

Giá trị chỉ số iMELD trong tiên lượng sớm ở bệnh nhân xơ gan mất bù do virus viêm gan

Phan Trung Nam^{1*}, Võ Hoàng Nhật Tiến²

(1) Trung tâm Tiêu hoá - Nội soi, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế

(2) Bác sĩ nội trú Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Chỉ số iMELD (integrated-MELD) được xây dựng dựa trên sự kết hợp điểm số MELD, giá trị Natri huyết thanh và tuổi nhằm nâng cao khả năng tiên lượng ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Nghiên cứu này nhằm áp dụng chỉ số iMELD trong tiên lượng sớm bệnh nhân xơ gan mất bù do virus viêm gan nhập viện điều trị. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu theo dõi kết cục lâm sàng trên 48 bệnh nhân xơ gan mất bù do virus viêm gan nhập viện điều trị trong thời gian nhập viện và trong vòng 6 tuần đầu. **Kết quả nghiên cứu:** Giá trị trung bình của iMELD của bệnh nhân là $40,70 \pm 7,435$. Đối với tiên lượng tử vong trong 6 tuần đầu, chỉ số iMELD có diện tích dưới đường cong ROC là 0,801, độ nhạy là 71,4% và độ đặc hiệu là 82,9% với điểm cắt 45,18 tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với chỉ số MELD và MELD-Na ($p < 0,05$). **Kết luận:** Từ kết quả này cho thấy chỉ số iMELD có giá trị trong tiên lượng tử vong tốt trong vòng 6 tuần đầu và có thể được sử dụng thường quy trong thực hành lâm sàng.

Từ khóa: xơ gan mất bù, virus viêm gan, MELD, MELD-Na, iMELD.

Abstract

Evaluation of iMELD score for early predicting prognosis of decompensated cirrhosis patients caused by hepatitis virus

Phan Trung Nam^{1*}, Vo Hoang Nhat Tien²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

(2) Resident Doctor of University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: The iMELD (integrated-MELD) score is constructed based on the combination of the MELD score, serum sodium value, and age to enhance the prognostic ability in patients with decompensated cirrhosis. This study aims to apply the iMELD score in early prognosis of hospitalized patients with decompensated cirrhosis due to viral hepatitis. **Methods:** A prospective observational study was conducted to monitor clinical outcomes in 48 hospitalized patients with decompensated cirrhosis due to viral hepatitis within the hospital stay and the first 6 weeks. **Results:** The mean value of iMELD was 40.70 ± 7.435 . For the prediction of mortality within the first 6 weeks, the iMELD score had an area under the receiver operating characteristic curve of 0.801, a sensitivity of 71.4%, and a specificity of 82.9% with a cutoff point of 45.18 better than MELD and MELD-Na scores ($p < 0.05$). **Conclusion:** Based on these results, the iMELD score has a valuable prognostic value for early mortality prediction within the first 6 weeks and can be routinely used in clinical practice.

Keywords: cirrhosis, hepatitis virus, MELD, MELD-Na, iMELD.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là giai đoạn cuối của bệnh lý gan mạn với nguyên nhân chính là virus viêm gan B, C và rượu [1]. Các biến chứng nặng nề liên quan đến xơ gan có thể xảy ra nếu bệnh nhân không được điều trị, theo dõi chặt chẽ. Ước tính tỷ lệ sống thêm 10 năm ở bệnh nhân xơ gan còn bù là 47%, giảm xuống 16% nếu bệnh nhân chuyển sang giai đoạn mất bù [2]. Một khi bệnh nhân đã xuất hiện đợt mất bù đầu tiên, các biến chứng có xu hướng xuất hiện với tần suất nhiều

hơn và tuổi thọ bệnh nhân giảm rõ rệt [3]. Thang điểm Child - Turcotte - Pugh (CTP) được sử dụng phổ biến để đánh giá mức độ và tiên lượng bệnh nhân xơ gan. Chỉ số MELD được xây dựng năm 2001, ban đầu được sử dụng để dự đoán tỷ lệ tử vong trong vòng ba tháng ở những bệnh nhân được nhập TIPS, sau đó được áp dụng trong việc tiên lượng sống còn và ưu tiên cho việc ghép gan [4]. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu tiếp theo cho thấy nồng độ Natri huyết thanh thấp là một yếu tố dự báo tử vong ở bệnh

Địa chỉ liên hệ: Phan Trung Nam, email: ptnam@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 16/3/2023; Ngày đồng ý đăng: 6/5/2023; Ngày xuất bản: 10/6/2023

DOI: 10.34071/jmp.2023.3.21

nhân xơ gan [5, 6], do đó, phối hợp chỉ số MELD và Natri huyết thanh (MELD-Na) được Biggins và cộng sự chứng minh cải thiện khả năng tiên lượng của chỉ số MELD [7]. Ngoài Natri huyết thanh, độ tuổi có liên quan đến nguy cơ tử vong, là một yếu tố tiên lượng độc lập cho số ngày nằm viện, tử vong sớm và trong vòng 6 tháng đối với bệnh nhân xơ gan mất bù [8]. Chỉ số iMELD (integrated-MELD) được xây dựng dựa trên MELD, Natri huyết thanh và tuổi nhằm nâng cao khả năng dự đoán tử vong đã nghiên cứu và chứng minh ở bệnh nhân xơ gan mất bù [9]. Ở Việt Nam, đã có những nghiên cứu về chỉ số MELD, MELD-Na, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu về chỉ số iMELD trong tiên lượng ở bệnh nhân xơ gan mất bù, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: (1) *Khảo sát chỉ số iMELD ở bệnh nhân xơ gan mất bù do virus viêm gan*; (2) *Đánh giá chỉ số iMELD trong tiên lượng kết cục lâm sàng trong vòng 6 tuần đầu ở bệnh nhân xơ gan mất bù do virus viêm gan*.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 48 bệnh nhân xơ gan mất bù do virus viêm gan HBV và/hoặc HCV trên 16 tuổi điều trị tại khoa Nội tiêu hóa, Bệnh viện Trung ương Huế và khoa Nội Tổng hợp, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, từ tháng 3/2022 đến tháng 3/2023.

Chẩn đoán xơ gan dựa vào lâm sàng: hội chứng suy tế bào gan và hội chứng tăng áp tĩnh mạch cửa, kết hợp với các phương tiện cận lâm sàng: xét nghiệm máu, siêu âm bụng, nội soi đường tiêu hóa trên [10].

Loại trừ các trường hợp bệnh nhân không đủ các

xét nghiệm cận lâm sàng, bệnh nhân ung thư gan trên nền xơ gan, bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu, bệnh nhân mất theo dõi.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả, phân tích, theo dõi lâm sàng trong giai đoạn nhập viện, theo dõi trong vòng 6 tuần kể từ lúc bệnh nhân nhập viện.

Tính các chỉ số phối hợp Natri huyết thanh và MELD trong vòng 24 giờ sau nhập viện, theo công thức:

- MELD = $3,78 \times \ln [\text{Bilirubin huyết thanh (mg/dL)}] + 11,2 \times \ln [\text{INR}] + 9,57 \times \ln [\text{Creatinin huyết thanh (mg/dL)}] + 6,43$

Nếu bệnh nhân đã được lọc máu hai lần trong vòng 7 ngày qua hoặc có mức creatinin máu > 4 mg/dl, thì giá trị creatinin huyết thanh được sử dụng là 4,0 mg/dL; bất kỳ giá trị nào nhỏ hơn 1 đều được gán cho giá trị 1.

- MELD-Na = MELD + $1,32 \times (137 - \text{Na}) - [0,033 \times \text{MELD} \times (137 - \text{Na})]$

Trường hợp giá trị Natri huyết thanh < 120 mEq/L được chọn 120, nếu Natri huyết thanh > 135 mEq/L được chọn 135.

- iMELD = MELD + (tuổi $\times 0,3$) - (0,7 $\times$ Na) + 100

Đánh giá kết cục của bệnh nhân trong vòng 6 tuần kể từ khi nhập viện điều trị thông qua tái khám, liên lạc theo dõi bệnh nhân. Xác định biến chứng nhiễm trùng bàng, xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch, bệnh não gan, hội chứng gan thận theo tiêu chuẩn của EASL, Baveno [11]. Tất cả bệnh nhân nhập viện được xử trí cùng một phác đồ điều trị của bệnh viện.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n = 48)	Tỷ lệ
Tuổi		53,38 ± 11,04	
Giới tính	Nam	36	75,0%
	Nữ	12	25,0%
Nguyên nhân	Viêm gan B	45	93,8%
	Viêm gan C	3	6,2%
Child-Pugh	B	24	50,0%
	C	24	50,0%

Nhận xét: độ tuổi trung bình của 48 bệnh nhân là 53,38 ± 11,04; tỷ lệ nam/nữ = 3; đa số xơ gan do virus viêm gan B (93,8%), bệnh nhân xơ gan ở giai đoạn Child-Pugh B và C tương đương nhau.

Bảng 2. Giá trị chỉ số MELD, MELD-Na và iMELD

Chỉ số	Trung bình (n= 48)	Giá trị (nhỏ nhất - lớn nhất)
MELD	17,53 ± 6,710	7 - 35
MELD-Na	20,69 ± 6,420	9 - 36
iMELD	40,70 ± 7,435	30 - 59

Nhận xét: chỉ số MELD, MELD-Na và iMELD có giá trị trung bình lần lượt là 17,53 ± 6,710; 20,69 ± 6,420 và 40,70 ± 7,435.

3.2. Giá trị chỉ số iMELD trong tiên lượng một số biến chứng và tử vong

Bảng 3. Biến cố ghi nhận lúc nhập viện và trong vòng 6 tuần

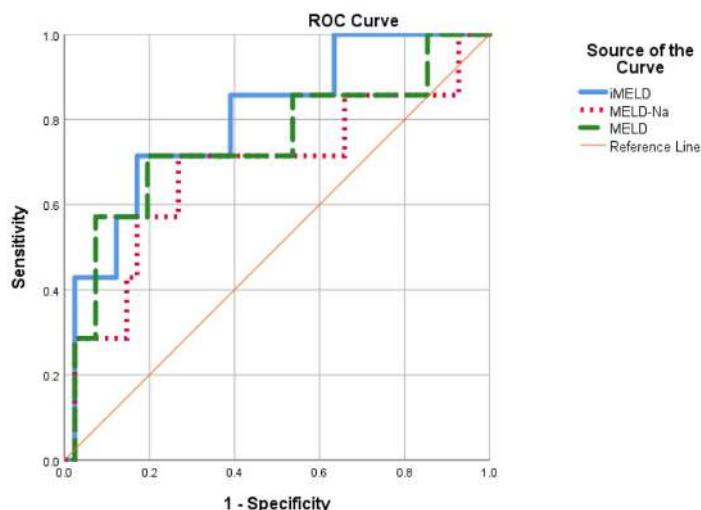
Biến cố		Số lượng	iMELD	p
Tử vong	Lúc nhập viện	Có (n = 0)		
		Không (n = 48)		
		6 tuần đầu		
Nhiễm trùng bàng	Lúc nhập viện	Có (n = 7)	48,6 ± 8,517	< 0,05
		Không (n = 41)	39,36 ± 6,426	
		6 tuần đầu		
Xuất huyết do vỡ giãn	Lúc nhập viện	Có (n = 4)	47,06 ± 8,876	> 0,05
		Không (n = 44)	40,13 ± 7,129	
		6 tuần đầu		
Bệnh não gan	Lúc nhập viện	Có (n = 0)		
		Không (n = 48)		
		6 tuần đầu		
Hội chứng gan thận	Lúc nhập viện	Có (n = 15)	40,91 ± 8,352	> 0,05
		Không (n = 33)	40,61 ± 7,116	
		6 tuần đầu		
Hội chứng gan thận	Lúc nhập viện	Có (n = 3)	36,46 ± 0,169	< 0,05
		Không (n = 45)	40,99 ± 7,599	
		6 tuần đầu		
Hội chứng gan thận	Lúc nhập viện	Có (n = 2)	36,28 ± 2,062	> 0,05
		Không (n = 46)	40,90 ± 7,532	
		6 tuần đầu		
Hội chứng gan thận	Lúc nhập viện	Có (n = 2)	42,72 ± 11,195	> 0,05
		Không (n = 46)	40,61 ± 7,400	
		6 tuần đầu		
Hội chứng gan thận	Lúc nhập viện	Có (n = 1)	58,73 ± 0,000	< 0,05
		Không (n = 47)	40,32 ± 7,019	
		6 tuần đầu		
Hội chứng gan thận	Lúc nhập viện	Có (n = 0)		
		Không (n = 48)		
		6 tuần đầu		

Nhận xét: Trong thời gian nhập viện, trị số trung bình iMELD của bệnh nhân có hội chứng gan thận cao hơn bệnh nhân không có biến chứng này với $p < 0,05$. Trong vòng 6 tuần, giá trị trung bình iMELD ở nhóm tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có biến cố này ($p < 0,05$). Tuy nhiên, giá trị chỉ số iMELD ở nhóm có xuất huyết do vỡ giãn lại thấp hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm không có biến chứng xuất huyết.

Bảng 4. Chỉ số MELD, MELD-Na, iMELD trong tiên lượng kết cục 6 tuần đầu

Biến cố	Chỉ số	AUC	KTC 95%	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	p
Tử vong	MELD	0,746	0,516 - 0,975	21,15	71,4	80,5	< 0,05
	MELD-Na	0,683	0,435 - 0,931	22,9	71,4	73,2	> 0,05
	iMELD	0,801	0,626 - 0,977	45,18	71,4	82,9	< 0,05

Xuất huyết do vỡ giãn	MELD	0,281	0,053 - 0,510	10,58	100	13,3	> 0,05
	MELD-Na	0,200	0,000 - 0,415	12,53	100	6,7	> 0,05
	iMELD	0,348	0,209 - 0,487	36,21	100	33,3	> 0,05
Bệnh não gan	MELD	0,402	0 - 0,964	22,71	50	80,4	> 0,05
	MELD-Na	0,446	0 - 1	29,06	50	89,1	> 0,05
	iMELD	0,565	0,103 - 1	49,81	50	89,1	> 0,05



Biểu đồ 1. Diện tích dưới đường cong ba chỉ số MELD, MELD-Na, iMELD trong tiên lượng tử vong 6 tuần đầu của bệnh nhân

Nhận xét: Trong vòng 6 tuần đầu kể từ khi nhập viện, chỉ số MELD và iMELD có giá trị tiên lượng biến cố tử vong của bệnh nhân xơ gan là có ý nghĩa thống kê. Trong đó, chỉ số iMELD có diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,801 cao hơn có ý nghĩa so với MELD, với độ nhạy là 71,4% và độ đặc hiệu là 82,9% tương ứng với điểm cắt 45,18.

4. BÀN LUẬN

Trong suốt 40 năm qua, thang điểm CTP đã được sử dụng rộng rãi để đánh giá mức độ nặng và tiên lượng bệnh nhân xơ gan, tuy nhiên thang điểm này có những hạn chế do thiếu đánh giá chức năng thận [12]. MELD đã được chứng minh là có độ chính xác cao hơn trong việc dự đoán tỷ lệ sống sót sau 3 tháng so với thang điểm CTP cho bệnh nhân xơ gan chờ ghép gan [4]. Kể từ tháng 2 năm 2002, MELD đã trở thành hệ thống tham chiếu chính nhằm phân loại bệnh nhân trong ghép gan ở Hoa Kỳ [13]. Ngoài ra, MELD cũng có thể dự đoán tỷ lệ tử vong trong các nhóm bệnh gan mạn tính cũng như biến chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa trong xơ gan gồm bệnh não gan, xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch cấp tính,... [14, 15]. Bên cạnh đó, natri huyết thanh đã được chứng

minh là một yếu tố dự báo quan trọng về tử vong trong danh sách chờ ghép gan. Sự kết hợp giữa natri huyết thanh, MELD, và tuổi (iMELD) gần đây đã được chứng minh là mô hình tiên lượng tốt để dự đoán kết cục sớm và trong vòng 3 - 6 tháng ở bệnh nhân xơ gan mất bù [16].

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 48 bệnh nhân xơ gan mất bù nhập viện điều trị cùng phác đồ của bệnh viện, với độ tuổi trung bình là $53,38 \pm 11,04$. Nam giới gấp 3 lần nữ giới. Nguyên nhân chính gây xơ gan trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là viêm gan B, chiếm 93,8%. Sự phân bố của nhóm bệnh nhân Child-Pugh B và C đều là 50%. Trong tổng số bệnh nhân nhập viện do biến chứng của xơ gan, các biến chứng bao gồm nhiễm trùng bàng, xuất huyết tiêu hóa, bệnh não gan và hội chứng gan thận, với tỷ lệ 43,8%. Trong các biến cố này, xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản chiếm đa số với tỷ lệ 31,3%.

Trung bình các chỉ số MELD, MELD-Na và iMELD là $17,53 \pm 6,710$, $20,69 \pm 6,420$ và $40,70 \pm 7,435$. Các giá trị này thấp hơn so với nghiên cứu của Pin-Cheng Chen công bố vào năm 2019, trong đó trung bình MELD, MELD-Na và iMELD là $23,1 \pm 9,4$, $25,6 \pm 8,5$ và

46,5 ± 10,3 [16]. Tuy nhiên, kết quả này cao hơn so với nghiên cứu năm 2008 của Teh-la Hua, trong đó trung bình giá trị MELD, MELD-Na và iMELD lần lượt là 15,0 ± 6,5, 17,5 ± 9,2 và 38,6 ± 9,2 [17].

Trung bình giá trị iMELD của bệnh nhân tử vong trong 6 tuần là 48,6 ± 8,517, còn ở nhóm sống sót là 39,36 ± 6,426. Điều này phù hợp với kết quả giá trị cao hơn ở nhóm tử vong so với mức trung bình trong nghiên cứu của Si-Zhe Wan (2020) với giá trị iMELD cho nhóm tử vong và sống sót lần lượt là 37,14 và 30,695 [9].

Trong 6 tuần đầu sau khi nhập viện, cả chỉ số MELD và iMELD có giá trị dự báo tử vong cho bệnh nhân xơ gan mất bù đạt mức có ý nghĩa thống kê (Bảng 4). Chỉ số iMELD, với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,801, có ý nghĩa dự báo tốt hơn so với MELD (Biểu đồ 1). Điểm cắt của iMELD là 45,18, với độ nhạy là 71,4% và độ đặc hiệu là 82,9%. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy điểm cắt và diện tích dưới đường cong ROC của iMELD cao hơn so với kết

quả chỉ số iMELD của Si-Zhe Wan và cs trên nhóm bệnh nhân xơ gan mất bù với AUC là 0,681 ($p < 0,05$) [9]. Đối với biến chứng xuất huyết do vỡ giãn, kết quả cho thấy trị số iMELD có mức trung bình ở nhóm không có xuất huyết và cao hơn ở nhóm có biến chứng này. Xem xét về ý nghĩa tiên lượng xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch trong vòng 6 tuần, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số iMELD chưa có giá trị dự báo.

5. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy chỉ số iMELD có trị số cao hơn ở nhóm bệnh nhân có hội chứng gan thận so với nhóm không có hội chứng này khi nhập viện. Chỉ số iMELD có khả năng tiên lượng tử vong trong vòng 6 tuần đầu tốt hơn so với chỉ số MELD và MELD-Na ($p < 0,05$) ở bệnh nhân xơ gan mất bù do virus viêm gan. Từ những kết quả này cho thấy chỉ số iMELD có thể được sử dụng tiên lượng sớm bệnh nhân xơ gan mất bù trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Perz, J. F., et al. (2006), "The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide", *J Hepatol.* 45(4), pp. 529-538.
2. Sharma, B. and John, S. (2021), "Hepatic Cirrhosis", *StatPearls*, Treasure Island (FL).
3. François Durand and Valla, Dominique (2008), "Assessment of Prognosis of Cirrhosis", *Medscape*.
4. Kamath, P. S., et al. (2001), "A model to predict survival in patients with end-stage liver disease", *Hepatology*. 33(2), pp. 464-470.
5. Ruf, A. E., et al. (2005), "Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone", *Liver Transpl.* 11(3), pp. 336-343.
6. Heuman, D. M., et al. (2004), "Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death", *Hepatology*. 40(4), pp. 802-810.
7. Biggins, S. W., et al. (2006), "Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD", *Gastroenterology*. 130(6), pp. 1652-1660.
8. Cheng-Yi Chen, et al. (2015), "Influence of Age on Critically Ill Patients with Cirrhosis", *International Journal of Gerontology*. 9(4), pp. 233 - 238.
9. Wan, S. Z., et al. (2020), "Assessing the Prognostic Performance of the Child-Pugh, Model for End-Stage Liver Disease, and Albumin-Bilirubin Scores in Patients with Decompensated Cirrhosis: A Large Asian Cohort from Gastroenterology Department", *Dis Markers*. 2020.
10. Trần Văn Huy, Trần Quang Trung (2018), "Xơ gan",

Giáo trình bệnh học Nội khoa, trang 281 - 292.

11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, easloffice easloffice eu and European Association for the Study of the Liver (2018), "EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis", *J Hepatol.* 69(2), pp. 406-460.
12. Durand, F. and Valla, D. (2005), "Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD", *J Hepatol.* 42 Suppl(1), pp. S100-7.
13. Olthoff, K. M., et al. (2004), "Summary report of a national conference: Evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era. December 8, 2003, Washington, DC, USA", *Liver Transpl.* 10(10 Suppl 2), pp. A6-22.
14. Said, A., et al. (2004), "Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease", *J Hepatol.* 40(6), pp. 897-903.
15. Chalasani, N., et al. (2002), "Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding", *Hepatology*. 35(5), pp. 1282-1284.
16. Chen, P. C., et al. (2019), "Integrated model for end-stage liver disease maybe superior to some other model for end-stage liver disease-based systems in addition to Child-Turcotte-Pugh and albumin-bilirubin scores in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis", *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 31(10), pp. 1256-1263.
17. Huo, T. I., et al. (2008), "Comparison of four model for end-stage liver disease-based prognostic systems for cirrhosis", *Liver Transpl.* 14(6), pp. 837-844.