

GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG CỦA CHỈ SỐ MELD Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN CHILD PUGH C

Võ Thị Minh Đức, Trần Văn Huy, Hoàng Trọng Thắng

Trường Đại học Y Dược – Đại học Huế

Tóm tắt

Mở đầu: Xơ gan phân độ Child Pugh C có tiên lượng thường nặng, một nghiên cứu đánh giá nguy cơ các biến chứng và tử vong dài hạn là thực sự cần thiết. **Mục tiêu:** Khảo sát chỉ số MELD ở các bệnh nhân xơ gan Child Pugh C và đánh giá giá trị tiên lượng của chỉ số MELD đối với các biến chứng (tử vong, xuất huyết tiêu hóa, nhiễm trùng bàng, bệnh não gan, hội chứng gan thận) xảy ra trong vòng 6 tháng sau nhập viện của các bệnh nhân này. **Phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu bao gồm 102 bệnh nhân xơ gan Child Pugh C (trong đó 56 bệnh nhân nhập khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Trung ương Huế và 46 bệnh nhân nhập khoa Nội Tổng hợp, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế) từ tháng 4/2016 đến tháng 2/2017. Các bệnh nhân được ghi nhận chỉ số MELD khi nhập viện và được theo dõi trong 6 tháng sau đó các biến cố: tử vong, xuất huyết tiêu hóa, nhiễm trùng bàng, bệnh não gan, hội chứng gan thận. **Kết quả:** Giá trị trung bình của chỉ số MELD ở toàn bộ nhóm nghiên cứu là $19,5 \pm 7,1$; ở nhóm nam giới là $19,7 \pm 7,4$; ở nhóm nữ giới là $18,43 \pm 4,4$; ở nhóm có uống rượu là $19,5 \pm 7,5$; nhóm không uống rượu là $19,6 \pm 5,9$. Chỉ số MELD có giá trị tiên lượng tử vong trong 6 tháng kể từ thời điểm nhập viện (với điểm cắt của chỉ số MELD khi vào viện là 20; diện tích dưới đường cong ROC là 0,69; độ nhạy 56,0% và độ đặc hiệu 76,6%) và có giá trị tiên lượng hội chứng gan thận (với điểm cắt của chỉ số MELD khi vào viện là 25; diện tích dưới đường cong ROC là 0,90; độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 83,3% và 85,4%). Trong nghiên cứu này chưa thấy giá trị của chỉ số MELD trong tiên lượng xảy ra biến chứng xuất huyết tiêu hóa, nhiễm trùng bàng, bệnh não gan trong 6 tháng. **Kết luận:** chỉ số MELD có giá trị tiên lượng tử vong và hội chứng gan thận trong 6 tháng kể từ thời điểm nhập viện.

Từ khóa: xơ gan, chỉ số MELD

Abstract

PROGNOSTIC VALUE OF MELD SCORE IN CHILD PUGH C CIRRHOTIC PATIENTS

Vo Thi Minh Duc, Tran Van Huy, Hoang Trong Thang

Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

Background and aims: Model for End Stage Liver Disease (MELD) is a scoring system used for prioritization of patients waiting liver transplantation. Patients with decompensated cirrhosis often have serious complications. The aims of this study was to evaluate prognostic value of MELD score for complications (mortality, acute variceal bleeding, spontaneous bacteremia peritonitis, hepatoencephalopathy, hepatorenal syndrome) of Child Pugh C cirrhotic patients in 6 months after hospitalizing. **Methods:** This prospective study included 102 consecutive Child Pugh C cirrhotic patients who were admitted in the period april 2016 to February 2017 in the Gastrointestinal Department, Hue Central Hospital and the General Internal Medicine Department, Hue University Hospital. At admission the MELD score of each patient was calculated. All patients were followed up for 6 months to assess the events: mortality, acute variceal bleeding, spontaneous bacteremia peritonitis, hepatoencephalopathy, hepatorenal syndrome. **Results:** Mean MELD score of all patients was 19.5 ± 7.1 ; of male patients was 19.7 ± 7.4 ; of female ones was 18.43 ± 4.4 ; of alcoholic ones was 19.5 ± 7.5 ; of non - alcoholic ones was 19.6 ± 5.9 . MELD score is available to predict mortality for 6 months after hospitalizing (with cut – off 20; AUC 0.69; sensitivity and specificity are 56.0% and 76.6%) and to predict hepatorenal syndrome (with cut – off 25; AUC 0.90; sensitivity and specificity are 83.3% and 85.4%). In this study, prognostic value of MELD score for acute variceal bleeding, spontaneous bacteremia peritonitis, hepatoencephalopathy for 6 months after hospitalizing have not been found. **Conclusions:** MELD score is

valuable prognostic system for mortality and hepatorenal syndrome in Child Pugh C cirrhotic patients in 6 months after hospitalizing.

Key words: cirrhosis, MELD score.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cho đến nay, xơ gan vẫn là một trong những nguyên nhân lớn gây tử vong. Các diễn biến của bệnh xơ gan diễn ra chủ yếu trong giai đoạn mất bù với nhiều biến chứng: xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản, nhiễm trùng bàng, bệnh não gan, hội chứng gan thận, tử vong. Việc tiên lượng bệnh xơ gan trong giai đoạn này rất quan trọng để các nhà lâm sàng đưa ra phương án điều trị và theo dõi bệnh nhân. Chỉ số MELD (gồm 3 biến số khách quan: bilirubin máu, creatinin máu, INR) ban đầu được phát triển từ dữ liệu bệnh nhân sống sót sau thủ thuật đặt phân lưu tĩnh mạch cửa chủ qua gan sau đó được dùng để tiên lượng các biến chứng của bệnh xơ gan [4]. Bệnh nhân xơ gan Child Pugh C có tỷ lệ tử vong lớn hơn hai nhóm Child Pugh A và B [2]. Mặt khác, tại Việt Nam hiện nay, số nghiên cứu về giá trị của chỉ số MELD trong tiên lượng các biến chứng của bệnh xơ gan có theo dõi trong 6 tháng chưa nhiều. Với các lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu giá trị tiên lượng của chỉ số MELD đối với bệnh nhân xơ gan Child Pugh C với hai mục tiêu: (1)

khảo sát chỉ số MELD ở các bệnh nhân xơ gan Child Pugh C và (2) đánh giá giá trị của chỉ số MELD trong tiên lượng các biến chứng xảy ra trong vòng 6 tháng sau khi nhập viện của các bệnh nhân này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân được chẩn đoán xơ gan Child Pugh C và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân xơ gan ung thư hóa, có bệnh lý về máu, đang điều trị thuốc nhóm kháng vitamin K, có suy thận trước đó, có hôn mê nghi ngờ do nguyên nhân khác: ngộ độc, tai biến mạch máu não, không có đầy đủ xét nghiệm để phân loại xơ gan theo Child Pugh và tính chỉ số MELD, không hợp tác nghiên cứu và mất theo dõi trong 6 tháng kể từ thời điểm nhập viện.

2.2. Phương pháp tiến hành

Chọn lọc bệnh nhân xơ gan theo tiêu chuẩn nhận bệnh và loại trừ. Phân loại Child Pugh C bằng bảng sau:

Bảng 1. Thang điểm Child Pugh

Thông số	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Báng	Không có hoặc rất ít	Ít hoặc vừa	Nhiều
Bệnh não gan	Không	Tiền hôn mê gan	Hôn mê gan
Tỷ prothrombin (%) hoặc INR	> 50 < 1,7	40 – 50 1,7 – 2,3	< 40 > 2,3
Albumin máu (g/l)	> 35	28 – 35	< 28
Bilirubin máu (μmol/l)	< 35	35 – 50	> 50

Child Pugh C: 10 – 15 điểm.

Ghi nhận các thông tin: tuổi, giới, nghề nghiệp, tiền sử bệnh lý gan. Triệu chứng được đánh giá có hoặc không: chán ăn, mệt mỏi, hồng ban, nốt nhện, báng, gan lớn, vàng da, vàng mắt, phù 2 chi dưới, lách lớn. Xác định nguyên nhân xơ gan do rượu, HBV, HCV, tự miễn, phối hợp rượu và virus. Các thăm dò cận lâm sàng ghi nhận: Tiểu cầu, tỷ Prothrombin, INR, SGOT, SGPT, albumin, bilirubin, creatinin, nội soi tiêu hóa ghi nhận tĩnh mạch trướng thực quản có hoặc không. Nếu có, phân độ tĩnh mạch thực quản

giãn: độ 1, độ 2, độ 3. Bệnh lý dạ dày tăng áp cửa ghi nhận có hoặc không.

Tính chỉ số MELD bằng công thức: $M = 3,8 \times \ln(\text{bilirubin huyết thanh [mg/dL]}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,6 \times \ln(\text{creatinine huyết thanh [mg/dL]}) + 6,4$ [3]

Theo dõi trong thời gian 6 tháng kể từ thời điểm nhập viện bằng khám trực tiếp, phỏng vấn bệnh nhân hoặc người thân qua điện thoại mỗi tháng tối thiểu 1 lần các biến cố sau: xuất huyết tiêu hóa, bệnh não gan, nhiễm trùng bàng, hội chứng gan thận, tử vong.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Thông tin của bệnh nhân nghiên cứu được mô tả bằng tần số và tỷ lệ cho biến phân loại; trung bình, độ lệch chuẩn (SD), trung vị, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất cho biến liên tục. Sử dụng đường cong ROC, phân tích sống còn để đánh giá giá trị của chỉ số MELD trong tiên lượng các biến chứng. Đánh giá mối liên quan giữa giá trị tiên lượng MELD với các biến cố bằng test X2. Chọn mức ý nghĩa của kiểm định thống kê $\alpha = 0,05$. Các phân tích thống kê sử dụng phần mềm SPSS 20, MedCalc 8.0.1.0.

3.1. Chỉ số MELD ở bệnh nhân xơ gan Child Pugh C

Bảng 2. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		
	Nam/nữ, %	86,3/13,7
	Tuổi trung bình	55±11,1
	Do rượu/HBV/HCV/Tự miễn, %	72,5/31,4/10,8/2,9
Chỉ số MELD	Giá trị trung vị (Min : Max)	18,5 (9:52)
	Giá trị trung bình	19,5 ± 7,1
Chỉ số MELD trung bình	Nam/nữ	19,7 ± 7,4/18,43 ± 4,4
	Do rượu/ không do rượu	19,5 ± 7,5/19,6 ± 5,9

Khi khảo sát mối liên quan giữa MELD và các biến cố xuất hiện trong 6 tháng sau khi ra viện, chúng tôi nhận thấy giá trị MELD trung bình ở bệnh nhân tử vong là 23,0±10,5 lớn hơn không có ý nghĩa thống kê so với chỉ số MELD trung bình ở nhóm sống sót với giá trị 18,4 ± 5,2. Ở nhóm tử vong, creatinin, bilirubin lớn hơn có ý nghĩa so với nhóm sống sót.

INR nhóm tử vong lớn hơn không có ý nghĩa so với nhóm sống sót. Đối với biến cố tái xuất huyết tiêu hóa, giá trị MELD trung bình ở bệnh nhân có tái xuất huyết tiêu là 19,3 ± 5,3 lớn hơn chỉ số MELD trung bình ở nhóm không tái xuất huyết tiêu hóa (17,6 ± 6,5) không có ý nghĩa thống kê. Giá trị MELD trung bình ở bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa (18,0± 6,1) thấp hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm không xuất huyết tiêu hóa (20,1 ± 7,4).

Nhìn chung chỉ số MELD không liên quan với tiên lượng biến chứng xuất huyết tiêu hóa. Điều này lý giải bởi xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn TMTQ có cơ

3. KẾT QUẢ

Từ tháng 4/2016 đến tháng 2/2017, có 56 bệnh nhân tại khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Trung ương Huế và 46 bệnh nhân tại khoa Nội Tổng hợp, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh.

Tổng cộng là 102 bệnh nhân. Tất cả được theo dõi trong 6 tháng. Trong đó có 77 bệnh nhân sống, 25 bệnh nhân tử vong; 28 (27,5%) bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa; 12 (11,8%) bệnh nhân bệnh não gan; 10 (12%) bệnh nhân nhiễm trùng bàng; 4 (3,9%) bệnh nhân hội chứng gan thận.

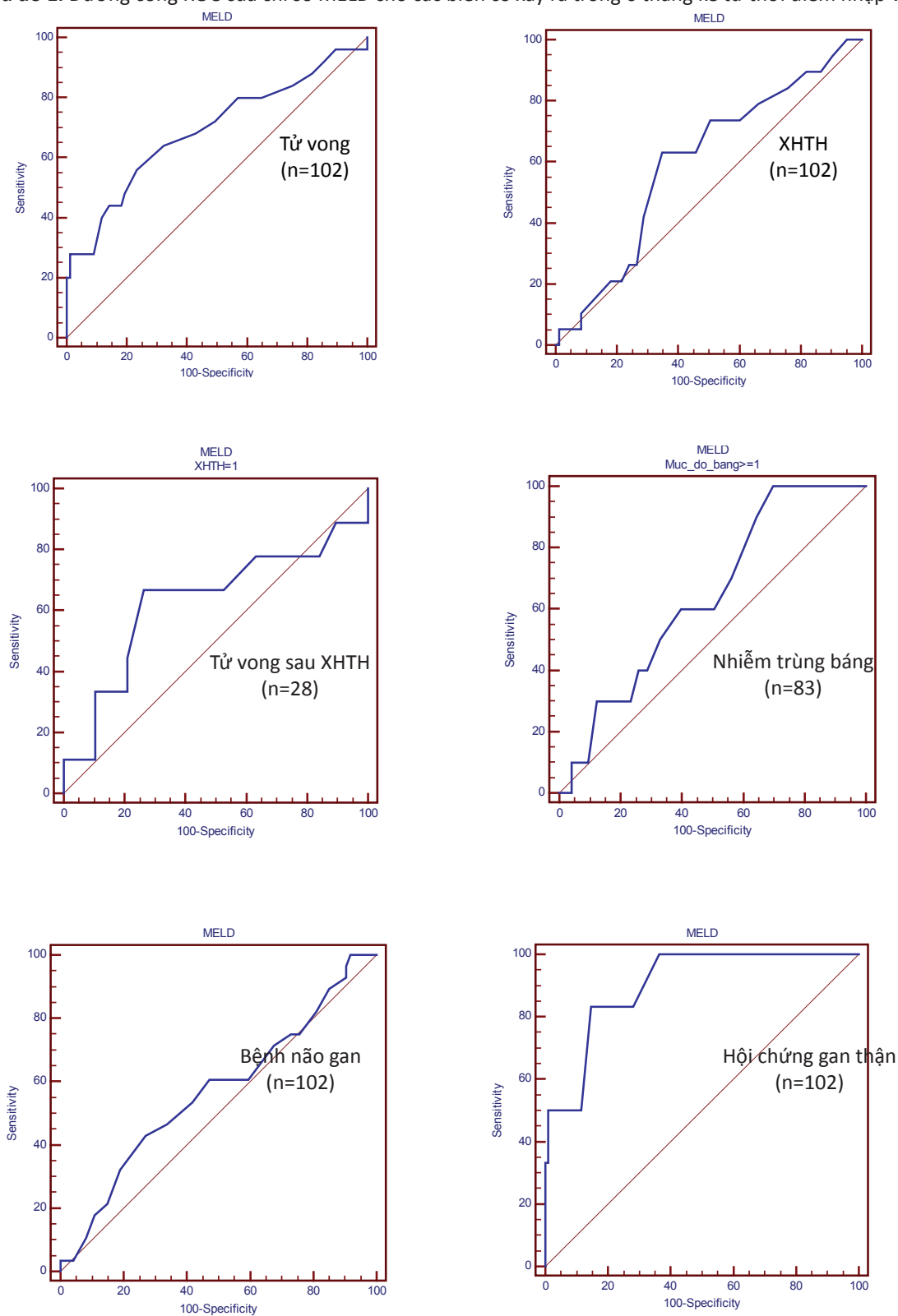
chế từ hội chứng tăng áp tĩnh mạch cửa bên cạnh cơ chế rối loạn đông cầm máu ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

Nếu như các biến chứng hôn mê gan, nhiễm trùng bàng, hội chứng gan thận xuất hiện ở nhóm bệnh nhân Child Pugh C nhiều hơn A và B, thì vỡ giãn TMTQ có thể xuất hiện nhiều ở bệnh nhân xơ gan Child Pugh A hoặc B với chức năng gan bình thường. Ngoài ra, nhóm bệnh nhân nhiễm trùng bàng với chỉ số MELD trung bình 22,2± 6,1 cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm không nhiễm trùng bàng với chỉ số MELD 19,5 ± 7,4. Giá trị trung bình của chỉ số MELD trong nhóm có bệnh não gan (21,0± 7,8) cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có bệnh não gan (19,2 ± 6,9).

Giá trị MELD trung bình của nhóm có hội chứng gan thận là 29,8± 17,0 cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với 18,9 ± 5,6 ở nhóm không có hội chứng gan thận.

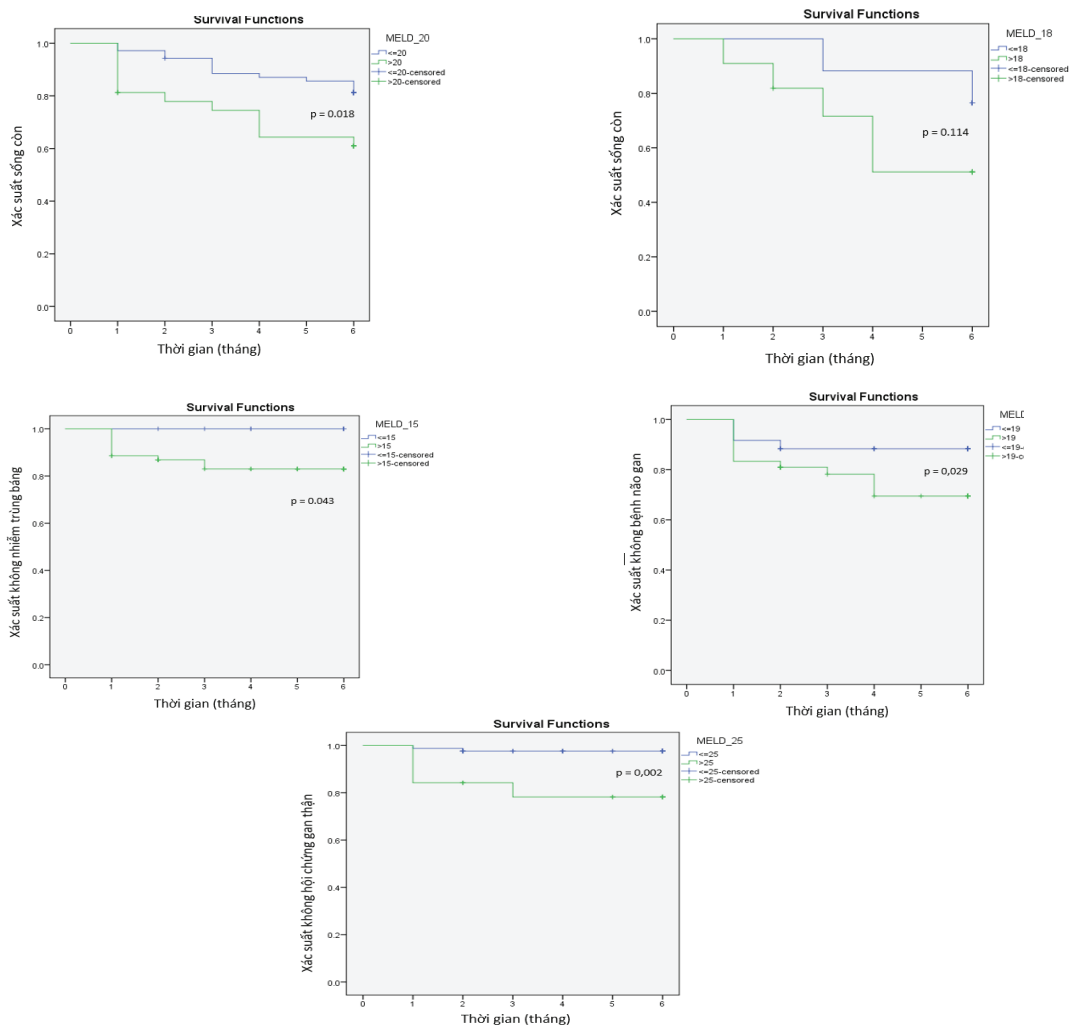
3.2. Giá trị tiên lượng của chỉ số MELD đối với các biến cố xảy ra trong 6 tháng của bệnh nhân xơ gan Child Pugh C

Biểu đồ 1. Đường cong ROC của chỉ số MELD cho các biến cố xảy ra trong 6 tháng kể từ thời điểm nhập viện



Biến cố	AUC	Khoảng tin cậy 95%	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	p
Tử vong	0,69	0,60-0,78	20	56,0 (34,9-75,6)	76,6 (65,6-85,5)	0,005
Tử vong sau XHTH	0,63	0,43-0,80	18	66,7 (29,9 - 92,5)	73,7 (48,8 - 90,9)	0,326
XHTH	0,57	0,47-0,67	15	42,9 (24,6 - 62,8)	73,0 (61,4 - 82,6)	0,310
NTB	0,64	0,53 - 0,74	15	100 (69,2 - 100)	30,1 (19,9 - 42,0)	0,088
BNG	0,60	0,50 - 0,70	19	63,2 (38,4 - 83,7)	65,1 (53,8 - 75,2)	0,160
HCGT	0,90	0,83-0,95	25	83,3 (35,9-99,6)	85,4 (76,7 - 91,8)	<0,0001

Bảng 3. Diện tích dưới đường cong ROC và giá trị điểm cắt của chỉ số MELD trong tiên lượng các biến cố tử vong, xuất huyết tiêu hóa (XHTH), nhiễm trùng bụng (NTB), bệnh não gan (BNG), hội chứng gan thận (HCGT) xảy ra trong 6 tháng kể từ thời điểm nhập viện



Đồ thị 1. Xác suất không xảy ra các biến cố theo thời gian phân theo MELD

4. BÀN LUẬN

Giá trị điểm cắt để tiên lượng tử vong trong 6 tháng kể từ thời điểm nhập viện là 20, diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,69 có giá trị tiên lượng trung bình với độ nhạy 56,0 % và độ đặc hiệu 76,6 %, có ý nghĩa thống kê ($p = 0,005$). Cho kết quả tương tự là nghiên cứu của Attia K. A. (2007) cho thấy giá trị điểm cắt để tiên lượng tử vong trong 6 tháng là 21; diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,62 với độ nhạy 48,2%; độ đặc hiệu 69,5% [2].

Nhìn chung các nghiên cứu cho thấy điểm MELD có giá trị từ trung bình đến cao trong tiên lượng tử vong trong 6 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Điểm MELD càng cao thì nguy cơ tử vong càng cao. Điểm cắt tiên lượng hội chứng gan thận sau 6 tháng kể từ khi nhập viện là 25; diện tích dưới đường cong ROC (AUC) = 0,90 có giá trị tiên lượng tốt; độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao với giá trị lần lượt 83,3% và 85,4%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Theo nghiên cứu của Đặng Bình Minh (2012), diện tích dưới đường cong ROC của chỉ số MELD có giá trị dự đoán biến chứng hội chứng gan thận có ý nghĩa tiên lượng tốt (AUC = 0,898 với điểm cắt = 23) [1].

Trong nghiên cứu này chưa ghi nhận giá trị tiên lượng của chỉ số MELD đối với các biến cố xuất huyết tiêu hóa, tử vong sau xuất huyết tiêu hóa, nhiễm trùng bàng, bệnh não gan.

Xác suất không xảy ra các biến cố theo thời gian phân theo MELD

Xác suất không tử vong ở nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD > 20 thấp hơn nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD ≤ 20 có ý nghĩa thống kê ($p = 0,018$). Sau 6 tháng nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD > 20 có 61% còn sống; trong khi 81% bệnh nhân ở nhóm có chỉ số MELD ≤ 20 còn sống.

Nghiên cứu của Attia K. A. (2008) với mục đích so sánh thang điểm Child Pugh và chỉ số MELD trong tiên lượng tử vong trên nhóm bệnh nhân gồm 172 bệnh nhân xơ gan châu Phi da đen, với sự theo dõi trong 12 tháng đã kết luận với chỉ số MELD > 21 xác suất sống sót sau 6 tháng là 66,1%; khoảng tin cậy 95% từ 0,51 đến 0,77. Xác suất bệnh nhân sống sót sau 6 tháng với chỉ số MELD > 21 thấp hơn bệnh nhân có chỉ số MELD ≤ 21 có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$ [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, xác suất sống sót ở nhóm bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa có chỉ số MELD > 18 thấp hơn nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD ≤ 18 không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,114$).

Sau 6 tháng nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD > 18 có 51% còn sống; trong khi 77% bệnh nhân ở nhóm có chỉ số MELD ≤ 18 còn sống. Trong khi đó,

nghiên cứu của Zhao R. (2014) nghiên cứu về yếu tố nguy cơ của tái xuất huyết tiêu hóa và tử vong trên bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa cho thấy xác suất sống sót sau 7 tuần ở bệnh nhân có chỉ số MELD ≥ 18 là 34%, lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD < 18 với xác suất là 54% [5].

Với biến chứng nhiễm trùng bàng, xác suất không có nhiễm trùng bàng ở nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD > 15 thấp hơn nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD ≤ 15 có ý nghĩa thống kê ($p = 0,043$).

Sau 6 tháng nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD > 15 có 83% không có nhiễm trùng bàng; trong khi 100% bệnh nhân ở nhóm có chỉ số MELD ≤ 15 không có nhiễm trùng bàng. Với biến chứng bệnh não gan, xác suất không có bệnh não gan ở nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD > 19 thấp hơn nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD ≤ 19 có ý nghĩa thống kê ($p = 0,029$). Sau 6 tháng nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD > 19 có 70% không có bệnh não gan; trong khi 88% bệnh nhân ở nhóm có chỉ số MELD ≤ 15 không có bệnh não gan.

Với biến chứng hội chứng gan thận, xác suất không hội chứng gan thận sau 6 tháng ở nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD > 25 thấp hơn nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD ≤ 25, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,002$). Sau 6 tháng nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD > 25 có 78% không hội chứng gan thận; trong khi 98% bệnh nhân ở nhóm có chỉ số MELD ≤ 20 không hội chứng gan thận.

Tóm lại, chỉ số MELD có khả năng tiên lượng khả năng sống sót đối với bệnh xơ gan nói chung đồng thời cũng tiên lượng được khả năng không xảy ra biến chứng nhiễm trùng bàng, bệnh não gan và hội chứng gan thận.

5. KẾT LUẬN

Chỉ số MELD có khả năng tiên lượng biến cố tử vong với điểm cắt 20, AUC 0,69; độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 56% và 76,7%. Xác suất sống sót ở nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD > 20 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD ≤ 20. Đồng thời chỉ số MELD cũng có khả năng tiên lượng biến cố hội chứng gan thận với điểm cắt 25; AUC 0,9; độ nhạy và độ đặc hiệu là 83,3% và 85,4%.

Xác suất không hội chứng gan thận sau 6 tháng ở nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD > 25 thấp hơn nhóm bệnh nhân có chỉ số MELD ≤ 25 có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu này chưa thấy giá trị của chỉ số MELD trong tiên lượng xảy ra biến chứng xuất huyết tiêu hóa, nhiễm trùng bàng, bệnh não gan trong 6 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Bình Minh (2012), *Nghiên cứu chỉ số MELD và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân xơ gan mất bù*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược Huế.
2. Attia K. A., Ackoundou-N'guessan K. C., et al. (2008), "Child Pugh-Turcott versus MELD score for predicting survival in a retrospective cohort of black African cirrhotic patients", *World J Gastroenterol*, 14 (2), pp. 286-291.
3. Kamath P. S., Kim W. R. (2007), "The model for end-stage liver disease (MELD)", *Hepatology*, 45 (3), pp. 797-805.
4. Wiesner R., Edwards E., et al. (2003), "Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers", *Gastroenterology*, 124 (1), pp. 91-96.
5. Zhao J. R., Wang G. C., et al. (2014), "Risk factors for early rebleeding and mortality in acute variceal hemorrhage", *World J Gastroenterol*, 20 (47), pp. 17941-17948.