

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ШКАЛЫ MELD ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

С.В. Падучева, И.А. Булатова, А.П. Щёктова, Ю.И. Третьякова, И.В. Щёктова*

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

POSSIBILITIES OF USING MELD SCALE FOR DETERMINING HEPATIC CIRRHOSIS DEGREE OF SEVERITY

S.V. Paducheva, I.A. Bulatova, A.P. Schekotova, Yu. I. Tretyakova, I.V. Schekotova*

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить возможность применения шкалы MELD для определения степени тяжести цирроза печени (ЦП) и определить ее диагностические характеристики.

Материалы и методы. Обследовано 30 больных ЦП, из которых 15 пациентов были с компенсированной стадией ЦП (класс A+B) по шкале по Child-Pugh и 15 человек с декомпенсированным циррозом (класс C). В крови оценивали концентрацию общего билирубина и креатинина, рассчитывали МНО и индекс MELD.

Результаты. Расчетный индекс MELD с использованием показателей общего билирубина, креатинина и МНО увеличивается по мере прогрессирования ЦП от 5 на стадии компенсации до 26 в декомпенсированной стадии ($p < 0,001$) и прямо коррелирует со степенью тяжести цирроза, оцениваемой по шкале Child-Pugh ($r = 0,64$; $p = 0,005$). Пороговое значение индекса MELD для дифференциации компенсированной стадии ЦП от декомпенсированной равнялось 11.

Выводы. Расчетный индекс MELD позволяет дифференцировать степень тяжести ЦП с чувствительностью 73,3 % и специфичностью 84,6 %. При значении индекса MELD менее или равном 11 диагностируют компенсированную стадию ЦП, при значении более 11 устанавливают декомпенсированный цирроз.

Ключевые слова. Цирроз печени, степень тяжести цирроза, шкала MELD, шкала Child-Pugh.

Aim. To study the possibility of using MELD scale for determining the degree of severity of hepatic cirrhosis (HC) and determine its diagnostic characteristics.

Materials and methods. Thirty patients with HC, including 15 patients with compensated HC stage (class A+B) by Child-Pugh scale and 15 persons with decompensated HC (class C), were examined. Total blood bilirubin and creatinine concentrations were assessed, INR and MELD index were calculated.

Results. Meld index with use of total bilirubin, creatinine indices and INR is increasing as HC is progressing from 5 at the compensated stage to 26 at the decompensated stage ($p < 0,001$) and directly correlates with the degree of severity of cirrhosis, estimated by Child-Pugh scale ($r = 0,64$; $p = 0,005$). The threshold value of MELD index to differentiate the compensated HC stage from the decompensated one was 11.

© Падучева С.В., Булатова И.А., Щёктова А.П., Щёктова И.В., 2017

тел. +7 950 451 06 63

e-mail: paducheva_sv@mail.ru

[Падучева С.В. (*контактное лицо) – соискатель кафедры клинической лабораторной диагностики факультета ДПО; Булатова И.А. – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета ДПО; Щёктова А.П. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики факультета ДПО; Щёктова И.В. – соискатель кафедры клинической лабораторной диагностики факультета ДПО].

Conclusions. Design parameter of MELD permits to differentiate the degrees of HC severity with sensitivity equal to 73,3 % and specificity – 84,6 %. When MELD index is less than or equal to 11, the compensated stage of HC is diagnosed, when it exceeds 11, the decompensated cirrhosis is specified.

Key words. Hepatic cirrhosis, cirrhosis degree of severity, MELD scale, Child-Pugh scale.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших задач диагностики цирроза печени (ЦП) является своевременное выявление ранней стадии заболевания и оценка функционального резерва печени. Именно выраженность цирротического процесса определяет степень нарушения функций печени, стратегию лечения и прогноз. Диагностика ЦП основывается на результатах клинических, морфологических, инструментальных и лабораторных методов исследований [4]. В последние годы для более точной оценки выраженности гепатоцеллюлярной дисфункции предлагается множество клинических и биохимических параметров, прогностических шкал и систем [3, 6].

Для оценки степени тяжести ЦП и прогноза в течение последних почти 50 лет используется классификация Child–Pugh, построенная на сочетании трех функциональных проб печени средней чувствительности и двух клинических признаков цирроза. Согласно этой классификации для отнесения к классам А – легкой (компенсированной), В – умеренной (субкомпенсированной) и С – тяжелой (декомпенсированной) формы ЦП учитывают по балльной системе следующие показатели: сывороточный альбумин, общий билирубин, протромбиновый индекс, выраженность асцита и печеночной энцефалопатии. При сумме баллов от 5 до 7 диагностируют класс А, от 8 до 10 – класс В, 11 и более – класс С [11]. Эпидемиологические исследования показывают, что оценка класса

по Child–Pugh может предсказать продолжительность жизни у пациентов с ЦП. При сумме баллов менее 5 (класс А) средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 г., десятилетняя выживаемость может достигать 47 %, а при декомпенсированном ЦП (класс С) пятилетняя выживаемость составляет не более 16 % [5, 10].

С 2000 г. для прогнозирования выживаемости пациентов с ЦП стали использовать расчетную шкалу MELD (Model for End–Stage Liver Disease), разработанную с помощью регрессионного анализа в США, в которой степень нарушения функции почек учитывается во время оценки параметров portalной гипертензии [7]. По данным некоторых авторов, чувствительность модели составляет 77 %, специфичность – 79 %, позитивный прогностический уровень – 63 %, негативный – 88 %. Р. Kamath et al. (2001) показали, что при количестве баллов по шкале MELD менее 20 трехмесячная летальность составляет 27 %, а при более 20 – 76 % [9]. По данным А. Flodén (2007), неблагоприятный жизненный прогноз пациентов с ЦП ассоциирован со значением MELD > 18 [7]. Применение шкалы MELD позволило оценивать состояние и прогнозировать летальный исход у больных в терминальной стадии ЦП [1]. Также модель используется у пациентов с циррозом, ожидающих трансплантацию печени [8, 12].

Цель исследования – изучить возможность применения шкалы MELD для определения степени тяжести ЦП и выявить ее диагностические характеристики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин, средний возраст $53,8 \pm 11,7$ г.) с ЦП вирусной и алкогольной этиологии. Диагноз ЦП пациентам исследуемой группы был поставлен на основании анамнестических данных и результатов физикального, инструментального и лабораторного обследований. Исследуемые больные были разделены на три степени тяжести заболевания по шкале Child–Pugh [11]: класс А – компенсированный ЦП ($n = 7$), класс В – субкомпенсированный ($n = 8$) и класс С – декомпенсированный ($n = 15$).

Для исследования биохимических показателей общего билирубина и креатинина использовали автоматический анализатор Architect-4000 (Abbott, США). Показатель международного нормализованного отношения (МНО) определяли на коагулометре АПГ-02 (Россия) с МИЧ-аттестованным протромбином. Индекс MELD рассчитывали по формуле: $MELD = 11,2 \cdot \ln(\text{МНО}) + 9,57 \cdot \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,78 \cdot \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43$. Нижняя граница нормы для каждого показателя – 1, максимальное значение для уровня креатинина – 4; если пациент находится на гемодиализе, то уровень креатинина принимается за 4; $\ln$ – натуральный логарифм [7].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 и встроенного пакета анализа табличного процессора Microsoft Excel

2010. Данные описывались в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Для оценки значимости различий независимых групп применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с вычисление коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для расчета пороговых значений и диагностической эффективности шкалы MELD проводился ROC-анализ и расчет отношения шансов (QR). Диагностическую ценность параметра оценивали по шкале значений площади под ROC-кривой (AUC). Оценка адекватности прогноза осуществлялась по четырехпольной таблице с расчетом показателей чувствительности и специфичности, воспроизводимости и соответствия [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сывороточные концентрации общего билирубина, креатинина и значения МНО у больных с декомпенсированным ЦП (класс С) были достоверно выше, чем при компенсированной стадии (класс А+В) ($p = 0,03$; $p = 0,03$ и $p = 0,03$ соответственно), что свидетельствует о нарастании гепатоцеллюлярной и почечной дисфункции по мере прогрессирования заболевания. Расчетный индекс MELD также достоверно увеличивался с нарастанием степени тяжести ЦП и составил в группе с компенсированным циррозом значения от 6 до 15, с декомпенсированной стадией – от 8 до 26 ($p < 0,001$) (таблица).

Значения биохимических показателей по шкале MELD у больных ЦП в зависимости от степени тяжести, Me (25–75-й процентиль)

Показатель	Класс А + В ($n = 15$), компенсированный	Класс С ($n = 15$), декомпенсированный	p
Билирубин общий, мкмоль/л	37,5 (24,2–49,2)	66 (44,4–115,6)	0,03
Креатинин, мкмоль/л	75,15 (57,6–84)	97 (64–140)	0,03
МНО	1,23 (1,15–1,34)	1,34 (1,2–1,5)	0,03
MELD	10 (8–11)	14 (12–18)	< 0,001

Примечание: p – достоверность различий в классах А + В и С.

В рамках данного исследования были установлены прямые корреляции функционального класса ЦП по шкале Child–Pugh с уровнем общего билирубина ($r = 0,41$; $p < 0,001$), креатинина ($r = 0,36$; $p = 0,01$), значениями МНО ($r = 0,24$; $p = 0,03$) и расчетным индексом MELD ($r = 0,64$; $p = 0,005$).

Оценку диагностической значимости расчетного индекса MELD для определения степени тяжести ЦП и выбор его порогового значения проводили с помощью ROC-кривых. Площадь ROC-кривой индекса MELD для дифференциации компенсированной стадии (A + B) ЦП от декомпенсированной (стадия C) составила: $AUC\ 0,856 \pm 0,06$ (доверительный интервал $0,67–0,95$), $p < 0,001$ (рис. 1).

Индекс Юдена для данного показателя составил 0,58. Оптимальное пороговое значение индекса MELD для дифференциации компенсированной стадии ЦП от декомпенсированной равнялось 11 при чувствительности – 73,3 % и специфичности – 84,6 % (рис. 2).

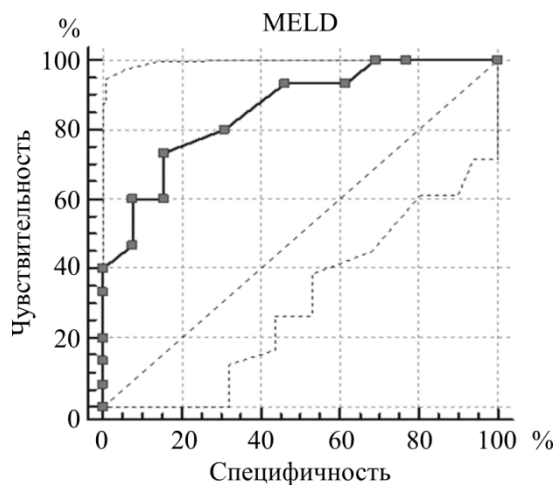


Рис. 1. ROC-кривая индекса MELD для дифференциации стадий ЦП

По данным некоторых авторов, чувствительность модели для прогнозирования выживаемости пациентов с ЦП составила 77 %, специфичность – 79 % [9], а неблагоприятный жизненный прогноз данной категории больных был ассоциирован со значением MELD > 18 [7].

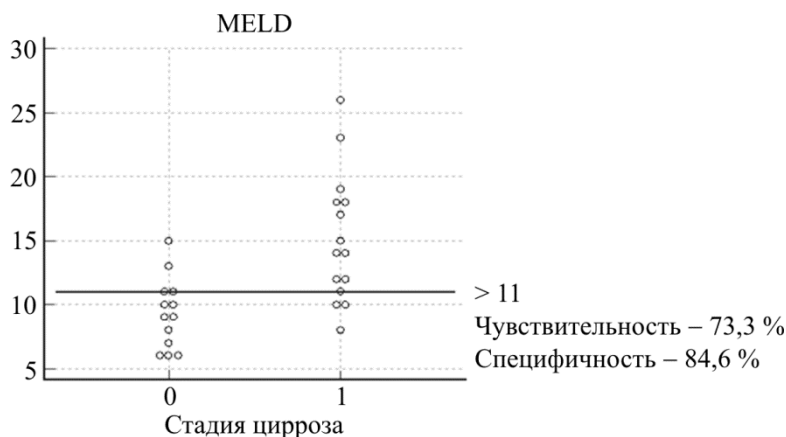


Рис. 2. Пороговое значение индекса MELD для визуальной оценки баланса чувствительности и специфичности при дифференциации компенсированной стадии (0) ЦП от декомпенсированной (1)

Таким образом, индекс MELD позволяет диагностировать утяжеление течения ЦП при пороговом значении 11. Следует также отметить, что данный индекс, на наш взгляд, является более объ-

ективным, так как при его расчете не учитываются весьма изменчивые клинические признаки (степень энцефалопатии, выраженность и рефрактерность асцита), как по шкале Child–Pugh.

Выводы

1. Расчетный индекс MELD с использованием показателей общего билирубина, креатинина и МНО увеличивается по мере прогрессирования ЦП от 5 на стадии компенсации до 26 в декомпенсированной стадии, что позволяет использовать данную шкалу в качестве дополнительного лабораторного маркера для дифференциации степени тяжести ЦП.

2. При значении расчетного индекса MELD менее или равном 11 диагностируют компенсированную стадию ЦП, а при показателе более 11 устанавливают декомпенсированный цирроз.

3. Индекс MELD позволяет дифференцировать степень тяжести ЦП с чувствительностью 73,3 % и специфичностью 84,6 %.

Библиографический список

1. Бессонова Е.Н., Кокина К.Ю. Современные возможности оценки тяжести состояния и прогноза жизни больных циррозом печени в терминальной стадии. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2012; 5: 19–26.
2. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина 1988; 256.
3. Краснов О.А., Павленко В.В., Краснов К.А., Краснов А.О., Пельц В.А., Старцев А.Б., Аминов И.Х., Сохарев А.С., Керопян С.Е. Современные методы оценки функционального резерва печени в резекционной хирургии органа. Медицина и образование в Сибири. 2014; 6, available at: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1603].
4. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одной цепи. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии 2012; 5: 3–12.
5. Лечение осложнений цирроза печени: методические рекомендации для врачей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2009; 1 (19): 78–86.
6. Тайшин Д.О., Солдатова Г.С. Анализ прогностических шкал для оценки исхода цирроза печени. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина 2014; 2 (12): 76–85.
7. Flodén A. Calculation and comparison of the model for end-stage liver disease (MELD) score in patients accepted for liver transplantation in 1999 and 2004. Transplant Proc 2007; 39: 385–386.
8. Huo T.I. The sequential changes of the model for end-stage liver disease score correlate with the severity of liver cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy. J Clin Gastroenterol 2006; 40 (6): 543–50.
9. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001; 33 (2): 464–470.
10. Lucey M.R., Brown K.A., Everson G.T. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. Transplantation 1998; 66 (7): 956–962.
11. Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Danson J.L. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Brit J Surg 1973; 8 (60): 646–648.
12. Rahimi-Dehkordi N., Nourijelyani K, Nasiri-Tousi M., Ghobssi-Ghassemabadi R., Azmoudeh-Ardalan F., Nedjat S. Model for end stage liver disease (MELD) and Child – Turcotte – Pugh (CTP) Scores: Ability to Predict Mortality and Removal from Liver Transplantation Waiting List due to Poor Medical Conditions. Archives of Iranian Medicine 2014; 2 (17): 118–121.

Материал поступил в редакцию 07.10.2017