

Dựa vào cơ chế chuyển hóa tiên đoán tổn thương thận cấp tính ở bệnh nhân xơ gan

I. Nguy cơ tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan

Những bệnh nhân bị xơ gan có nguy cơ cao bị tổn thương thận cấp tính (AKI), được cho là có khả năng sống sót ngắn hạn kém và gánh nặng chăm sóc sức khỏe cao. ⁽¹⁾ Gần một nửa số bệnh nhân nội trú phát triển AKI khi nhập viện, và gần 20% các đợt AKI là do bệnh viện. ⁽²⁾ Ai cũng biết rằng AKI ở hầu hết bệnh nhân xơ gan có liên quan đến rối loạn chức năng tuần hoàn cơ bản do giãn mạch nội mạc, giảm thể tích tuần hoàn và giảm tưới máu thận. ⁽¹⁾, một số bằng chứng cho thấy rằng tình trạng viêm toàn thân, stress oxy hóa và rối loạn chức năng ty thể đóng một vai trò liên quan trong việc dẫn đến suy các cơ quan, bao gồm cả AKI ở những bệnh nhân này. ⁽³⁾ Việc xác định sớm và điều trị AKI là rất quan trọng vì giá trị creatinin huyết thanh cao hơn (SCr) có liên quan đến khả năng sống sót kém và đáp ứng thấp hơn với các phương pháp điều trị cụ thể (ví dụ: thuốc co mạch và albumin cho hội chứng gan thận (HRS) AKI ^(2,4) Câu lạc bộ Quốc tế nghiên cứu Cổ Chương đề xuất tiêu chuẩn chẩn đoán mới của AKI, được định nghĩa là sự gia tăng SCr $\geq 0,3$ mg / dL ($\geq 26,5 \mu\text{mol} / \text{L}$) trong vòng 48 giờ, hoặc sự gia tăng SCr lên $\geq 1,5$ x đường cơ sở, được biết hoặc được cho là đã xảy ra trong vòng 7 ngày trước đó. ⁽¹⁾ Do đó, không có ngưỡng SCr cụ thể nào hiện cần thiết cho chẩn đoán và các tiêu chí mới có thể cho phép kịp thời xác định và điều trị AKI. Tỷ lệ phần trăm tăng SCr xác định ba giai đoạn, có tiên lượng và kiểu bệnh khác nhau của AKI. Các giai đoạn này hiện được sử dụng để thiết lập cả tiên lượng và điều trị ban đầu của AKI ⁽¹⁾

II. Cơ chế tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan

Một khía cạnh quan trọng và thường bị bỏ qua là phòng ngừa AKI ở bệnh nhân xơ gan. Các yếu tố và tác nhân được biết nhiều như chức năng gan và thận bị rối loạn, xuất hiện cổ chướng, chảy máu tĩnh mạch và nhiễm trùng do vi khuẩn đã được mô tả vài năm trước. ^(5,6) Điều đó nói lên rằng, quá trình lâm sàng của một giai đoạn xơ gan mất bù cấp tính là khá không đồng nhất, và các yếu tố dự đoán sàng lọc của AKI là chìa khóa. Đặc biệt, việc xác định chính xác những bệnh nhân có nguy cơ cao phát triển AKI có thể hỗ trợ trong việc quyết định tần suất đánh giá chức năng thận và áp dụng các biện pháp phòng ngừa. Hiện tại không có yếu tố dự báo cụ thể nào về AKI ngoài các đặc điểm lâm sàng và các xét nghiệm, do đó, sự phân tầng của những bệnh nhân có nguy cơ bị AKI là không chính xác

Trong bài này nhà khoa học đã nghiên cứu vai trò của các chất chuyển hóa trong huyết thanh và nước tiểu trong việc dự đoán AKI ở bệnh nhân từ 11 Trung tâm nghiên cứu bệnh gan giai đoạn cuối ở Bắc Mỹ.⁽⁷⁾ Họ phát hiện ra rằng việc bổ sung các chất chuyển hóa vào các biến số lâm sàng đã cải thiện khả năng phân biệt trong việc dự đoán AKI và cần điều trị thay thế thận (RRT) ở những bệnh nhân này. Nghiên cứu này có hai ý nghĩa quan trọng. Đầu tiên, việc sử dụng các chất chuyển hóa này có thể cải thiện sự phân tầng của những bệnh nhân có nguy cơ mắc AKI, do đó xác định một nhóm bệnh nhân cần theo dõi chặt chẽ creatinin và lượng nước tiểu, và những người có thể cần đơn vị chăm sóc đặc biệt hoặc RRT. Do đó, việc sử dụng các chất chuyển hóa ngoài các biến số lâm sàng có thể giúp lập kế hoạch chăm sóc các bệnh nhân này.

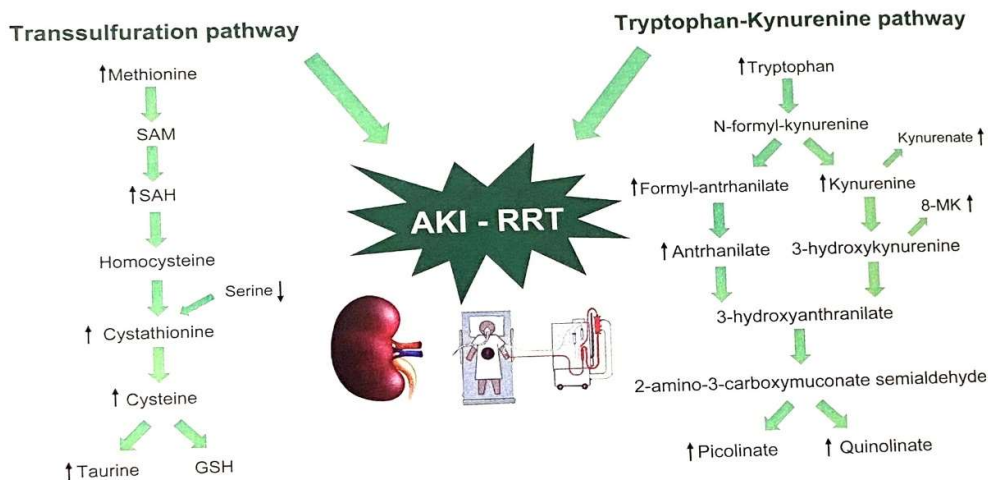
Hơn nữa, những bệnh nhân này có thể được nhắm mục tiêu cho các thử nghiệm lâm sàng trong tương lai nhằm ngăn ngừa AKI. Điều này rất quan trọng, bởi vì tính không đồng nhất của các bệnh nhân được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng nhằm mục đích ngăn ngừa AKI có thể giải thích kết quả mâu thuẫn giữa các nghiên cứu

Hàm ý thứ hai và thậm chí quan trọng hơn liên quan đến sự hiểu biết về những thay đổi sinh lý bệnh của các chất chuyển hóa. Thật vậy, trong số các khoa học “-omics”, metabolomics phản ánh trực tiếp hoạt động sinh hóa tiềm ẩn của tế bào / mô và đại diện tốt nhất cho kiểu hình phân tử của bệnh tật. Kết quả của Bajaj et al. cho thấy rằng bệnh nhân xơ gan phát triển AKI có sự kích hoạt con đường tryptophan-kynurenine (được chỉ ra bởi sự tích tụ kynurenate và quinolinate trong huyết thanh và nước tiểu) và con đường transsulfuration (được chỉ ra bởi sự tích tụ trong huyết thanh của cystathionine và S-adenosylhomocysteine) (Hình 1). Điều đầu tiên là khá thú vị vì axit quinolinic, một sản phẩm cuối cùng của con đường kynurenine, đã được chứng minh là có liên quan đến nguy cơ mắc AKI ở cả hai mô hình thử nghiệm và bệnh nhân bị bệnh nặng.⁽⁸⁾ Điều thứ hai đề xuất nỗ lực tăng sản xuất chất chống oxy hóa glutathione và taurine để phản ứng với stress oxy hóa. Những đặc điểm chuyển hóa này giống với những đặc điểm quan sát được ở bệnh nhân cấp tính trên nền suy gan mãn tính⁽⁹⁾ và gợi ý rằng sự thay đổi chuyển hóa trước khi bắt đầu suy các cơ quan như AKI. Những con đường này có thể được nhắm mục tiêu để phát triển các tác nhân mới có thể ngăn chặn và điều trị AKI ở bệnh nhân xơ gan. Việc xác định mục tiêu mới là cấp thiết, vì trong HRS-AKI chỉ có 35% -50% bệnh nhân đáp ứng với thuốc co mạch và albumin.^(4,10) Sự kết hợp này chống lại rối loạn chức năng tuần hoàn, nhưng không chống lại chứng viêm, căng thẳng oxy hóa và rối loạn chức năng ty thể.

Có thể hiểu được rằng nghiên cứu có một số hạn chế. Các tác giả đã không thể xác định các chất chuyển hóa liên quan đến kiểu hình của AKI, và các nghiên cứu trong tương lai nên cố gắng phân biệt xem các kiểu hình khác nhau của AKI có chuyển hóa khác nhau hay không. Hơn nữa, các chất chuyển hóa không được so sánh với các dấu ấn sinh học khác về tình trạng viêm toàn thân, stress oxy hóa và tổn thương ống thận đã được chứng minh là có thể dự đoán tiên lượng ở bệnh nhân AKI. Cuối cùng, những phát hiện này cần được xác nhận. Rất tiếc, việc đo lường các chất

chuyển hóa rất tốn kém, tốn thời gian và do đó hiện không thể được sử dụng trong thực hành lâm sàng. Không có câu hỏi rằng các công cụ mới phải được phát triển để đơn giản hóa việc đánh giá các chất chuyển hóa trong huyết thanh và nước tiểu để sử dụng hàng ngày. Thật không may, các cơ chế cơ bản gây ra những biến dạng này vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn.

Các nỗ lực nên tập trung vào việc xác định các dấu ấn sinh học giúp xác định tính nhạy cảm với AKI và, nếu có thể, đáp ứng với điều trị. Các xét nghiệm chuyển hóa có khả năng giúp dự đoán và chẩn đoán, có thể cho phép các chiến lược tốt hơn để phòng ngừa và / hoặc can thiệp sớm ở bệnh nhân AKI và xơ gan.



Hình 1: Các đường chuyển hóa ở bệnh nhân có xơ gan với nguy cơ AKI và RRT.

III. Kết luận

Do đó, các nghiên cứu trong tương lai nên làm rõ các cơ chế thúc đẩy những thay đổi về trao đổi chất dẫn đến sự phát triển của AKI. Kết luận, phân tích này cung cấp những hiểu biết mới về sinh lý bệnh của AKI ở bệnh nhân xơ gan và cung cấp một chiến lược mới đầy hứa hẹn giúp xác định những bệnh nhân có nguy cơ phát triển AKI.

THAM KHẢO

- 1) Angell P, Ginl. P, Wong F, Bernardi 11, Boyer TO, Cubes et d. Diagnosis and management of acute kidney injury in pa-tients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Aseitics.J Hepatol 2015;62:96S-974.
- 2) I luelin P, Piano S. Soh E, Stanco M. Sole C, Moreira R. et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute on chronic liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:438-445.
- 3) Arroyo V, Angell P. Moreau R. Jalan R, Cllria J. Trebicka J, et al. The systemic inflAmmation hypothesis: towards a new para-digm of acute &compensation and multiorgan failure in cirrhosis. Jllepatol 2021;74:670-685.

- 4) Piano S, Schmidt HIL Ariza X, Amoror A, Romano A, Husing-Kabar A, et al. Association between grade of acute on chronic liver failure and response to terlipressin and albumin in patients with hepatorenal syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1792-1800.e3.
- 5) Cardenas A, Gints P, Uriz J. Bess, X. Salmeron JM, Mar A. et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *HEPATOLOGY* 2001;34:671-676.
- 6) Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Niluesio C, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223-229.
- 7) Binns C, Garcia-The C, Reddy R, O'Leary J, Vargas H, Lai J, et al. Admission urinary and serum metabolites predict renal outcomes in hospitalized patients with cirrhosis. *HEPATOLOGY* 2021;74:2699-2713.
- 8) Poyan Mehr A, Tran NIT, Ratio KM, Leaf DE, Wathoo V, Messinger J, et al. De novo NAD(+) biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans. *Nat Med* 2018;24:1351-1359.
- 9) Moreau R, Claris J, Aguilar F, Fenaille F, Lozano JJ, Junot C, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondria dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol* 2020;72:688-701.
- 10) Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Ponyko MK, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 2021;384:818-828.