998), "Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery", *Am J Med*, 104(4), pp.343-348.
33. Chertow G.M., Lazarus J.M., Christiansen C.L. et al (1997), "Preoperative renal risk stratification", *Circulation*, 95, pp.878–884.
34. Christians U., McCrery S., Klawitter J. (2011), "The role of proteomics in the study of kidney diseases and in the development of diagnostic tools", *Biomarkers of kidney disease*, Elsevier, London, pp.101-170.
35. Chronopoulos A., Rosner M. H., Cruz D. N. et al (2010), "Acute kidney injury in elderly intensive care patients: a review", *Intensive Care Med*, 36(9), pp.1454-1464.

36. Cittanova M. L., Zubicki A., Savu C. et al (2001), "The chronic inhibition of angiotensin-converting enzyme impairs postoperative renal function", *Anesth Analg*, 93(5), pp.1111-1115.
37. Conlon P. J., Stafford-Smith M., White W. D. et al (1999), "Acute renal failure following cardiac surgery", *Nephrol Dial Transplant*, 14(5), pp.1158-1162.
38. Crosina J., Lerner J., Ho J. et al (2017), "Improving the Prediction of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury", *Kidney Int Rep*, 2(2), pp.172-179.
39. Cruz D. N., Bolgan I., Perazella M. A. et al (2007), "North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria", *Clin J Am Soc Nephrol*, 2(3), pp.418-425.
40. Cruz D. N., de Cal M., Garzotto F. et al (2010), "Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population", *Intensive Care Med*, 36(3), pp.444-451.
41. D'Onofrio A., Cruz D., Bolgan I. et al (2010), "RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcomes", *Congest Heart Fail*, 16(1), pp.S32-36.
42. De Santo L., Romano G., Della Corte A. et al (2009), "Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 138(4), pp.965-970.
43. Deakin C. D., Dalrymple-Hay M. J., Jones P. et al (1998), "Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on systemic vascular resistance and vasoconstrictor requirements during hypothermic cardiopulmonary bypass", *Eur J Cardiothorac Surg*, 13(5), pp.546-550.

44. Demirjian S., Schold J. D., Navia J. et al (2012), "Predictive models for acute kidney injury following cardiac surgery", *Am J Kidney Dis*, 59(3), pp.382-389.
45. Dent C. L., Ma Q., Dastrala S. et al (2007), "Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study", *Crit Care*, 11(6), pp.R127.
46. Devarajan P. (2011), "Biomarkers for the early detection of acute kidney injury", *Curr Opin Pediatr*, 23(2), pp.194-200.
47. Di Bella I., Da Col U., Ciampichini R. et al (2007), "[Validation of a new scoring system to predict the risk of postoperative acute renal failure in cardiac surgery]", *G Ital Cardiol (Rome)*, 8(5), pp.306-310.
48. Doddakula K., Al-Sarraf N., Gately K. et al (2007), "Predictors of acute renal failure requiring renal replacement therapy post cardiac surgery in patients with preoperatively normal renal function", *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 6(3), pp.314-318.
49. Du Y., Zappitelli M., Mian A. et al (2011), "Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center", *Pediatr Nephrol*, 26(2), pp.267-274.
50. Duran-Salgado Montserrat B., Rubio-Guerra Alberto F. (2014), "Diabetic nephropathy and inflammation", *World journal of diabetes*, 5(3), pp.393-398.
51. Dybdahl B., Wahba A., Haaverstad R. et al (2004), "On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: more heat-shock protein 70 is released after on-pump surgery", *Eur J Cardiothorac Surg*, 25(6), pp.985-992.

52. Engelman D. T., Adams D. H., Byrne J. G. et al (1999), "Impact of body mass index and albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 118(5), pp.866-873.
53. Englberger L., Suri R. M., Connolly H. M. et al (2013), "Increased risk of acute kidney injury in patients undergoing tricuspid valve surgery", *Eur J Cardiothorac Surg*, 43(5), pp.993-999.
54. Englberger L., Suri R. M., Li Z. et al (2011), "Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery", *Crit Care*, 15(1), pp.R16.
55. Englberger L., Suri R. M., Li Z. et al (2010), "Validation of clinical scores predicting severe acute kidney injury after cardiac surgery", *Am J Kidney Dis*, 56(4), pp.623-631.
56. Englberger Lars, Suri Rakesh M., Schaff Hartzell V. (2009), "RIFLE is not RIFLE: on the comparability of results", *Critical care (London, England)*, 13(6), pp.429-429.
57. Felicio M. L., Andrade R. R., Castiglia Y. M. et al (2009), "Cystatin C and glomerular filtration rate in the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass", *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 24(3), pp.305-311.
58. Ferreiro Alejandro, Lombardi Raúl (2017), "Acute kidney injury after cardiac surgery is associated with mid-term but not long-term mortality: A cohort-based study", *PloS one*, 12(7), pp.e0181158-e0181158.
59. Fischer U. M., Weissenberger W. K., Warters R. D. et al (2002), "Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function", *Perfusion*, 17(6), pp.401-406.

60. Fontes M. L., Aronson S., Mathew J. P. et al (2008), "Pulse pressure and risk of adverse outcome in coronary bypass surgery", *Anesth Analg*, 107(4), pp.1122-1129.
61. Fransen E., Maessen J., Dentener M. et al (1998), "Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation", *Chest*, 113(5), pp.1290-1295.
62. Fuiano G., Mancuso D., Indolfi C. et al (2005), "Early detection of progressive renal dysfunction in patients with coronary artery disease", *Kidney Int*, 68(6), pp.2773-2780.
63. Fujii T., Uchino S., Takinami M. et al (2014), "Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients", *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(5), pp.848-854.
64. Gandhi G. Y., Nuttall G. A., Abel M. D. et al (2005), "Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients", *Mayo Clin Proc*, 80(7), pp.862-866.
65. Gao Mei, Sun Jianzhong, Young Nilas et al (2016), "Impact of Body Mass Index on Outcomes in Cardiac Surgery", *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 30(5), pp.1308-1316.
66. Gerrah R., Ehrlich S., Tshori S. et al (2004), "Beneficial effect of aspirin on renal function in patients with renal insufficiency postcardiac surgery", *J Cardiovasc Surg*, 45(6), pp.545-550.
67. Grayson A. D., Khater M., Jackson M. et al (2003), "Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure", *Ann Thorac Surg*, 75(6), pp.1829-1835.
68. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P. et al (2009), "Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult

- cardiac surgery--a prospective cohort study", *Crit Care Med*, 37(2), pp.553-560.
69. Haase M., Bellomo R., Matalanis G. et al (2009), "A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 138(6), pp.1370-1376.
 70. Haase M., Bellomo R., Story D. et al (2008), "Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study", *Crit Care*, 12(4), pp.R96.
 71. Haase M., Bellomo R., Story D. et al (2012), "Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury", *Nephrol Dial Transplant*, 27(1), pp.153-160.
 72. Han W. K., Bailly V., Abichandani R. et al (2002), "Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury", *Kidney Int*, 62(1), pp.237-244.
 73. Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Husing J. et al (2004), "Early detection of acute renal failure by serum cystatin C", *Kidney Int*, 66(3), pp.1115-1122.
 74. Hertzberg D., Sartipy U., Holzmann M. J. (2015), "Type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of acute kidney injury after coronary artery bypass grafting", *Am Heart J*, 170(5), pp.895-902.
 75. Hoste E. A., Clermont G., Kersten A. et al (2006), "RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis", *Crit Care*, 10(3), pp.R73.
 76. Howitt S. H., Grant S. W., Caiado C. et al (2018), "The KDIGO acute kidney injury guidelines for cardiac surgery patients in critical care: a validation study", *BMC Nephrol*, 19(1), pp.149.

77. Jernberg T., Lindahl B., James S. et al (2004), "Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome", *Circulation*, 110(16), pp.2342-2348.
78. Jiang F., Chen Y. H., Liang X. L. et al (2011), "[The sensitivity and accuracy of RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury diagnosis in intensive care unit patients]", *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 23(12), pp.759-762.
79. Jiang Wuhua, Xu Jiarui, Shen Bo et al (2017), "Validation of Four Prediction Scores for Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury in Chinese Patients", *Brazilian journal of cardiovascular surgery*, 32(6), pp.481-486.
80. Joannidis M., Jordan B., Bauer G., Druml W., Metnitz P. (2007), "Comparison of RIFLE versus AKIN for classification of acute kidney injury", *Intensive Care Med*, 33(Suppl 2), pp.S98.
81. Joannidis M., Metnitz B., Bauer P. et al (2009), "Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database", *Intensive Care Med*, 35(10), pp.1692-1702.
82. Kanji H. D., Schulze C. J., Hervas-Malo M. et al (2010), "Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury", *J Cardiothorac Surg*, 5, pp.71.
83. Karim Habib Md Reazaul, Yunus Mohd, Saikia Manuj Kumar et al (2017), "Incidence and progression of cardiac surgery-associated acute kidney injury and its relationship with bypass and cross clamp time", *Annals of cardiac anaesthesia*, 20(1), pp.22-27.
84. Karkouti K. (2012), "Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery", *British Journal of Anaesthesia*, 109, pp.i29-i38.

85. Karkouti K., Beattie W. S., Wijeyesundera D. N. et al (2005), "Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129(2), pp.391-400.
86. Karkouti K., Wijeyesundera D. N., Yau T. M. et al (2009), "Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors", *Circulation*, 119(4), pp.495-502.
87. Kellum J. A., Levin N., Bouman C. et al (2002), "Developing a consensus classification system for acute renal failure", *Curr Opin Crit Care*, 8(6), pp.509-514.
88. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012), "KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury", *Kidney International Supplements*, 2(1), pp.1-126.
89. Kiers H. D., van den Boogaard M., Schoenmakers M. C. et al (2013), "Comparison and clinical suitability of eight prediction models for cardiac surgery-related acute kidney injury", *Nephrol Dial Transplant*, 28(2), pp.345-351.
90. Kiessling A. H., Dietz J., Reyher C. et al (2014), "Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following cardiac surgery: a post-hoc analysis of a randomized controlled trial", *J Cardiothorac Surg*, 9, pp.10.
91. Kos J., Stabuc B., Cimernan N. et al (1998), "Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression", *Clin Chem*, 44(12), pp.2556-2557.
92. Koyner J. L., Bennett M. R., Worcester E. M. et al (2008), "Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery", *Kidney Int*, 74(8), pp.1059-1069.

93. Krawczeski C. D., Vandevoorde R. G., Kathman T. et al (2010), "Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass", *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(9), pp.1552-1557.
94. Kumada Yuta, Yoshitani Kenji, Shimabara Yusuke et al (2017), "Perioperative risk factors for acute kidney injury after off-pump coronary artery bypass grafting: a retrospective study", *JA clinical reports*, 3(1), pp.55-55.
95. Kumar A. B., Suneja M., Bayman E. O. et al (2012), "Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis", *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 26(1), pp.64-69.
96. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al (2004), "Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study", *J Am Soc Nephrol*, 15(6), pp.1597-1605.
97. Ledoux D., Monchi M., Chapelle J. P. et al (2007), "Cystatin C blood level as a risk factor for death after heart surgery", *Eur Heart J*, 28(15), pp.1848-1853.
98. Liangos O., Tighiouart H., Perianayagam M. C. et al (2009), "Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass", *Biomarkers*, 14(6), pp.423-431.
99. Lok C. E., Austin P. C., Wang H. et al (2004), "Impact of renal insufficiency on short- and long-term outcomes after cardiac surgery", *Am Heart J*, 148(3), pp.430-438.

100. Loor G., Koch C. G., Sabik J. F., 3rd et al (2012), "Implications and management of anemia in cardiac surgery: current state of knowledge", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144(3), pp.538-546.
101. Lopes J. A., Fernandes P., Jorge S. et al (2008), "Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications", *Crit Care*, 12(4), pp.R110.
102. Luo X., Jiang L., Du B. et al (2014), "A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients", *Crit Care*, 18(4), pp.R144.
103. Machado M. N., Nakazone M. A., Maia L. N. (2014), "Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria", *PLoS One*, 9(5), pp.e98028.
104. Magovern J. A., Moraca R. J., Bailey S. H. et al (2010), "Preoperative statin is associated with decreased operative mortality in high risk coronary artery bypass patients", *J Cardiothorac Surg*, 5, pp.8.
105. Mangano C. M., Diamondstone L. S., Ramsay J. G. et al (1998), "Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group", *Ann Intern Med*, 128(3), pp.194-203.
106. Mangano D. T., Tudor I. C., Dietzel C. (2006), "The risk associated with aprotinin in cardiac surgery", *N Engl J Med*, 354(4), pp.353-365.
107. Mariscalco G., Lorusso R., Dominici C. et al (2011), "Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery", *Ann Thorac Surg*, 92(4), pp.1539-1547.

108. Massoudy P., Wagner S., Thielmann M. et al (2008), "Coronary artery bypass surgery and acute kidney injury--impact of the off-pump technique", *Nephrol Dial Transplant*, 23(9), pp.2853-2860.
109. McCullough P. A., Adam A., Becker C. R. et al (2006), "Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy", *Am J Cardiol*, 98(6A), pp.5-13.
110. McFarlane S. I., Winer N., Sowers J. R. (2003), "Role of the natriuretic peptide system in cardiorenal protection", *Arch Intern Med*, 163(22), pp.2696-2704.
111. Mehta R. H., Grab J. D., O'Brien S. M. et al (2006), "Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery", *Circulation*, 114(21), pp.2208-2216.
112. Mehta R. L., Kellum J. A., Shah S. V. et al (2007), "Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury", *Crit Care*, 11(2), pp.R31.
113. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al (2005), "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery", *Lancet*, 365(9466), pp.1231-1238.
114. Mitter N., Shah A., Yuh D. et al (2010), "Renal injury is associated with operative mortality after cardiac surgery for women and men", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 140(6), pp.1367-1373.
115. Nadim M. K., Forni L. G., Bihorac A. et al (2018), "Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group", *J Am Heart Assoc*, 7(11).
116. Noyez L., Plesiewicz I., Verheugt F. W. (2006), "Estimated creatinine clearance instead of plasma creatinine level as prognostic test for

- postoperative renal function in patients undergoing coronary artery bypass surgery", *Eur J Cardiothorac Surg*, 29(4), pp.461-465.
117. Oberbauer R., Nenov V., Weidekamm C. et al (2001), "Reduction in Mean Glomerular Pore Size Coincides with the Development of Large Shunt Pores in Patients with Diabetic Nephropathy", *Nephron Experimental Nephrology*, 9(1), pp.49-53.
 118. Ortega-Loubon C., Fernandez-Molina M., Carrascal-Hinojal Y. et al (2016), "Cardiac surgery-associated acute kidney injury", *Ann Card Anaesth*, 19(4), pp.687-698.
 119. Pacini D., Pantaleo A., Di Marco L. et al (2015), "Risk factors for acute kidney injury after surgery of the thoracic aorta using antegrade selective cerebral perfusion and moderate hypothermia", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 150(1), pp.127-133 e121.
 120. Palomba H., de Castro I., Neto A.L. et al (2007), "Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score", *Kidney Int*, 72(5), pp.624-631.
 121. Parikh C. R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. et al (2006), "Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery", *Kidney Int*, 70(1), pp.199-203.
 122. Popov A. F., Schulz E. G., Schmitto J. D. et al (2010), "Relation between renal dysfunction requiring renal replacement therapy and promoter polymorphism of the erythropoietin gene in cardiac surgery", *Artif Organs*, 34(11), pp.961-968.
 123. Qian Q., Nath K. A., Wu Y. et al (2010), "Hemolysis and acute kidney failure", *Am J Kidney Dis*, 56(4), pp.780-784.
 124. Ramos K. A., Dias C. B. (2018), "Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery in Patients Without Chronic Kidney Disease", *Braz J Cardiovasc Surg*, 33(5), pp.454-461.

125. Ranucci M., Castelvechio S., Menicanti L. et al (2009), "Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony", *Circulation*, 119(24), pp.3053-3061.
126. Ricci Z., Cruz D., Ronco C. (2008), "The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review", *Kidney Int*, 73(5), pp.538-546.
127. Robert A. M., Kramer R. S., Dacey L. J. et al (2010), "Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria", *Ann Thorac Surg*, 90(6), pp.1939-1943.
128. Rosner M. H., Okusa M. D. (2006), "Acute kidney injury associated with cardiac surgery", *Clin J Am Soc Nephrol*, 1(1), pp.19-32.
129. Sagheb M. M., Namazi S., Geramizadeh B. et al (2014), "Serum Cystatin C as a Marker of Renal Function in Critically Ill Patients With Normal Serum Creatinine", *Nephrourol Mon*, 6(2).
130. Salis S., Mazzanti V. V., Merli G. et al (2008), "Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery", *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 22(6), pp.814-822.
131. Samy Mohamed, Fahmy Tamer S., Effat Hasan et al (2017), "Serum Cystatin C as a predictor of cardiac surgery associated-acute kidney injury in patients with normal preoperative renal functions. A prospective cohort study", *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*, 5(1), pp.41-47.
132. Saydam O., Turkmen E., Portakal O. et al (2018), "Emerging biomarker for predicting acute kidney injury after cardiac surgery: cystatin C", *Turk J Med Sci*, 48(6), pp.1096-1103.

133. Scolari F., Tardanico R., Zani R. et al (2000), "Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease", *Am J Kidney Dis*, 36(6), pp.1089-1109.
134. Shlipak M. G., Sarnak M. J., Katz R. et al (2005), "Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons", *N Engl J Med*, 352(20), pp.2049-2060.
135. Smith H.W. (1951), *The Kidney. Structure and Function in Health and Disease*, Oxford University Press, New York.
136. Sreeram G. M., Grocott H. P., White W. D. et al (2004), "Transcranial Doppler emboli count predicts rise in creatinine after coronary artery bypass graft surgery", *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 18(5), pp.548-551.
137. Swaminathan M., East C., Phillips-Bute B. et al (2001), "Report of a substudy on warm versus cold cardiopulmonary bypass: changes in creatinine clearance", *Ann Thorac Surg*, 72(5), pp.1603-1609.
138. Thakar C. V., Arrigain S., Worley S. et al (2005), "A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery", *J Am Soc Nephrol*, 16(1), pp.162-168.
139. Tuttle K. R., Worrall N. K., Dahlstrom L. R. et al (2003), "Predictors of ARF after cardiac surgical procedures", *Am J Kidney Dis*, 41(1), pp.76-83.
140. Uchino S., Kellum J. A., Bellomo R. et al (2005), "Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study", *JAMA*, 294(7), pp.813-818.
141. van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al (2001), "Intensive insulin therapy in critically ill patients", *N Engl J Med*, 345(19), pp.1359-1367.

142. VandeVoorde R.G., Katlman T.I. , Ma Q. et al (2006), "Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury", *J Am Soc Nephrol*, 17, pp.404A.
143. Vercaemst L. (2008), "Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm", *J Extra Corpor Technol*, 40(4), pp.257-267.
144. Villa P., Jimenez M., Soriano M. C. et al (2005), "Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients", *Crit Care*, 9(2), pp.139-143.
145. Wagener G., Jan M., Kim M. et al (2006), "Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery", *Anesthesiology*, 105(3), pp.485-491.
146. Waikar S.S., Lui D.K., Chertow M.G. (2008), "Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury", *Clin J Am Soc Nephro*, 13, pp.884.
147. Wald Ron, Liangos Orfeas, Perianayagam Mary C. et al (2010), "Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass", *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 5(8), pp.1373-1379.
148. Wigfield C. H., Lindsey J. D., Munoz A. et al (2006), "Is extreme obesity a risk factor for cardiac surgery? An analysis of patients with a BMI \geq 40", *Eur J Cardiothorac Surg*, 29(4), pp.434-440.
149. Wijeyesundera D.N., Karkouti K., Dupuis J.Y. et al (2007), "Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery", *JAMA*, 297, pp.1801-1809.
150. Wong Brian, St Onge Jennifer, Korkola Stephen et al (2015), "Validating a scoring tool to predict acute kidney injury (AKI)

following cardiac surgery", *Canadian journal of kidney health and disease*, 2, pp.3-3.

151. Xin C., Yulong X., Yu C. et al (2008), "Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery", *Ren Fail*, 30(9), pp.904-913.
152. Xiong J., Tang X., Hu Z. J. et al (2015), "The RIFLE versus AKIN classification for incidence and mortality of acute kidney injury in critical ill patients: A meta-analysis", *Scientific Reports*, 5, pp.17917.
153. Zappitelli M., Krawczeski C. D., Devarajan P. et al (2011), "Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery", *Kidney Int*, 80(6), pp.655-662.
154. Zappitelli M., Parikh C. R., Akcan-Arikan A. et al (2008), "Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation", *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(4), pp.948-954.
155. Zeng X., McMahon G. M., Brunelli S. M. et al (2014), "Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals", *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(1), pp.12-20.

PHỤ LỤC

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Số lưu trữ:

Số hồ sơ:

I. HÀNH CHÍNH

Họ và tên:

Năm sinh

Giới:

Ngày vào viện:

Địa chỉ:

Điện thoại liên hệ:

Chẩn đoán:

II. CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

A. Tiền sử

Đái tháo đường		Thuốc uống	
		Insulin:	
Tăng huyết áp		Bệnh mạch máu ngoại vi	
COPD		Rung nhĩ trước mổ	
Hen phế quản		Đột quỵ não	
Hút thuốc lá		IABP trước mổ	
Tiền sử PT tim		Nhồi máu cơ tim < 30 ngày	

B. Toàn thân

Cân nặng (kg)		Chiều cao (m)	
BMI (kg/m ²)		BSA (m ²)	

C. Xét nghiệm và đánh giá trước phẫu thuật

1. Mức độ suy tim theo NYHA:

2. Siêu âm tim:

Dd (mm)	Ds (mm)	RV (mm)	EF (%)
Rối loạn vận động vùng		ALĐMP TT (mmHg)	

3. Công thức máu

Hồng cầu (T/L)	Hb (g/L)	Hct (l/L)
Bạch cầu (G/L)	N (%)	Tiểu cầu G/L

4. Đông chảy máu:

Fibrinogen (g/L)	APTT (s)	Prothrombin (%)	INR

5. Sinh hóa máu

Glucose (mmol/L)	Pro BNP (ng/L)	A.Uric (mmol/L)	
GOT (U/L)	GPT (U/L)	Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)

6. Chức năng thận

Thời điểm	Ure (mmol/L)	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)
Vào viện		
Thấp nhất trước mổ		
Gần nhất trước mổ		

D. Các biến số liên quan trong PT

1. Tính chất PT: 1. Cấp cứu:2. Có chuẩn bị:.....

2. Ngày phẫu thuật:

3. Phương thức PT

1. PT van 2 lá		2. PT van ĐMC ngực	
3. PT van 3 lá		4. Cầu vành đơn thuần	
5. PT TLN hoặc TLT		6. PT Maze	
7. PT ĐMC ngực		8. Khác:	

4. Các thông số trong mổ

Thời gian chạy THNCT (phút)		Lượng nước tiểu trong mổ (ml)	
Thời gian kẹp ĐMC (phút)		Phải sốc điện trong mổ	
ACT cao nhất trong mổ (giây)		Thân nhiệt thấp nhất trong mổ ($^{\circ}\text{C}$)	
Bilan trong mổ (ml)		CVPsau mổ (cmH_2O)	

5. Thuốc vận mạch dùng trong mổ

Adrenalin		Dobutamin	
Noradrenalin		Dopamin	

6. Lượng máu truyền trong mổ

Khối hồng cầu (đv)		Huyết tương tươi (đv)	
Tiểu cầu (đv)			

E. Các biến số liên quan sau PT

1. Công thức máu

Hồng cầu (T/L)	Hb (g/L)	Hct
Bạch cầu (G/L)	N (%)	Tiểu cầu G/L

2. Đông chảy máu:

Fibrinogen (g/L)	APTT (s)	Prothrombin (%)	INR

3. Sinh hóa máu

Glucose (mmol/L)	pH	Lactat (mmol/L)
pCO ₂ (mmol/L)	pO ₂ (mmol/L)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
ProBNP (ng/L)	PCT (ng/ml)	

4. Vận mạch dùng sau mổ trong 24h đầu:

Adrenalin	Noradrenalin	Dobutamin	Dopamin

5. Can thiệp sau mổ

Mở lại xương ức		Thở máy sau mổ > 24h	
Dùng IABP			

6. Xét nghiệm chức năng thận sau mổ

Thời điểm	T0 (về HS)	T1 (sau 12h)	T2 (sau 24h)	T3 (sau 48h)
Ure (mmol/L)				
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)				
Cystatin C ($\mu\text{mol/L}$)				

7. Điều trị AKI sau mổ: Bảo tồn Lọc máu:

8. Kết quả điều trị

Thời gian nằm HS sau mổ (ngày)		Tổng thời gian nằm viện (ngày)	
Thời gian nằm viện sau mổ (ngày)		Tử vong	

9. Ngày chuyển khoa:

10. Điểm lượng giá AKI:

Cleveland:

AKICS:

ACEF:

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Họ tên	Năm sinh	Số hồ sơ	Số lưu trữ	Ngày vào viện
1	Nguyễn Thanh H.	1968	15024517	149	21/1/2015
2	Vũ Thị L.	1958	15055906	162	23/2/2015
3	Đông Huy V.	1990	15089990	111	26/2/2015
4	Nguyễn Thị Thanh M.	1950	15091774	172	19/3/2015
5	Nguyễn Thị L.	1941	15121006	187	8/4/2015
6	Khăm la Sả Li V.	1958	15077231	73	10/3/2015
7	Nguyễn Văn L.	1947	15060206	134	26/2/2015
8	Đào Thị Ng.	1960	15096092	164	3/3/2015
9	Đỗ Văn D.	1960	15114766	174	3/4/2015
10	Hoàng T.	1939	15114861	179	3/4/2015
11	Phạm Đình T.	1952	15096761	145	23/3/2015
12	Vũ Văn D.	1956	15099702	161	25/3/2015
13	Nguyễn Văn Th.	1949	15100727	177	25/3/2015
14	Nguyễn Thị D.	1961	15105342	183	31/3/2015
15	Lưu Thùy Kh.	1960	15128045	175	13/4/2015
16	Nguyễn Thị Ng.	1963	15070990	135	6/3/2015
17	Nguyễn Thị Th.	1957	15074890	173	9/3/2015
18	Nhữ Thị Kim O.	1958	15088367	163	18/3/2015
19	Chu Văn Tr.	1976	15098910	166	25/3/2015
20	Trần Viết A.	1968	15155171	240	4/5/2015
21	Nguyễn Xuân T.	1982	15140222	241	20/4/2015
22	Tạ Quang L.	1966	15193229	251	27/5/2015
23	Nguyễn Hoàng T.	1964	15197052	283	29/5/2015
24	Nguyễn Thị B.	1951	15071327	123	6/3/2015
25	Bùi Thị T.	1958	15284819	390	21/7/2015
26	Trịnh Đức Th.	1987	15175993	287	15/5/2015
27	Nguyễn Bá Ch.	1949	15271014	384	13/7/2015
28	Hồ Đình B.	1962	15276881	374	21/7/2015
29	Nguyễn Thị L.	1973	15302281	399	30/7/2015

STT	Họ tên	Năm sinh	Số hồ sơ	Số lưu trữ	Ngày vào viện
30	Nguyễn Thị B.	1961	15120719	192	8/4/2015
31	Phạm Quang H.	1993	15262785	375	8/7/2015
32	Nguyễn Văn L.	1951	15077225	194	10/3/2015
33	Nguyễn Hải D.	1997	15372550	429	10/9/2015
34	Nguyễn Thị Th.	1990	15168713	233	12/5/2015
35	Nguyễn Thanh H.	1968	15153772	258	4/5/2015
36	Bùi Thị Th.	1958	15205407	260	4/6/2015
37	Phạm Thị Nh.	1984	15133728	208	16/4/2015
38	Nguyễn Thị Kh.	1957	15135170	288	16/4/2015
39	Nguyễn Văn D.	1958	15170971	247	13/5/2015
40	Hoàng Thị V.	1963	15174752	255	14/5/2015
41	Đinh Thị T.	1963	15158855	234	6/5/2015
42	Trần Ngọc Đ.	1950	15162702	284	7/5/2015
43	Lê Ngọc Đ.	1957	15208822	270	8/6/2015
44	Nguyễn Thị N.	1963	15124590	202	10/4/2015
45	Nguyễn Thị X.	1957	15131048	212	14/4/2015
46	Cao Thị M.	1965	15312503	395	5/8/2015
47	Nguyễn Duy N.	1966	15230485	308	19/6/2015
48	Le Văn V.	1955	15300583	403	29/7/2015
49	Nguyễn Huy Ch.	1966	15332125	432	17/8/2015
50	Khúc Thị H.	1973	15348092	434	25/8/2015
51	Nguyễn Đức Q.	1952	15073461	214	9/3/2015
52	Nguyễn Hữu Ng.	1961	15359859	465	3/9/2015
53	Nguyễn Thị H.	1953	15412422	488	6/10/2015
54	Đỗ Thị M.	1974	15417781	483	8/10/2015
55	Nguyễn Thị T.	1959	15344359	442	24/8/2015
56	Cao Thị M.	1950	15386366	453	18/9/2015
57	Lê Như T.	1955	15392345	487	23/9/2015
58	Nguyễn Thị Th.	1954	15430668	499	16/10/2015
59	Nguyễn Văn L.	1962	15374763	444	11/4/2015
60	Vũ Thị L.	1968	15460476	520	3/11/2015

STT	Họ tên	Năm sinh	Số hồ sơ	Số lưu trữ	Ngày vào viện
61	Ngô Thị L.	1973	15519648	553	9/12/2015
62	Đinh Văn Th.	1944	15429136	551	15/10/2015
63	Phạm Thị Ng.	1979	15434806	509	19/10/2015
64	Nguyễn Văn Ng.	1959	15480238	540	15/11/2015
65	Đặng Thị L.	1968	15480917	543	16/11/2015
66	Trần Quang V.	1968	15422775	507	12/10/2015
67	Ngô Hùng Th.	1975	15476318	535	12/11/2015
68	Hoàng Thị O.	1971	15506781	555	1/12/2016
69	Phí Văn H.	1995	15459239	541	2/11/2015
70	Bùi Thị N.	1963	15464435	544	5/11/2015
71	Dương Thị Th.	1968	15465414	542	5/11/2015
72	Phạm Hữu U.	1948	15319639	420	10/8/2015
73	Lê Thị T.	1958	15473736	562	10/11/2015
74	Nguyễn Đình Th.	1971	15435388	500	19/10/2015
75	Lê Văn Ch.	1986	15439935	502	21/10/2015
76	Vương Đình H.	1974	15518608	1	8/12/2015
77	Trần Thị H.	1968	15526618	38	14/12/2015
78	Đỗ Thị Th.	1950	15049372	16	28/12/2015
79	Nguyễn Thị L.	1959	16022882	52	15/1/2016
80	Tạ Văn T.	1960	16001242	51	4/1/2016
81	Lê Thị Thanh H.	1967	16002383	44	4/1/2016
82	Đặng Ngọc Q.	1975	16002443	23	4/1/2016
83	Nguyễn Văn L.	1946	16017330	43	12/1/2016
84	Kiều T.	1948	16073607	103	1/3/2016
85	Trần Thị Th.	1957	16075849	90	2/3/2016
86	Vũ Xuân Th.	1940	16076565	107	2/3/2016
87	Vi Thị L.	1986	16077115	95	2/3/2016
88	Phạm Thị Ng.	1959	16060545	105	22/2/2016
89	Nguyễn Thị C.	1957	16066284	97	25/2/2016
90	Lê Thị N.	1946	16079339	94	3/3/2016
91	Nguyễn Thị H.	1950	16085497	106	8/3/2016

STT	Họ tên	Năm sinh	Số hồ sơ	Số lưu trữ	Ngày vào viện
92	Nguyễn Xuân M.	1949	16087927	116	9/3/2016
93	Nguyễn Tiến D.	1961	16091940	112	11/3/2016
94	Vũ Thị H.	1964	16026265	119	19/1/2016
95	Lê Thị Th.	1990	16095702	133	14/3/2016
96	Nguyễn Hữu L.	1968	16104792	136	18/3/2016
97	Phạm Đình H.	1957	16112381	165	23/3/2016
98	Bùi Văn G.	1975	16116984	141	25/3/2016
99	Lê Thị H.	1956	16126730	155	30/3/2016
100	Nguyễn Ngọc H.	1948	16133731	159	4/4/2016
101	Bành Quang Ch.	1964	16087290	121	8/3/2016
102	Phạm Anh T.	1971	16090587	122	10/3/2016
103	Hà Văn T.	1961	16111498	177	22/3/2016
104	Nguyễn Thị H.	1963	16121445	172	28/3/2016
105	Hà Văn M.	1951	16134551	164	4/4/2016
106	Nguyễn Văn T.	1951	16134918	175	5/4/2016
107	Cao Thị X.	1940	16138007	197	6/4/2016
108	Trần Ngọc T.	1952	16144349	94	8/4/2016
109	Inthalath Ph.	1974	16148598	173	12/4/2016
110	Nguyễn Thị Thanh L.	1979	16162951	227	19/4/2016
111	Nguyễn Thọ Th.	1956	16163778	213	19/4/2016
112	Đỗ Ch.	1951	16178913	207	26/4/2016
113	Trần Khả T.	1992	16192860	225	5/5/2016
114	Trần Thị Q.	1964	16196623	212	6/5/2016
115	Lê Quý L.	1944	16145457	201	9/4/2016
116	Nguyễn Văn L.	1945	16161845	228	19/4/2016
117	Lương Thị K.	1960	16216126	250	17/5/2016
118	Nguyễn Thị Ch.	1957	16227809	258	23/5/2016
119	Nguyễn Hữu H.	1982	16231811	249	25/5/2016
120	Nguyễn Thị Hồng Ph.	1981	16233242	251	25/5/2016
121	Nguyễn Văn H.	1970	16235656	256	26/5/2016
122	Vũ Thị H.	1978	16206116	230	12/5/2016

STT	Họ tên	Năm sinh	Số hồ sơ	Số lưu trữ	Ngày vào viện
123	Chu Quốc Kh.	1959	16253236	264	3/6/2016
124	Vương Hải S.	1960	16273733	287	14/6/2016
125	Vũ Thị D.	1961	16275580	297	15/6/2016
126	Vũ Thị M.	1957	16724795	289	15/6/2016
127	Vũ Tuấn Đ.	1941	16283338	290	20/6/2016
128	Vũ Văn H.	1951	16261515	270	8/6/2016
129	Trần Thị D.	1982	16268221	276	11/6/2016
130	Phạm Ngọc H.	1964	16256232	323	6/6/2016
131	Nguyễn Thị Đ.	1962	16279063	303	17/6/2016
132	Nguyễn Công Th.	1982	16284019	318	20/6/2016
133	Hoàng Xuân H.	1973	16282534	312	21/6/2016
134	Nguyễn Thị Minh L.	1941	16258653	302	7/6/2016
135	Nguyễn Xuân M.	1951	16324116	331	8/7/2016
136	Vũ Trí Th.	1948	16330578	325	12/7/2016
137	Trần Thị Ph.	1970	16312799	357	4/7/2016
138	Phạm Hữu Kh.	1957	16319542	334	7/7/2016
139	Trần Khắc Tr.	1957	16339589	351	15/7/2016
140	Trần Văn T.	1981	16343309	375	18/7/2016
141	Hứa Thị L.	1964	16356619	376	25/7/2016
142	Trần Thị Th.	1963	16390336	377	9/8/2016
143	Nguyễn Thị M.	1968	16382305	379	4/8/2016
144	Lê Văn Ch.	1944	16386076	394	7/8/2016
145	Phạm Thị T.	1946	16354387	378	22/7/2016
146	Nguyễn Anh M.	1947	16362120	390	26/7/2016
147	Trần Trung Ch.	1949	16366092	382	28/7/2016
148	Nguyễn Hữu M.	1956	16452122	434	7/9/2016
149	Phạm Thị T.	1979	16432771	412	24/7/2016
150	Phạm Văn Đ.	1946	16387967	400	8/8/2016
151	Trần Đăng H.	1955	16389216	425	8/8/2016
152	Lê Thanh T.	1967	16389276	411	8/8/2016
153	Nguyễn Thị H.	1971	16435117	433	30/8/2016

STT	Họ tên	Năm sinh	Số hồ sơ	Số lưu trữ	Ngày vào viện
154	Lý Văn Th.	1967	16395867	408	10/8/2016
155	Nguyễn Thị Thành Đ.	1948	16326389	416	11/7/2016
156	Nhữ Thị S.	1958	16434226	449	29/8/2016
157	Lê Văn Đ.	1947	16439620	448	31/8/2016
158	Nguyễn Bá Q.	1952	16457588	446	9/9/2016
159	Nguyễn Đình Ch.	1970	16467669	447	13/9/2016
160	Nguyễn Văn Th.	1964	16470528	455	14/9/2016
161	Mai Phước S.	1962	16463464	454	12/9/2016
162	Trần Đăng B.	1952	16463990	444	12/9/2016
163	Phạm Đức Q.	1939	16442827	461	5/9/2016
164	Nguyễn Ngọc Th.	1951	16519577	470	5/10/2016
165	Vũ Thị H.	1965	16473881	463	16/9/2016
166	Nguyễn Văn L.	1953	16499441	469	26/9/2016
167	Mai Hương D.	1961	16503627	479	28/9/2016
168	Tăng Thị M.	1944	16504910	486	28/9/2016
169	Lê Văn Kh.	1989	16536300	495	11/10/2016
170	Nguyễn Hoàng T.	1996	16472613	501	15/9/2016
171	Đỗ Thị T.	1949	16549367	538	17/10/2016
172	Phạm Thị C.	1963	16556533	513	20/10/2016
173	Nguyễn Như Th.	1962	16576990	536	27/10/2016
174	Lê Minh H.	1965	16588543	531	19/11/2016
175	Nguyễn Văn B.	1953	16661290	610	4/12/2016
176	Trần Văn C.	1984	16677492	596	10/12/2016
177	Phạm Quang S.	1940	16677667	604	10/12/2016
178	Lê Văn Đ.	1956	16611418	584	11/11/2016
179	Đỗ Thị H.	1979	16613885	545	14/11/2016
180	Bùi Đình Ph.	1953	16623492	578	17/11/2016
181	Nguyễn Trọng H.	1960	16630054	574	21/11/2016
182	Phạm Văn T.	1952	16652780	601	30/11/2016
183	Vũ Văn C.	1962	16701287	17	20/12/2016
184	Lê Văn C.	1982	16704878	30	21/12/2016

STT	Họ tên	Năm sinh	Số hồ sơ	Số lưu trữ	Ngày vào viện
185	Nguyễn Thị Thanh X.	1956	16716502	21	27/12/2016
186	Phan Thị Ph.	1980	16723052	39	29/12/2016
187	Nguyễn Văn Ch.	1951	17037041	47	18/1/2017
188	Nguyễn Thanh S.	1964	17077818	60	14/2/2017
189	Phạm Văn N.	1974	17012983	20	6/1/2017
190	Trần Văn H.	1957	17068795	61	9/2/2017
191	Nguyễn Sỹ T.	1988	17027811	71	13/1/2017
192	Nguyễn Thanh S.	1973	17074355	69	13/2/2017
193	Nguyễn Văn Đ.	1950	17077916	79	14/2/2017
194	Bùi Thị D.	1977	17102998	77	22/2/2017
195	Nguyễn Thị S.	1982	17066534	62	8/2/2017
196	Đinh Thanh Ng.	1974	17067829	72	9/2/2017
197	Trịnh Ngọc C.	1959	17073211	75	11/2/2017
198	Lê Thị L.	1953	17105464	108	23/2/2017
199	Trần Viêt T.	1958	17121923	118	29/3/2017
200	Đinh Thị L.	1955	17129176	98	6/3/2017
201	Nguyễn Xuân L.	1967	17135658	108	8/3/2017
202	Nguyễn Thị D.	1973	17161191	175	17/3/2017
203	Hoàng Văn H.	1982	17176261	144	22/3/2017
204	Nguyễn Hán Th.	1949	17190363	164	28/3/2017
205	Lưu Duy Kh.	1986	17191432	165	28/3/2017
206	Hoàng Tiến L.	1950	17251542	171	19/4/2017
207	Nguyễn Thị H.	1976	17129336	123	6/3/2017
208	Nguyễn Thị Hồng Kh.	1940	17194602	202	29/3/2017
209	Lê Đình B.	1959	17234808	204	13/4/2017
210	Ngô Văn N.	1971	17247398	214	18/4/2017
211	Nguyễn Thị Đ.	1973	17322276	213	16/5/2017
212	Nguyễn Thị Th.	1968	17363852	229	30/5/2017
213	Vũ Thị M.	1942	17301366	211	9/5/2017
214	Đặng Văn B.	1953	17302946	218	9/5/2017
215	Nguyễn Văn H.	1958	17364425	239	30/5/2017

STT	Họ tên	Năm sinh	Số hồ sơ	Số lưu trữ	Ngày vào viện
216	Đặng Thị Q.	1972	17406722	262	14/6/2017
217	Nguyễn Văn Đ.	1941	17431164	274	21/6/2017
218	Vũ Mạnh C.	1964	17450938	256	28/6/2017
219	Nguyễn Thị B.	1975	17432694	268	22/6/2017
220	Vũ Quang C.	1962	17459807	293	1/7/2017
221	Nguyễn Đức H.	1950	17459939	295	1/7/2017
222	Bùi Xuân Đ.	1964	17472159	286	5/7/2017
223	Phan Văn Th.	1975	17473108	285	6/7/2017
224	Phạm Thị L.	1958	17427433	296	21/6/2017
225	Nguyễn Thị X.	1951	17433571	294	22/6/2017
226	Bùi Đức C.	1979	17435389	280	23/6/2017
227	Phùng Thị H.	1966	17561710	326	2/8/2017
228	Nguyễn Văn Ngh.	1964	17475516	304	6/7/2017
229	Nguyễn Văn Kh.	1970	17447346	302	27/6/2017
230	Đàm Văn B.	1948	17496134	300	13/7/2017
231	Nguyễn Đức T.	1961	17506258	309	17/7/2017
232	Phương Thị B.	1968	17515566	321	19/7/2017
233	Tổng Kim Ph.	1950	17517328	320	20/7/2017
234	Trần Đình Nh.	1940	17542993	324	27/7/2017
235	Phạm Thị N.	1957	17556796	357	01/8/2017
236	Chử Thị H.	1960	17574602	350	7/8/2017
237	Nguyễn Trung H.	1960	17579638	365	8/8/2017
238	Nguyễn Văn B.	1966	17603232	366	15/8/2017
239	Kiều Việt V.	1977	17618727	358	19/8/2017
240	Nguyễn Khắc S.	1960	17635217	363	24/8/2017
241	Hoàng Thị H.	1985	17564096	371	3/8/2017
242	Lê Thị H.	1962	17643513	388	28/8/2017
243	Đình Văn T.	1973	17643835	384	28/8/2017
244	Lê Hữu H.	1974	17645879	398	28/8/2017
245	Trương Mạnh H.	1961	17690674	396	12/9/2017
246	Sôm Ch.	1945	15512518	24	3/12/2015

STT	Họ tên	Năm sinh	Số hồ sơ	Số lưu trữ	Ngày vào viện
247	Nguyễn Quang N.	1968	17187851	85	27/3/2016

Ngày 4 tháng 10 năm 2019

TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

(Ký tên, đóng dấu)

TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP
TRUNG ƯƠNG
BS. CK2. Bùi Việt Hùng

