

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN HỒNG HÀ

**ĐÁNH GIÁ ĐỘ LỘC CẦU THẬN BẰNG
CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG
BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP**

Chuyên ngành: Sinh lý học

Mã số: 62720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh - Năm 2020

Công trình được hoàn thành tại:

Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS.BS. Nguyễn Thị Lệ

2. PGS.TS.BS. Nguyễn Văn Trí

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Trường họp
tại: Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Vào lúc giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

THA đứng hàng thứ 4 trong 10 nguyên nhân mắc bệnh hàng đầu chiếm 18,9%. Việc kiểm soát THA trong dân số khá phức tạp vì được thực hiện qua nhiều giai đoạn, ưu tiên số một là phòng ngừa từ ban đầu, nếu không phải chẩn đoán và điều trị sớm để phòng ngừa các tổn thương cơ quan đích có thể xảy ra như não, tim, mạch máu, thận và mắt.

Hiện nay, việc sử dụng albumin niệu hay creatinin huyết thanh (Serum creatinine: Scr) trong đánh giá mức lọc cầu thận là thường qui trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Việc đánh giá chức năng lọc của cầu thận tương đối chính xác khi dựa vào một số chất ngoại sinh (như inulin, các đồng vị phóng xạ,...) tuy nhiên ít được áp dụng vì thực hiện phức tạp, giá thành cao,... Nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam cho thấy cystatin C huyết thanh (Serum cystatin C: ScysC) là một dấu ấn sinh học có thể dùng trong lâm sàng hàng ngày khi ước đoán độ lọc cầu thận do có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương cũng nhưng hiệu quả chẩn đoán cao hơn creatinin. Đặc biệt cystatin C có thể phát hiện sớm sự suy giảm độ lọc cầu thận trong khi creatinin huyết thanh, albumin niệu còn nằm trong giới hạn bình thường.

Tuy nhiên, ScysC còn chưa được dùng để đánh giá chức năng lọc cầu thận trên bệnh nhân tăng huyết áp ở Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Đánh giá độ lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh trong bệnh tăng huyết áp”** với các mục tiêu sau:

1. Xác định giá trị trung bình của các chỉ số chức năng thận bao gồm: cystatin C huyết thanh, creatinin huyết thanh, độ thanh lọc creatinin 24 giờ, độ lọc cầu thận ước đoán theo các công thức dựa vào creatinin huyết thanh và cystatin C huyết thanh.

2. Khảo sát mối tương quan giữa các giai đoạn tăng huyết áp với cystatin C huyết thanh, creatinin huyết thanh, các mức độ đạm niệu, các mức độ GFR.

3. Xác định điểm cắt ROC, tính độ nhạy, độ đặc hiệu của cystatin C huyết thanh, creatinin huyết thanh, độ lọc cầu thận ước

đoán theo các công thức dựa vào creatinin huyết thanh và cystatin C huyết thanh.

2. Tính cấp thiết của đề tài

Việc đánh giá và bảo tồn chức năng lọc của cầu thận là một mục tiêu quan trọng trong thận học nói chung và trong bệnh tăng huyết áp nói riêng. Do đó, việc phát hiện sớm những thay đổi trên thận ở bệnh nhân THA bằng cách đánh giá độ lọc cầu thận bằng ScysC là rất cần thiết và có ý nghĩa thực tiễn, có giá trị dự báo cho bệnh lý và tử vong trong tương lai.

3. Những đóng góp mới của đề tài

- Các chỉ số đánh giá chức năng thận bao gồm Scr, ScysC cho thấy ScysC tương quan thuận với huyết áp tâm thu (HATT) ở cả giai đoạn I và II trong khi Scr không có mối tương quan với HATT.

- Trong các eGFR dựa vào ScysC và Scr, với chẩn đoán điểm cắt $mGFR < 80 \text{ mL/phút/1,73m}^2$: công thức của Filler-Lepage là công thức có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất lần lượt là 79,8% và 100% dùng để ước đoán mGFR là công thức tốt nhất trong việc tầm soát biến chứng thận trên BN THA.

- ScysC có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt hơn Scr trong đánh giá chức năng thận trên bệnh nhân THA đặc biệt ở các giai đoạn 2, 3a và 3b của bệnh thận mạn. Ngoài ra, phương trình hồi qui ước đoán $eGFR = 81,6 \times ScysC^{-0,892}$ có thể khuyến cáo dùng để ước đoán độ lọc cầu thận trên bệnh nhân THA là người Việt Nam.

4. Bố cục luận án

Luận án dài 134 trang, trình bày theo qui định chuẩn, gồm đặt vấn đề, tổng quan tài liệu, đối tượng và phương pháp nghiên cứu, kết quả nghiên cứu, bàn luận, kết luận và kiến nghị. Nội dung của luận án được minh họa bởi 58 bảng, 4 biểu đồ, 6 hình, 119 tài liệu tham khảo, 5 phụ lục và 2 bài báo được công bố đính kèm để minh chứng cho quá trình thực hiện cũng như kết quả nghiên cứu.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Độ lọc cầu thận

1.1.1. Định nghĩa

Độ lọc cầu thận (ĐLCT) là tổng các độ lọc cầu thận của các đơn vị thận hoạt động, là thể tích dịch được lọc từ mao mạch cầu thận qua bao Bowman trong một đơn vị thời gian, ĐLCT được xem là một chỉ số chức năng thận.

1.1.2. Độ thanh lọc creatinin và các phương pháp đánh giá độ lọc cầu thận

Để đánh giá độ lọc cầu thận (một trong những chỉ số đặc trưng đại diện chức năng thận), từ năm 1926 Rehberg đã dùng creatinin ngoại sinh để đo độ thanh lọc creatinin 24 giờ. Đến 1936, Popper và Mandel cùng một số tác giả khác đề nghị dùng creatinin nội sinh để thay creatinin ngoại sinh. Trong xét nghiệm sinh hóa, một số chất khác cũng được dùng để đánh giá độ lọc cầu thận bao gồm: inulin (tiêu chuẩn vàng), cystatin C, Beta 2 Microglobulin, Interleukin-18... Ngoài ra, do độ thanh lọc inulin quá phức tạp, còn ĐTL creatinin 24 giờ và ĐTL creatinin ước đoán từ Scr tiện dụng nhưng không chính xác, vì vậy các kỹ thuật phóng xạ và dược chất phóng xạ (DCPX) được quan tâm nghiên cứu các DCPX đang dùng như: Tc-99m DTPA, I-131 (I-123) OIH, Tc-99m MAG3, 51Cr-EDTA,....

1.2. Cystatin C huyết thanh và độ lọc cầu thận

1.2.1. Đại cương về cystatin C huyết thanh

Butler và Flynn phát hiện Cystatin C lần đầu tiên năm 1961. Cystatin C là một loại protein có 120 acid amin, không thủy phân, trọng lượng phân tử 13.350 daltons và có điểm đẳng điện là 9,3, là một enzym phân cắt polypeptid rất quan trọng trong quá trình chuyển hóa của các tế bào có nhân. Cystatin C được giải phóng từ các tế bào có nhân sẽ được lọc tự do qua cầu thận và được tái hấp thu và chuyển hóa tại ống thận. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng hơn 99% cystatin C được hấp thu và chuyển hóa tại ống thận. Do đó, cystatin C là một chất nội sinh có đủ điều kiện của chất chỉ điểm dùng để ước lượng độ lọc cầu thận.

1.2.2. Các nghiên cứu về cystatin C đánh giá độ lọc cầu thận trên thế giới:

Năm 1985, cystatin C lần đầu tiên được dùng để xác định

GFR. Những nghiên cứu khác trên các bệnh nhân có chức năng thận bình thường đến suy thận nặng đã cho thấy ScysC là một chất tốt để đo GFR như Scr. Gần đây, các kỹ thuật đồng vị phóng xạ cũng góp phần khẳng định ScysC có tính chất trội hơn so với Scr trong đánh giá GFR ở các bệnh nhân ghép thận, đái tháo đường, tăng huyết áp, xơ gan. Các công trình nghiên cứu trên thế giới đều chỉ ra rằng có mối tương quan chặt chẽ giữa ScysC với GFR, và không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố viêm nhiễm, tuổi, giới...

1.2.3. Nghiên cứu chức năng thận bằng cystatin C huyết thanh trong bệnh tăng huyết áp trên thế giới và trong nước

Bệnh nhân THA ngay cả khi chưa có dấu hiệu của tổn thương thận (microalbumin trong nước tiểu âm tính) thì nồng độ cystatin C huyết thanh đã tăng lên. Theo y văn, tổn thương thận giai đoạn sớm được phát hiện khi có sự xuất hiện microalbumin niệu. Khi màng lọc cầu thận bị tổn thương do rối loạn huyết động ở bệnh nhân THA, albumin qua màng lọc rồi đi tới ống thận, tại ống thận, albumin cũng như các protein khác được ống thận hấp thu và chuyển hóa một cách chủ động. Ở giai đoạn đầu lượng albumin chưa nhiều, ống thận có khả năng tăng cường tái hấp thu và chuyển hóa nên albumin xuất hiện với lượng rất ít trong nước tiểu, albumin có thể tăng thoáng qua và chưa có sự khác biệt trên xét nghiệm microalbumin niệu.

Nghiên cứu của Jithesh và cs (2013) cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh (serum cystatin C: ScysC) tăng lên đáng kể ở BN THA. Tác giả Shankar và Teppala (2012), trong cuộc khảo sát về sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia ở 2583 người từ 20 tuổi trở lên trong đó có 1737 BN THA, nghiên cứu này đã ghi nhận ở phụ nữ thì có mối tương quan giữa ScysC với tình trạng THA trong khi đó ở nam giới thì không. Các nghiên cứu khác của Olzer (2009), Palatini (2009), Watanabe (2003), Shastri (2011), Salgado (2013), cũng cho thấy trên những bệnh nhân tăng huyết áp các tác giả đều cùng tìm thấy mối liên quan giữa cystatin C với các yếu tố nguy cơ tim mạch cũng như có mối tương quan chặt với các thành phần của huyết áp. Một nghiên cứu khác của Arindam và cs (2015) trên 80 BN THA nguyên phát chưa được điều trị ở độ tuổi từ 25-65, với 44 BN THA độ II và 36 BN ở độ I, ghi nhận nồng độ ScysC đều tăng ở cả độ I lẫn độ II,

ScysC có mối tương quan thuận giữa ScysC với HATT ở độ I và II.

Ở nước ta đã có nhiều công trình nghiên cứu khẳng định rằng THA gây tổn thương thận qua khảo sát albumin niệu vì thể trên bệnh nhân THA thay đổi từ 4,7% - 40%. Việc phát hiện chức năng thận bị tổn thương ở bệnh nhân THA có giá trị dự báo cho bệnh lý và tử vong tim mạch trong tương lai. Vì vậy nên định lượng ScysC và có thể ước đoán ĐLCT trên lâm sàng theo các công thức dựa vào Scr, ScysC hoặc cả 2 để phát hiện sớm sự suy giảm chức năng lọc cầu thận trên bệnh nhân THA. Tuy nhiên, vẫn chưa nghiên cứu nào bàn về đánh giá tổn thương thận giai đoạn sớm trên bệnh nhân tăng huyết áp bằng cystatin C huyết thanh.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu được chia thành hai nhóm gồm: nhóm người trưởng thành không tăng huyết áp (100 người) và nhóm bệnh nhân THA (304 BN) được khám và theo dõi tại bệnh viện Đại học Y dược TPHCM cơ sở 2.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả, cắt ngang, so sánh có phân tích.

Nghiên cứu được tiến hành tại bệnh viện Đại học Y Dược cơ sở 2.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2013 đến 10/2018.

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

Nội dung nghiên cứu:

- Đặc điểm chung của các nhóm đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới, các chỉ số nhân trắc.
- Khảo sát các chỉ số chức năng thận (CSCNT): nồng độ Scr, ScysC, độ thanh lọc creatinin 24 giờ (Clcr24h) và các eGFR từ Scr, ScysC trên các nhóm đối tượng nghiên cứu.
- Đánh giá mối tương quan r giữa nồng độ Scr, ScysC, các eGFR

dựa vào ScysC và Scr với mGFR trên các nhóm nghiên cứu.

- Xác định điểm cắt trên đường cong ROC, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm và diện tích dưới đường cong của Scr, ScysC và các eGFR dựa vào Scr, ScysC, so sánh với mGFR

Phương pháp định lượng:

- Xét nghiệm định lượng creatinin trong huyết thanh và nước tiểu

Nguyên tắc định lượng: các đối tượng này được lấy 3ml máu tĩnh mạch. Dùng máu đông để định lượng creatinin huyết thanh bằng phương pháp động học Jaffé. Xét nghiệm thực hiện trên máy sinh hóa sinh hóa tự động AU680.

- Xét nghiệm định lượng cystatin C - huyết thanh

Nguyên tắc định lượng: Các hạt latex được phủ lớp kháng thể kháng cystatin C đa dòng vô tính chiết xuất từ thỏ được gắn kết khi trộn lẫn với nhiều mẫu có chứa cystatin C. Sự gắn kết này làm cho sự hấp thu bị thay đổi, nó phụ thuộc vào ScysC trên từng bệnh nhân. Nồng độ cystatin C được xác định sau khi được định chuẩn. Thực hiện trên máy sinh hóa Hitachi 717 (Nhật Bản). Thuốc thử: Biolabo (Pháp). Độ lặp của xét nghiệm: 6%, độ xác thực của xét nghiệm: 4%.

2.3. Xử lý số liệu: Số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Các chỉ số chức năng thận (CSCNT) trong NC của chúng tôi gồm Scr, ScysC, độ thanh lọc creatinin 24 giờ, độ thanh lọc ^{99m}Tc -DTPA (gọi là mGFR) và các giá trị eGFR.

3.2.2. Nồng độ Scr, ScysC và eGFR dựa vào Scr và ScysC trên nhóm bệnh nhân THA

Bảng 3.12. Giá trị trung bình (GTTB) của các chỉ số chức năng thận (CSCNT) ở bệnh nhân THA theo giới

CSCNT	Chung (N=304)	Nam (n=131)	Nữ (n=173)	P
Scr (mg/dL)	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,3	< 0,001
ScysC (mg/L)	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,4	1,68 ± 0,8	0,104
Microalbumin (mg/L)	213,2 ± 547,6	198,7 ± 631,5	224,3 ± 475,5	0,255
Clcr24h (mL/phút/1,73m ²)	60,03±16,3	61,1±13,4	59,2±16,2	0,218
mGFR (mL/phút/1,73 m ²)	57,5 ± 17,2	62,9 ± 15,1	53,4 ± 17,5	0,057

Số liệu trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn

Nhận xét: + Scr có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm nam và nữ với p<0,001.

+ Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về ScysC, Clcr24h và mGFR giữa nhóm nam và nữ với p>0,05.

Bảng 3.16 GTTB của các CSCNT ở nhóm BN THA theo tuổi

CSCNT	<40 tuổi (n=60)	40-59 tuổi (n=122)	≥60 tuổi (n=122)	P
Scr (mg/dL)	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,523
ScysC (mg/L)	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,6	1,9 ± 0,8	< 0,001
Microalbumin (mg/L)*	18,4 (6,0; 354,5)	11,1 (5,9; 100,4)	26,8 (8,6; 145,4)	0,137
Clcr24h (mL/phút/1,73m ²)	65,17±15,8	63,1±12,4	55,92±14,3	0,248
mGFR (mL/phút/1,73m ²)	63,3 ± 17,8	61,9 ± 15,8	50,3 ± 15,6	< 0,001

*Số liệu trình bày dưới dạng trung vị (khoảng tứ phân vị)

Nhận xét: Ở BN THA, giá trị trung bình ScysC tăng dần theo nhóm tuổi trong khi mGFR giảm dần theo nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về Scr, Clcr24h và microalbumin ở các nhóm tuổi.

Bảng 3.20. Giá trị trung bình của Scr và ScysC theo mức độ đạm niệu

Đặc tính	< 30 mg/g (n=167)	30-300 mg/g (n=73)	>300 mg/g (n=64)	p
Scr (mg/dL)	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,4	<0,001
ScysC (mg/L)	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,4	2,3 ± 0,7	<0,001

Số liệu trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn

Nhận xét:

Giá trị trung bình của Scr và ScysC tăng dần theo mức độ đạm niệu có ý nghĩa thống kê, riêng Scr ở nhóm < 30 và 30-300 không có sự khác biệt.

Bảng 3.21. Giá trị trung bình của Scr và ScysC ở các giai đoạn THA

Đặc tính	THA độ 1 (n=96)	THA độ 2 (n=208)	p
Scr (mg/dL)	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,016
ScysC (mg/L)	1,4 ± 0,6	1,8 ± 0,7	<0,001

Số liệu trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn

Nhận xét: Nồng độ của Scr và ScysC ở nhóm BN THA độ 2 cao hơn độ 1 có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.24. Giá trị trung bình của Scr và ScysC ở các giai đoạn THA có MAU (+)

Đặc tính	THA độ 1 (n=69)	THA độ 2 (n=98)	p
	TB (ĐLC)	TB (ĐLC)	
Scr (mg/dL)	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,012
ScysC (mg/L)	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,5	0,001

Nhận xét: Giá trị trung bình của Scr, ScysC ở nhóm BN THA độ 2 có MAU (+) cao hơn độ 1 (p<0,001).

3.3.2. Mối tương quan nồng độ Scr, ScysC, các eGFR dựa vào Scr và ScysC với mGFR trên nhóm BN THA

3.3.2.1. Ở nhóm chung tăng huyết áp

Bảng 3.32. HSTQ giữa Scr, ScysC với mGFR ở nhóm bệnh nhân THA

CSCNT	HSTQ					
	Nhóm chung (N=304)		Nhóm nam (n=131)		Nhóm nữ (n=173)	
	HSTQ	P	HSTQ	P	HSTQ	P
Scr	-0,359	< 0,001	-0,436	< 0,001	-0,581	< 0,001
ScysC	-0,914	< 0,001	-0,959	< 0,001	-0,908	< 0,001

Nhận xét: ScysC ở nhóm chung cũng như ở cả 2 nhóm nam – nữ đều có mối tương quan nghịch mức độ rất chặt với mGFR có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.33. PTHQ giữa ScysC và mGFR ở các giai đoạn 2, 3a, 3b theo KDIGO 2012 ở nhóm THA**

Giai đoạn	PTHQ tuyến tính	PTHQ chuyển đổi	R ^{2*}
2 (n=132)	$\ln(\text{mGFR}) = 4,4 - 0,873 \times \ln(\text{Cystatin})$	$\text{mGFR} = 81,7 \times \text{Cystatin}^{-0,873}$	0,85
3a (n=93)	$\ln(\text{mGFR}) = 4,36 - 0,827 \times \ln(\text{Cystatin})$	$\text{mGFR} = 78,6 \times \text{Cystatin}^{-0,827}$	0,81
3b (n=65)	$\ln(\text{mGFR}) = 4,35 - 0,838 \times \ln(\text{Cystatin})$	$\text{mGFR} = 77,4 \times \text{Cystatin}^{-0,838}$	0,88

* $P < 0,001$ cho tất cả các kết quả trong bảng

** Không xây dựng được PTHQ giữa creatinin và mGFR vì các mối tương quan không có ý nghĩa thống kê ở các giai đoạn 2 ($p = 0,142$), giai đoạn 3a ($p = 0,963$), giai đoạn 3b ($P = 0,56$) theo phân loại KDIGO 2012.

Nhận xét: Phương trình hồi qui tuyến tính từ ScysC để ước đoán $\text{eGFR} = 81,6 \times \text{ScysC}^{-0,892}$ có giá trị chẩn đoán chính xác gần đạt 99% cao hơn so với Scr là 13% có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Đặc biệt, khi lập PTHQ của ScysC với mGFR ở các

giai đoạn 2, 3a, 3b đều đạt hiệu quả chẩn đoán >80%.

Bảng 3.35. HSTQ giữa Scr, ScysC với mGFR ở nhóm BN THA

Nhóm	n	Creatinin HT		Cystatin HT	
		HSTQ	P	HSTQ	P
Chung	304	-0,36	< 0,001	-0,91	< 0,001
Giới					
Nam	131	-0,44	< 0,001	-0,96	< 0,001
Nữ	173	-0,58	< 0,001	-0,91	< 0,001
Nhóm tuổi					
< 40	60	-0,23	0,074	-0,96	< 0,001
40 - 59	122	-0,40	< 0,001	-0,91	< 0,001
≥ 60	122	-0,51	< 0,001	-0,91	< 0,001
RLLP					
Có	229	-0,32	< 0,001	-0,89	< 0,001
Không	75	-0,49	< 0,001	-0,92	< 0,001
Phân loại đạm niệu					
< 30 mg/g	167	-0,30	< 0,001	-0,95	< 0,001
30 – 300 mg/g	73	-0,29	0,013	-0,94	< 0,001
> 300 mg/g	64	-0,21	0,103	-0,93	< 0,001
Phân loại giai đoạn GFR					
< 60 ml/ph/1,73m ²	171	-0,25	< 0,001	-0,93	< 0,001
≥ 60 ml/ph/1,73m ²	133	-0,13	0,124	-0,91	< 0,001

Nhận xét:

ScysC có mối tương quan nghịch mức độ rất chặt trong từng nhóm tuổi, giới tính, tình trạng lipid máu, mức độ đạm niệu với mGFR có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.37. HSTQ giữa các eGFR dựa vào Scr và ScysC với mGFR ở các mức độ THA*

eGFR	Chung (N=304)	THA độ 1 (n=96)	THA độ 2 (n=208)
eGFR-CG	0,69	0,77	0,64
eGFR-MDRD	0,35	0,50	0,29
eGFR-CKD-Epi Creatinin	0,59	0,74	0,50
eGFR-CKD-Epi-CysC	0,98	0,97	0,98
eGFR-CKD-EPI- Cre+CysC	0,54	0,62	0,45
eGFR-cysC-LeBricon	0,99	0,99	1,00
eGFR-cysC- Levey	0,99	0,99	0,99
eGFR-cysC-Hoek	0,99	0,99	1,00
eGFR-cysC-Larsson	0,99	0,99	0,99
eGFR-cysC-Rule	0,99	0,99	0,99
eGFR-cysC-Arnad Dade	0,99	0,98	0,99
eGFR-cysC-Filler- Lepage	0,99	0,99	0,99
eGFR-cysC-Grubb	0,97	0,96	0,97
eGFR-cysC-MacIsaac	0,99	0,99	1,00

* $P < 0,001$ cho tất cả các hệ số tương quan

Nhận xét:

Mối tương quan giữa các mức độ THA với các eGFR dựa vào ScysC rất chặt chẽ trong đó các công thức eGFR-cysC-LeBricon, eGFR-cysC-Hoek và eGFR-cysC-MacIsaac là tốt nhất có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.38. HSTQ giữa HATT, HATTr và ScysC trên bệnh nhân THA

Tương quan giữa HATT, HATTr và ScysC	HATT		HATTr	
	HSTQ r	p	HSTQ r	p
THA giai đoạn I	0,57	<0,05	0,324	0,16
THA giai đoạn II	0,79	<0,001	0,455	0,10

Nhận xét: ScysC tương quan thuận với HATT ở cả giai đoạn I và II nhưng không ghi nhận tương quan với HATTr.

Bảng 3.39. HSTQ giữa HATT, HATTr và Scr trên bệnh nhân THA

Tương quan giữa HATT, HATTr và Scr	HATT		HATTr	
	HSTQ	p	HSTQ	p
THA giai đoạn I	0,17	0,46	0,09	0,027
THA giai đoạn II	0,24	0,19	0,15	0,023

Nhận xét: Không tìm thấy mối tương quan giữa HATT và Scr trong nhóm bệnh nhân THA giai đoạn I và II.

3.3.2.2. Đánh giá hệ số tương quan giữa nồng độ Scr, ScysC, các eGFR dựa vào Scr và ScysC với mGFR ở hai nhóm tiêu đạm và không tiêu đạm

Để đánh giá công thức nào có mối liên quan gần với mGFR nhất trên nhóm bệnh nhân THA có tiêu đạm, chúng tôi tiến hành khảo sát mối tương quan giữa Scr, ScysC với mGFR.

Bảng 3.41. HSTQ giữa Scr, ScysC với mGFR theo MAU (+) và MAU (-)

CSCNT	MAU (+) (n=137)		MAU (-) (n=167)	
	HSTQ	p	HSTQ	p
Scr	-0,25	0,003	-0,30	< 0,001
ScysC	-0,90	< 0,001	-0,95	< 0,001

Nhận xét: ScysC ở nhóm bệnh nhân có tiểu đạm có mối tương quan nghịch mức độ rất chặt chẽ với mGFR với $p < 0.001$.

3.3.2.2. So sánh hệ số tương quan theo các mức độ mGFR

Chúng tôi muốn tìm hiểu mối tương quan giữa Scr và ScysC hoặc các eGFR với mGFR ở các mức độ trên nhóm bệnh nhân THA nhằm đánh giá ở ngưỡng nào có thể dùng ScysC phát hiện sớm sự suy giảm GFR trên những BN này.

*Với mức mGFR < 80mL/phút/1,73m²

Do chỉ có 01 BN có mGFR nằm trong khoảng 80mL/phút/1,73m² < mGFR < 90mL/phút/1,73m², còn lại đều có mGFR < 80mL/phút/1,73m² nên chúng tôi chọn mốc mGFR này để tính HSTQ.

Bảng 3.42. HSTQ giữa Scr, ScysC với mGFR theo từng nhóm mGFR

CSCNT	mGFR ≥ 80mL/phút/1,73m ² (n=32)		mGFR < 80mL/phút/1,73m ² (n=272)	
	HSTQ	p	HSTQ	p
Scr	0,17	0,355	-0,32	<0,001
ScysC	-0,42	0,018	-0,92	<0,001

Nhận xét: + Ở nhóm có mGFR ≥ 80mL/phút/1,73m², ScysC có mối tương quan nghịch mức độ vừa với mGFR có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

+ Ở nhóm có mGFR < 80mL/phút/1,73m², ScysC có mối tương quan nghịch mức độ rất chặt chẽ với mGFR có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

*Với mức mGFR < 70mL/phút/1,73m²

Bảng 3.45. HSTQ giữa Scr, ScysC với mGFR theo từng nhóm mGFR

CSCNT	mGFR ≥ 70mL/phút/1,73m ² (n=98)		mGFR < 70mL/phút/1,73m ² (n=206)	
	HSTQ	p	HSTQ	p
Scr	-0,02	0,814	-0,27	<0,001
ScysC	-0,77	<0,001	-0,92	<0,001

Nhận xét: + Ở nhóm có mGFR ≥ 70mL/phút/1,73m², ScysC có mối tương quan nghịch mức độ chặt chẽ với mGFR có ý nghĩa

thống kê với $p < 0,001$.

+ Ở nhóm có $\text{mGFR} < 70\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$, ScysC có mối tương quan nghịch mức độ rất chặt với mGFR có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

*** Với mức $\text{mGFR} < 60\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$**

Bảng 3.46. HSTQ giữa Scr, ScysC với mGFR theo từng nhóm mGFR

CSCNT	$\text{mGFR} \geq 60\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$ (n=171)		$\text{mGFR} < 60\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$ (n=133)	
	HSTQ	p	HSTQ	p
Scr	-0,13	0,124	-0,25	0,001
ScysC	-0,91	<0,001	-0,93	<0,001

Nhận xét: Ở nhóm có $\text{mGFR} \geq 60\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$ và $< 60\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$, ScysC đều có mối tương quan nghịch mức độ rất chặt với mGFR có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.4. Đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu của các chỉ số chức năng thận

Các bệnh nhân THA đều có thể dẫn đến biến chứng thường gặp là bệnh thận mạn nhưng việc phát hiện sớm giảm độ lọc cầu thận là vô cùng quan trọng nhằm ngăn ngừa biến chứng này và chậm diễn tiến ở những mức độ nặng hơn thậm chí là suy thận vì thế, ở giá trị nào của Scr, ScysC và các eGFR dựa vào Scr và ScysC thì độ lọc cầu thận bắt đầu giảm?

Chúng tôi tiến hành khảo sát độ nhạy độ đặc hiệu của việc chẩn đoán các mốc $\text{mGFR} < 80\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$, $\text{mGFR} < 70\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$ và $\text{mGFR} < 60\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$.

Bảng 3.52. Diện tích dưới đường cong (AUC) của các eGFR dựa vào Scr và ScysC theo phân nhóm mGFR*

eGFR	mGFR<80mL /phút/1,73m²	mGFR<70mL /phút/1,73m²	mGFR<60mL /phút/1,73m²
eGFR-CG	0,85	0,82	0,77
eGFR-MDRD	0,62	0,66	0,62
eGFR-CKD-Epi Creatinin	0,79	0,75	0,70
eGFR-CKD-Epi-CysC	0,64	0,85	0,89
eGFR-CKD-EPI- Cre+CysC	0,69	0,72	0,71
eGFR-cysC-LeBricon	0,67	0,97	0,99
eGFR-cysC- Levey	0,52	0,84	0,90
eGFR-cysC-Hoek	0,52	0,88	0,92
eGFR-cysC-Larsson	0,52	0,88	0,90
eGFR-cysC-Rule	0,52	0,88	0,90
eGFR-cysC-Arnad Dade	0,52	0,78	0,88
eGFR-cysC-Filler- Lepage	0,90	0,96	0,98
eGFR-cysC-Grubb	0,75	0,95	0,91
eGFR-cysC- MacIsaac	0,67	0,96	0,97

**P < 0,001 cho tất cả các AUC*

Nhận xét:

Diện tích dưới đường cong (AUC) của công thức eGFR-cysC-Filler-Lepage tốt nhất để chẩn đoán mức mGFR <80mL/phút/1,73m², còn công thức eGFR-cysC-LeBricon tốt nhất cho mức mGFR <70mL/phút/1,73m² và mGFR <60mL/phút/1,73m² với p<0,001.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.2. Giá trị trung bình của Scr, ScysC, eGFR dựa vào Scr và ScysC ở các nhóm nghiên cứu

4.2.2. Sự thay đổi nồng độ ScysC và Scr ở BN THA

Ở những BN THA, theo tiến triển bệnh ảnh hưởng đến tình trạng huyết động tại thận sớm muộn sẽ tổn thương màng lọc cầu thận. Mặc dù ở giai đoạn đầu của bệnh, sự tổn thương màng lọc cầu thận chưa nhiều nên chưa ảnh hưởng đến việc lọc sạch những chất có trọng lượng phân tử nhỏ như ure, creatinin, acid uric và điện giải. Nhưng quá trình lọc của những chất có trọng lượng phân tử >6000 dalton bắt đầu bị ảnh hưởng, trong đó cystatin C có trọng lượng phân tử >13000 dalton cũng bị ảnh hưởng bởi sự tổn thương ở giai đoạn sớm này dẫn đến tình trạng cystatin C sẽ tăng cao trong máu, tổn thương màng lọc cầu thận càng nặng thì mức độ tăng cystatin C sẽ càng cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ ScysC trung bình ở bệnh nhân THA cao hơn người bình thường có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$); giá trị trung bình của ScysC ở nhóm người bình thường $0,9 \pm 0,1$ mg/dL trong khi đó ở BN THA là $1,7 \pm 0,7$ mg/dL không có sự khác biệt giữa nam và nữ. Trong khi đó nồng độ ScysC tăng dần theo nhóm tuổi ở cả nhóm chứng và nhóm BN THA.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ScysC ở người bình thường thì không khác biệt giữa nam và nữ nhưng ở BN THA thì giá trị trung bình cystatin C ở nam cao hơn nữ tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê.

Khi so sánh giá trị trung bình với nhóm chứng, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ ScysC, Scr, các eGFR của nhóm tăng huyết áp có MAU (+) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm THA chung, chứng tỏ rằng tăng nồng độ cystatin C liên quan chặt chẽ với tổn thương thận. Đồng thời khi mức độ tiểu đạm tăng lên thì giá trị trung bình của các eGFR giảm xuống có ý nghĩa thống kê, điều đó cho thấy khi tổn thương thận mức độ càng nặng thì nồng độ ScysC và Scr tăng tuyến tính theo.

Đa phần các tác giả trên lý giải rằng, ở người bình thường thì hơn 99% albumin được lọc sẽ được tái hấp thu và chuyển hóa tại ống thận; trong khi đó ở những BN THA tình trạng xuất

hiện microalbumin trong nước tiểu là do khiếm khuyết chức năng tái hấp thu của ống thận mà là do tăng áp lực máu trong cầu thận đến từ tình trạng THA gây tổn thương mao mạch cầu thận dẫn đến sự gia tăng lượng nhỏ tính thấm của mao mạch cầu thận đối với các chất được lọc qua tại đây trong đó có microalbumin và cystatin C. Từ những NC trên cho thấy, ScysC là chất đánh dấu sinh học tốt đối với việc đánh giá GFR, nhạy cảm trong rối loạn chức năng thận ở giai đoạn sớm đặc biệt là ở những bệnh nhân THA nguyên phát.

4.3. Mối tương quan giữa các giai đoạn THA với ScysC, Scr và các eGFR, các mức độ đạm niệu, các mức độ GFR

4.3.1. Mối tương quan giữa ScysC, Scr với tình trạng THA và tiểu đạm

Khi THA có dấu hiệu tổn thương thận (MAU (+)) thì Scr và ScysC đều tăng lên đồng thời khi mGFR giảm rõ rệt với mức trung bình là $48,4 \pm 14,9$ ml/phút/1,73m² tương ứng mức suy thận mạn. Như vậy, câu hỏi đặt ra ở ngưỡng nào của ScysC hay Scr giúp phát hiện sớm sự suy giảm GFR trong khi các BN THA trong NC này đa phần có tổn thương thận ở giai đoạn 2 và 3a – giai đoạn sớm khi chưa suy thận và mức độ đạm niệu xuất hiện chưa nhiều?

Trong kết quả nghiên cứu này, giá trị trung bình ScysC ở nhóm bệnh nhân THA cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng khỏe mạnh. Điều đó cho thấy, bệnh nhân THA ngay cả khi chưa có dấu hiệu của tổn thương thận (MAU (-)) thì nồng độ ScysC đã tăng lên. Theo y văn, tổn thương thận giai đoạn sớm được phát hiện khi có sự xuất hiện microalbumin niệu. Khi màng lọc cầu thận bị tổn thương do rối loạn huyết động ở bệnh nhân THA, albumin qua màng lọc rồi đi tới ống thận, tại ống thận, albumin cũng như các protein khác được ống thận hấp thu và chuyển hóa một cách chủ động. Ở giai đoạn đầu lượng albumin chưa nhiều, ống thận có khả năng tăng cường tái hấp thu và chuyển hóa nên albumin xuất hiện với lượng rất ít trong nước tiểu, albumin có thể tăng thoát qua và chưa có sự khác biệt trên xét nghiệm microalbumin niệu. Khi tổn thương thận nặng hơn, albumin thoát nhiều hơn vượt quá so với khả năng hấp thu của ống thận làm xuất hiện albumin

thường xuyên trong nước tiểu, lúc đó chúng ta mới xác định được tổn thương thận bằng xét nghiệm microalbumin niệu..

4.3.2. Mối liên quan giữa ScysC với mức độ tổn thương thận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN THA có suy giảm mức lọc cầu thận tập trung nhiều ở giai đoạn 2, 3a và 3b, mức độ đậm niệu và giá trị trung bình cystatin C cũng tăng dần theo mức độ THA. Độ lọc cầu thận ước đoán dựa vào cystatin C cũng tăng dần theo mức độ tổn thương thận (dựa vào mức độ đậm niệu).

Phân tích ở nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ bệnh nhân tăng cystatin C ở các mức độ xuất hiện MAU đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chung THA và THA với MAU (-) và tăng dần tương ứng mức độ tổn thương thận. Điều đó có thể lý giải là khi có tổn thương thận ở giai đoạn sớm đã có sự ảnh hưởng chức năng lọc cystatin C của cầu thận, nồng độ cystatin C tăng lên khi bắt đầu có tổn thương thận. Tổn thương thận tăng dần sẽ làm mất dần các nephron nguyên vẹn, khả năng lọc của cầu thận bị ảnh hưởng không những với các chất có trọng lượng phân tử lớn mà với cả các chất có trọng lượng phân tử nhỏ như ure, creatinin. Hậu quả là nồng độ các chất hòa tan sẽ tiếp tục tăng cao trong máu. Như vậy, cystatin C huyết thanh là chất nội sinh có thể phản ánh được có hay không có tổn thương thận, mức độ tổn thương thận và sự giảm mức lọc cầu thận.

Như vậy, ở bệnh nhân THA với mức lọc cầu thận giảm nhẹ, nồng độ cystatin C biến đổi sớm khi có sự xuất hiện microalbumin niệu trong khi nồng độ creatinin và mức lọc cầu thận ước lượng dựa vào creatinin biến đổi chưa có ý nghĩa. Định lượng nồng độ ScysC có thể giúp đánh giá mức độ tổn thương thận, mức lọc cầu thận ước lượng dựa vào ScysC sẽ biến đổi tương ứng tổn thương thận giai đoạn sớm, là cơ sở đưa ra biện pháp dự phòng và điều trị tổn thương thận do THA ở giai đoạn sớm, góp phần làm hạn chế tiến triển biến chứng thận.

4.3.4. Mối tương quan giữa nồng độ ScysC, Scr và eGFR dựa vào Scr và ScysC với mGFR trên nhóm bệnh nhân THA

Khi khảo sát mối tương quan giữa Scr, ScysC với mGFR ở nhóm bệnh nhân THA thì chúng tôi ghi nhận ScysC tương quan nghịch mức độ rất chặt với mGFR có ý nghĩa thống kê trong khi

đó Scr chỉ tương quan nghịch ở mức độ vừa với mGFR. Và khi thiết lập phương trình hồi qui từ ScysC để ước đoán trị số $mGFR=81,6 \times ScysC^{0,892}$ thì chúng tôi ghi nhận giá trị chính xác của phương trình đạt được 99% trong khi PTHQ của Scr chỉ đạt được ở mức 13%, điều đó cho thấy ScysC có thể đánh giá độ lọc cầu thận ở bệnh nhân THA tốt hơn so với Scr. Ngoài ra, khi sử dụng các công thức eGFR dựa vào ScysC và Scr để đánh giá mối tương quan với mGFR trên đối tượng THA thì chúng tôi cũng ghi nhận tương tự như trên là các eGFR dựa vào ScysC có mối tương quan thuận mức độ rất chặt với mGFR có ý nghĩa thống kê. Đặc biệt khi khảo sát vào từng nhóm đối tượng của BN THA như giới, nhóm tuổi, mức độ đạm niệu, giai đoạn suy thận thì đều cho thấy ScysC có mối tương quan nghịch mức độ chặt đến rất chặt với mGFR trong khi đó Scr chỉ tương quan nghịch ở mức độ vừa.

Trong nghiên cứu này, ở những BN THA khi độ lọc cầu thận bắt đầu giảm $<80\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$ thì ScysC đã cho thấy có mối tương quan nghịch rất chặt với mGFR ($r=-0,92$, $p<0,001$) trong khi đó Scr tương quan nghịch ở mức độ vừa. Mức độ mối tương quan giữa ScysC tăng dần khi mGFR giảm xuống các mốc $<70\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$ và $<60\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$, trong khi đó mối tương quan của Scr với mGFR ít thay đổi mức độ.

4.3.5. Mối tương quan giữa ScysC, Scr với các trị số HA

Khi phân tích mối tương quan với các trị số HA ở nhóm BN THA, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ScysC không có mối liên quan HATTr trong cả nhóm THA giai đoạn I ($p>0,05$ với $r=0,32$) và giai đoạn II tăng huyết áp ($p>0,05$ với $r=0,45$). Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy ScysC có mối tương quan với HATT trong nhóm THA giai đoạn I (giá trị $p<0,05$ với $r=0,57$) và nhóm THA giai đoạn II tăng huyết áp (giá trị $p<0,001$ với $r: 0,79$). Trong khi đó Scr chỉ tương quan thuận mức độ yếu với HATTr có ý nghĩa thống kê.

Mối liên quan giữa ScysC với HATT có thể được giải thích là do những BN THA này đa phần đều có tình trạng cứng thành mạch, thành mạch càng cứng thì tình trạng rối loạn huyết động càng tăng sẽ ảnh hưởng đến lưu lượng máu đi đến tiểu động mạch vào của cầu thận từ đó gây tổn thương màng lọc cầu thận. Ở

giai đoạn sớm, tổn thương màng lọc chưa ảnh hưởng đến chức năng lọc sạch các chất có trọng lượng phân tử nhỏ như ure, creatinin, acid uric và điện giải. Tuy nhiên, quá trình lọc sạch các chất có trọng lượng phân tử lớn hơn 6000 dalton bắt đầu bị ảnh hưởng, cystatin C có trọng lượng phân tử 13.000 dalton nên khả năng lọc qua cầu thận bị ảnh hưởng khi thận tổn thương giai đoạn sớm, khi đó nồng độ cystatin C sẽ tăng lên trong máu tương ứng với mức độ tổn thương thận.

4.4. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, tiên đoán âm của các chỉ số chức năng thận trên bệnh nhân tăng huyết áp

4.4.1. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, hiệu quả chẩn đoán của ScysC và Scr

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 304 BN THA, chúng tôi nhận thấy tại điểm cắt ScysC = 1,06mg/L có độ nhạy và độ đặc hiệu để phát hiện mGFR <80mL/phút/1,73m² lần lượt là 90,8% và 90,6%; với tỷ lệ (+) giả và (-) giả lần lượt là 9,4%; 9,2% cùng với giá trị tiên đoán dương đạt được 98,8% - từ đó cho thấy hiệu quả chẩn đoán của ScysC đạt ở mức 90,8%. Tại điểm cắt ScysC=1,22mg/L, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, hiệu quả chẩn đoán để phát hiện mGFR <70mL/phút/1,73m² là: 96,6%; 100,0%; 100%; 93,3% và 97,7%. Tại điểm cắt ScysC=1,42mg/L, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, hiệu quả chẩn đoán để phát hiện mGFR <60mL/phút/1,73m² là: 98,8%; 99,3%; 99,4%; 98,5% và 99,0%.

Trong khi đó, để phát hiện mGFR <80mL/phút/1,73m², <70mL/phút/1,73m² và mGFR<60mL/phút/1,73m² tại điểm cắt Scr= 1,05mg/dL, 1,10mg/dL và 1,37mg/dL lần lượt có độ nhạy là 47,8%, 51,0% và 67,8% và độ đặc hiệu là 78,1%, 68,4% và 48,9%. Từ kết quả này, chúng tôi nhận thấy ScysC nhạy hơn Scr trong phát hiện sớm sự suy giảm độ lọc cầu thận trên bệnh nhân THA. Scr được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng để đánh giá chức năng thận một cách thường quy nhưng nhiều nghiên cứu về creatinin cho thấy, Scr vẫn nằm trong giới hạn bình thường khi độ lọc cầu thận đã giảm khá rõ sẽ gây khó khăn trong việc tầm soát suy giảm chức năng thận ở BN THA nếu chỉ dựa vào Scr, trong

khi Scr chỉ thực sự tăng rõ rệt khi BN tổn thương thận từ mức độ vừa trở đi. Như vậy, khi độ lọc cầu thận giảm rõ rệt, khi đó cả ScysC và Scr cùng tăng với sự khác biệt với nhau không nhiều, và ở những giai đoạn này việc điều trị chủ yếu là bảo tồn chức năng thận – chờ đợi chuyển sang giai đoạn điều trị thay thế thận.

4.4.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu, của các eGFR dựa vào ScysC và Scr

eGFR dựa vào ScysC cũng được khuyến cáo là một công cụ lâm sàng có khả năng phát hiện bệnh lý cầu thận ở bệnh nhân có mức albumin niệu bình thường (bệnh cầu thận giai đoạn sớm) cũng như dự báo sự tiến triển của bệnh cầu thận ở bệnh nhân có albumin niệu bình thường, vi lượng và đại lượng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, hiệu quả chẩn đoán của các eGFR ở tại ngưỡng mGFR $<80\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$ công thức của Filler-Lepage là công thức có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất lần lượt là 79,8% và 100% kế đến là các công thức Cockcroft-Gault (82,7% và 87,5%), CKD-Epi-Creatinin (68% và 90,6%), CKD-Epi-Creatinin – Cystatin C (90,4% và 31,3%), Grubb (86,8% và 62,5%).

Trong khi đó, khi mGFR ở mức $<70\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$ và $<60\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$ thì công thức LeBricon đều có độ nhạy, độ đặc hiệu tốt nhất lần lượt là 97,6%; 96,9%; 100% và 97%; kế đến là công thức Filler-Lepage, Grubb, MacIssac; các công thức có độ nhạy thấp là: MDRD, CKD-Epi-Creatinin.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như hầu hết kết quả của các tác giả khác trên BN bệnh thận mạn do THA, ĐTĐ, ghép thận đều cho thấy ScysC cũng như các công thức ước đoán GFR dựa vào cystatin C có thể dự báo chính xác albumin niệu, giảm GFR và bệnh thận mạn do THA hơn so với creatinin. Nồng độ cystatin C biến đổi sớm trước khi có sự xuất hiện của albumin niệu, ngay cả khi Scr và GFR dựa vào creatinin còn trong giới hạn bình thường. ScysC gia tăng nhanh hơn Scr sau khi có sự suy giảm sớm GFR, nồng độ ScysC thậm chí gia tăng trước khi có sự xuất hiện microalbumin nên có thể dùng ScysC để phát hiện tổn thương thận ở những BN THA có microalbumin trong giới hạn bình thường.

KẾT LUẬN

1. Giá trị trung bình của các chỉ số chức năng thận ScysC, Scr, eGFR theo các công thức dựa vào Scr và ScysC

Giá trị trung bình của ScysC, Scr, Clcr24h, mGFR ở nhóm bệnh nhân THA lần lượt là: $1,7 \pm 0,7\text{mg/dL}$; $1,1 \pm 0,3\text{mg/dL}$; $60,03 \pm 16,3 \text{ mL/phút/1,73m}^2$; $57,5 \pm 17,2\text{mL/phút/1,73m}^2$ không có sự khác biệt giữa nam và nữ (ngoại trừ Scr). Giá trị trung bình các chỉ số chức năng thận có tiểu đái tháo đường cao hơn nhóm không có tiểu đái tháo đường có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Nồng độ của Scr và ScysC ở nhóm BN THA độ 2 cao hơn độ 1 có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,05$ và $< 0,001$). Giá trị trung bình của các eGFR ở BN THA độ 2 thấp hơn độ 1 có ý nghĩa thống kê ($P < 0,001$).

2. Mối tương quan giữa các giai đoạn THA với ScysC, Scr, các mức độ đái tháo đường, các mức độ GFR

Phân loại mức độ GFR ở nhóm BN THA thì đa phần là giai đoạn 2, 3a và 3b và tập trung nhiều THA ở giai đoạn 2.

ScysC tương quan thuận với HATT ở cả giai đoạn I và II (r lần lượt 0,57 và 0,79) nhưng không ghi nhận mối tương quan với HATTTr. Trong khi đó, Không tìm thấy mối tương quan giữa HATT và Scr trong nhóm bệnh nhân THA ở cả 2 giai đoạn.

ScysC có mối liên quan thuận mức độ vừa với HATT và HATB lần lượt là: 0,64; 0,35 ($p < 0,001$), còn Scr thì chỉ liên quan với HATTTr mức độ rất yếu ($r = 0,13$; $p < 0,05$).

ScysC và các eGFR dựa vào ScysC ở nhóm bệnh nhân có tiểu đái tháo đường và không có tiểu đái tháo đường có mối tương quan nghịch mức độ rất chặt chẽ với mGFR với $p < 0,001$.

3. Điểm cắt, độ nhạy và độ đặc hiệu của ScysC, Scr và các eGFR

Với chẩn đoán điểm cắt mGFR < 80mL/phút/1,73m²:

Tại điểm cắt ScysC = $1,06\text{mg/L}$ có độ nhạy và độ đặc hiệu để phát hiện mGFR < 80mL/phút/1,73m^2 lần lượt là 90,8% và 90,6%; với tỷ lệ (+) giả và (-) giả lần lượt là 9,4%; 9,2% cùng với giá trị tiên đoán dương đạt được 98,8% - từ đó cho thấy hiệu quả chẩn đoán của ScysC đạt ở mức 90,8%.

Công thức của Filler-Lepage là công thức có độ nhạy và

độ đặc hiệu tốt nhất lần lượt là 79,8% và 100% dùng để ước đoán mGFR.

Với chẩn đoán điểm cắt mGFR<70mL/phút/1,73m²:

Tại điểm cắt ScysC=1,22mg/L, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, hiệu quả chẩn đoán để phát hiện mGFR <70mL/phút/1,73m² là: 96,6%; 100,0%; 100%; 93,3% và 97,7%.

Với chẩn đoán điểm cắt mGFR<60mL/phút/1,73m²:

Tại điểm cắt ScysC=1,42mg/L, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, hiệu quả chẩn đoán để phát hiện mGFR <60mL/phút/1,73m² là: 98,8%; 99,3%; 99,4%; 98,5% và 99,0%.

Khi mGFR ở mức <70ml/phút/1,73m² và <60ml/phút/1,73m² thì công thức LeBricon có độ nhạy, độ đặc hiệu tốt nhất lần lượt là 97,6%; 96,9%; 100% và 97%.

Diện tích dưới đường cong AUC của các công thức ước đoán GFR dựa vào ScysC và Scr chúng tôi ghi nhận công thức của Filler-Lepage là ưu thế nhất ở cả 3 mức mGFR <80ml/phút/1,73m², <70ml/phút/1,73m² và <60ml/phút/1,73m² lần lượt là 0,90; 0,96 và 0,98.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu chúng tôi có kiến nghị sau:

+ Nên xét nghiệm định lượng nồng độ cystatin C huyết thanh cùng với creatinin huyết thanh để đánh giá giảm độ lọc cầu thận sớm trong bệnh tăng huyết áp.

+ Khi bệnh nhân THA có nồng độ ScysC $\geq 1,06$ mg/L cần tầm soát microalbumin niệu, mức GFR <80ml/phút/1,73m² để có chiến lược dự phòng biến chứng lên cơ quan đích trong đó có tổn thương thận.

+ Ước lượng độ lọc cầu thận dựa vào cystatin C huyết thanh bằng công thức của Filler-Lepage ở những bệnh nhân THA để tránh bỏ sót những bệnh nhân THA có nguy cơ suy thận.

+ Cần có những nghiên cứu khác độc lập với với NC

này, thực hiện trên nhiều đối tượng khác nhau với cỡ mẫu đủ lớn bằng phương trình hồi qui $eGFR=81,6 \times ScysC^{-0,892}$ dùng trên người Việt Nam.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

1. Nguyễn Hồng Hà, Nguyễn Thị Lệ, (2019), “Nồng độ cystatin C huyết thanh và mối liên quan với huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát giai đoạn đầu”, *Tạp chí Y dược học Cần Thơ*, số 21, tr 209-216.
2. Nguyễn Hồng Hà, Nguyễn Thị Lệ, (2019), “Vai trò của cystatin C huyết thanh trong đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 1 (484), tr 191-195.