



«ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ»
«EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY»
Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

Клінічна медицина / Clinical medicine
ЕСФВ 2023, 4(98):59–64.

УДК: 613.24+616.74:616.36-004:621.3.088.6

Застосування клініко-біохімічних інструментів оцінки нутритивного стану для прогнозування перебігу цирозу печінки

Н. О. ПЕНТЮК¹, В. М. МОЦЮК¹, Л. О. ПЕНТЮК¹, Ю. В. ВОВК²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

²Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, Вінниця, Україна

E-mail: pentiuk.na@gmail.com

Резюме. Мальнутриція є частим ускладненням цирозу печінки (ЦП) та асоціюється з поганим прогнозом. Оптимальні інструменти моніторингу нутритивного стану при ЦП не визначені.

Мета: оцінити діагностичну узгодженість і прогностичну цінність індексу ризику мальнутриції (Nutritional Risk Index, NRI) та шкали контролю нутритивного стану (Controlling Nutritional status, CONUT) у хворих на ЦП.

Матеріали та методи. Було включено 161 хворого на ЦП (віком $55,2 \pm 11,6$ років). ЦП класу А мали 23, класу В – 57, класу С – 81 хворий. Протягом періоду спостереження (медіана 489 (інтерквартильний проміжок 293–639) діб) 50 пацієнтів померли від ускладнень ЦП. Нутритивний стан хворих оцінювали за шкалою CONUT та індексом NRI.

Результати. Помірна та важка мальнутриція була виявлена у 95 та 83 % хворих на ЦП класу С згідно з NRI та CONUT, відповідно. Діагностична узгодженість між NRI та CONUT була слабкою ($k = 0,306$, $p < 0,001$). Числова шкала CONUT прогнозувала довгострокову смертність хворих (AUC 0,771, $p < 0,001$) з оптимальною точкою відсікання ≥ 7 балів. NRI мав гіршу прогностичну здатність (AUC 0,673, $p < 0,001$).

Висновок. Шкала контролю нутритивного стану CONUT є прийнятним інструментом діагностики мальнутриції у хворих на ЦП та дає змогу передбачати довгострокову смертність хворих. Індекс ризику мальнутриції NRI має низьку діагностичну узгодженість з CONUT та меншу прогностичну цінність.

Ключові слова: цироз печінки, нутритивний стан, метаболізм, виживання.

The use of clinical and biochemical tools of nutritional status assessment in predicting the course of liver cirrhosis

N. O. PENTIUK¹, V. M. MOTSIUK¹, L. O. PENTIUK¹, YU. V. VOVK²

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²Military Medical Clinical Center of the Central Region, Vinnytsia, Ukraine

E-mail: pentiuk.na@gmail.com

Abstract. Malnutrition is a common complication of liver cirrhosis (LC) and is associated with a poor prognosis. Optimal tools for monitoring the nutritional status in LC have not been determined.

The aim of the work was to evaluate the diagnostic agreement and prognostic value of the Nutritional Risk Index (NRI) and the Controlling Nutritional Status (CONUT) score in LC patients.

Materials and methods. 161 LC patients (mean age 55.2 ± 11.6 years) were included. 23 patients had LC class A, 57 – class B, and 81 – CTP class C. During the follow-up period (median 489 (interquartile range 293–639) days), 50 patients died of LC complications. The nutritional status of patients was assessed according to the CONUT score and the NRI.

The results. Moderate and severe malnutrition was found in 95 and 83 % of class C LC patients according to NRI and CONUT, respectively. Diagnostic agreement between NRI and CONUT was weak ($k = 0.306$, $p < 0.001$). The numerical CONUT score predicted the long-term mortality of patients (AUC 0.771, $p < 0.001$) with an optimal cut-off ≥ 7 points. NRI had a worse predictive ability (AUC 0.673, $p < 0.001$).

Conclusion. The Controlling Nutritional Status (CONUT) score is an acceptable tool for diagnosing malnutrition in LC patients and can predict the long-term mortality of patients. The Nutritional Risk Index (NRI) has low diagnostic agreement with CONUT and lower predictive value.

Key words: liver cirrhosis, nutritional status, metabolism, survival.

Актуальність. Порушення нутритивного стану є типовою ознакою цирозу печінки (ЦП) та асоціюється з підвищеним ризиком декомпенсації захворювання та смерті пацієнтів [1]. Не дивлячись на широкий спектр інструментів оцінки нутритивного стану, таких як клініко-анамнестичні шкали, функціональні тести, візуалізаційні методи оцінки складу тіла, об'єктивна діагностика мальнутриції при ЦП утруднена [2]. Інструменти оцінки, що використовуються в клінічних дослідженнях, в клінічній практиці обмежено застосовуються через складність, низьку відтворюваність, варіабельність оцінки, витрати часу і відсутність валідазації у хворих на ЦП [3]. «Ідеальний» інструмент повинен не лише виявляти мальнутрицію як таку, але і прогнозувати перебіг захворювання та виживання пацієнтів.

Нещодавно ми показали, що шкала сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта (Patient-Generated Subjective Global Assessment, PG-SGA) є надійним інструментом діагностики мальнутриції при ЦП та дає змогу прогнозувати виживання хворих [4]. Однак клінічне застосування PG-SGA вимагає витрат часу, співпраці з пацієнтом та є неможливим за наявності печінкової енцефалопатії. Було засвідчено, що завдяки застосуванню клініко-біохімічних інструментів, таких як індекс ризику мальнутриції (Nutritional Risk Index, NRI) та шкала контролю нутритивного стану (Controlling Nutritional status, CONUT), можна прогнозувати виживання хворих на рак [5, 6]. Діагностична та прогностична цінність NRI та CONUT при ЦП не досліджувалась.

Мета дослідження: оцінити діагностичну узгодженість і прогностичну цінність індексу ризику мальнутриції NRI та шкали контролю нутритивного стану CONUT у хворих на ЦП.

Матеріали та методи. Було включено 161 хворого на ЦП (58 жінок і 103 чоловіків, віком $55,2 \pm 11,6$ років). Усі пацієнти надали письмову згоду на участь. Комітет з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (Протокол № 8 від 17.10.2019) встановив, що дослідження не суперечить біоетичним стандартам Гельсінської Декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і законодавству України. 96 хворих мали ЦП алкогольної, 38 – вірусно-алкогольної, 27 – вірусної етіології. ЦП класу А, за Child-Turcotte-Pugh (СТП), мали 23

хворих, класу В – 57 хворих, класу С – 81 хворий. Середній бал MELD (Model For End-Stage Liver Disease) становив $26,1 \pm 9,9$. Протягом періоду спостереження (медіана 489 (інтерквартильний проміжок 293–639) діб) 50 пацієнтів померли від ускладнень ЦП.

Нутритивний стан хворих оцінювали за шкалою CONUT та індексом NRI. CONUT оцінює рівні альбуміну сироватки крові (> 35 г/л – 0 балів; 30–34 г/л – 2 бали; 25–29 г/л – 4 бали; < 25 г/л – 6 балів), загального холестеролу сироватки крові ($> 4,65$ ммоль/л – 0 балів; 3,62–4,64 ммоль/л – 1 бал; 2,58–3,61 ммоль/л – 2 бали; $< 2,58$ ммоль/л – 3 бали), кількість лімфоцитів у крові (> 1600 в 1 мкл – 0 балів; 1200–1599 в 1 мкл – 1 бал; 800–1199 в 1 мкл – 2 бали; < 800 в 1 мкл – 3 бали) та класифікує пацієнтів на 4 групи: нормальний нутритивний стан (0–1 бал), легка мальнутриція (2–4 бали), помірна мальнутриція (5–8 балів) та важка мальнутриція (≥ 9 балів) [7]. NRI враховує зміну маси тіла, рівень альбуміну в сироватці крові [8] та визначається за формулою: $NRI = (1,519 \times \text{альбумін, г/л}) + 0,417 \times (\text{поточна вага} / \text{звична вага} \times 100)$. Значення $NRI > 100$ відповідає нормальному нутритивному стану, 97,5–100 – легкій мальнутриції, 83,5–97,5 – помірній мальнутриції, $< 83,5$ – важкій мальнутриції.

Статистичну обробку даних проводили в пакеті програм SPSS22 (©SPSS Inc.) та Microsoft Office Profi Plus 2019, Excel v2304. Обчислювали середне значення і стандартне відхилення. Для оцінки групової різниці використовували параметричний t-критерій Стьюдента та непараметричний U-критерій Манна-Вітні. При визначенні зв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена. Для порівняння частоти змін використовували критерій Фішера. Діагностичну узгодженість CONUT, NRI оцінювали за статистикою k Коена. Прогностичне значення CONUT, NRI вивчали в ROC аналізі, оптимальну точку відсікання встановлювали за критерієм Юдена. Результати наведені як $M \pm SD$. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Встановлено, що лише близько 15 % усіх хворих на ЦП мали задовільний нутритивний стан, тоді як більше половини хворих мали помірну або важку мальнутрицію згідно з NRI та CONUT (табл. 1). Збільшення важкості ЦП асоціювалось зі збільшенням частоти і важкості нутритивної недостатності. Переважна більшість пацієнтів з ЦП класу А мали задовільний нутритивний стан або легку мальнутрицію, переважна більшість пацієнтів з ЦП класу С – помірну або важку мальнутрицію.

Таблиця 1

Нутритивний стан хворих на ЦП згідно з індексом ризику мальнутриції NRI та шкали контролю нутритивного стану CONUT

Інструменти оцінки	Хворі на ЦП, n = 161	Клас А, n = 23	Клас В, n = 57	Клас С, n = 81
NRI (динаміка маси тіла, альбумін сироватки крові)				
NRI, $M \pm SD$	$89,9 \pm 10,5$	$99,72 \pm 5,51$	$94,3 \pm 10,3^*$	$84,11 \pm 7,34^{*#}$
Нормальний стан, n (%)	27 (16,8)	10 (43,5)	17 (29,8)	0 (0) ^{##}
Легка мальнутриція, n (%)	17 (10,6)	7 (30,4)	6 (10,5)	4 (4,93) [*]
Помірна мальнутриція, n (%)	73 (44,1)	6 (26,1)	26 (45,6)	41 (50,6) [*]
Важка мальнутриція, n (%)	44 (27,3)	0 (0)	8 (14,3) [*]	36 (44,4) ^{##}
CONUT (альбумін, загальний холестерин сироватки крові, лімфоцити)				
CONUT, $M \pm SD$	$4,99 \pm 2,81$	$2,35 \pm 1,75$	$3,53 \pm 2,32^*$	$6,78 \pm 2,10^{*#}$
Нормальний стан, n (%)	24 (14,9)	10 (43,7)	13 (22,8)	1 (1,23) [#]

Інструменти оцінки	Хворі на ЦП, n = 161	Клас А, n = 23	Клас В, n = 57	Клас С, n = 81
Легка мальнутриція, n (%)	47 (29,2)	10 (43,7)	24 (42,1)	13 (16,0)*#
Помірна мальнутриція, n (%)	75 (46,6)	3 (13,0)	19 (33,3)*	53 (65,4)*#
Важка мальнутриція, n (%)	15 (9,32)	0 (0)	1 (1,75)	14 (17,3)*#

Примітки: * – $p < 0,05$ щодо групи класу А; # – $p < 0,05$ щодо групи класу В.

Частота основних ускладнень ЦП (маніфестної печінкової енцефалопатії, виразного асцити, гепаторенального синдрому, гідротораксу) у пацієнтів з помірною та важкою мальнутрицією була достовірно вищою, ніж у пацієнтів з нормальним нутритивним станом та легкою мальнутрицією (рис.). Інструменти оцінки нутритивного стану NRI та CONUT корелювали зі шкалами важкості ЦП CTP (коефіцієнт кореляції $r = -0,604$ та $0,653$, відповідно, $p < 0,05$) та MELD ($r = -0,573$ та $0,523$, відповідно, $p < 0,05$).

Зв'язок між нутритивною недостатністю та важкістю ЦП був підтверджений і в кількох інших дослідженнях. *Dumont C. et al* (2022) підтвердили, що частота основних ускладнень ЦП у госпіталізованих пацієнтів з мальнутрицією становить 60,7 проти 39,3 % у пацієнтів із задовільним нутритивним станом (Odds Ratio 5,06, $p < 0,001$) [1]. За даними *Li J. et al* (2022), значення $\text{CONUT} \geq 5$ балів асоціюється з вищою частотою печінкової енцефалопатії у пацієнтів після транс'югулярного порто-системного шунтування [9]. *Chapman B. et al* (2022) продемонстрували, що мальнутриція асоціювалась із збільшенням ризику посттрансплантаційних інфекційних ускладнень [10].

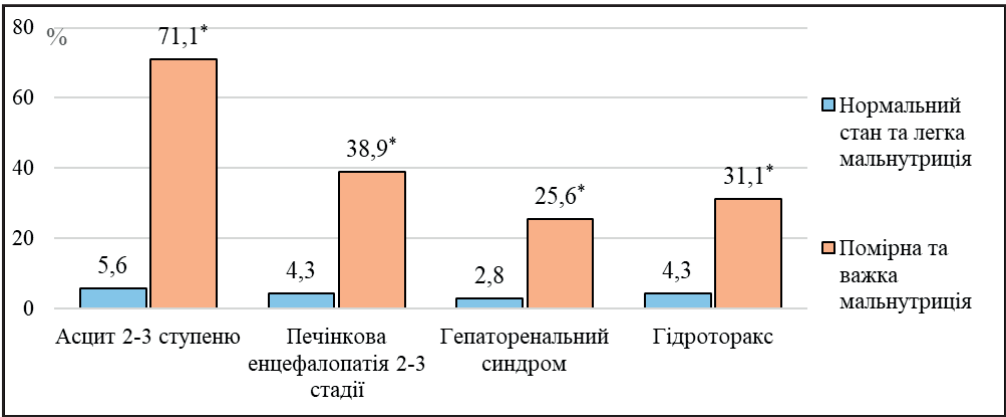


Рис. Частота ускладнень ЦП залежно від нутритивного стану хворих, оціненого за CONUT

Примітка: * – $p < 0,05$.

У нашому дослідженні категоріальна оцінка нутритивного стану за NRI та CONUT тісно корелювала ($r = 0,704$, $p < 0,001$). Водночас було встановлено, що подані інструменти класифікують значну кількість хворих у різні категорії нутритивного стану, а їх діагностична конкордантність є досить низькою (коефіцієнт узгодженості $k = 0,306$, $p < 0,001$). Тому ми мали намір визначити, який з цих інструментів має більшу прогностичну цінність.

У ROC аналізі ми дослідили прогностичне значення NRI і CONUT та порівняли його з прогностичним значенням традиційних інструментів оцінки ЦП шкал CTP та MELD. Як кінцеву точку ми використали пов'язану з цирозом смертність пацієнтів (табл. 2). В обстеженій когорті хворих шка-

ла MELD продемонструвала погану прогностичну цінність у передбаченні фатальних ускладнень ЦП протягом періоду спостереження, шкала СТР – добру цінність. Числова шкала CONUT з високою імовірністю прогнозувала виникнення летального випадку та не поступалась у прогностичній цінності шкалі СТР. Обрана за критерієм Юдена оптимальна точка відсікання CONUT для прогнозування смертності становила ≥ 7 балів. На відміну від CONUT, інструмент NRI продемонстрував погану здатність передбачати летальний випадок у хворих на ЦП.

Таблиця 2

Прогностичне значення традиційних інструментів оцінки важкості ЦП та інструментів оцінки нутритивного стану в передбаченні летального випадку у хворих на ЦП

Інструменти оцінки		AUC	p	95 % CI
Інструменти оцінки важкості ЦП				
СТР	бали від 5 до 15	0,741	0,000	0,661 – 0,821
MELD	значення від 6 до 40	0,645*	0,000	0,601 – 0,768
Інструменти оцінки нутритивного стану				
NRI	значення від 113 до 63,4	0,672	0,000	0,609 – 0,745
NRI	категорії нормального нутритивного стану / легкої / помірної / важкої мальнутриції	0,673	0,000	0,603 – 0,736
CONUT	бали від 0 до 12	0,771	0,000	0,703 – 0,858
CONUT	категорії нормального нутритивного стану / легкої / помірної / важкої мальнутриції	0,721	0,000	0,637 – 0,805

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з AUC для CONUT.

У кількох нещодавніх роботах було засвідчено, що CONUT є простим і відтворюваним методом скринінгу та моніторингу нутритивного стану в амбулаторних пацієнтів загального профілю, старечого віку та хворих відділень невідкладної допомоги [11–13]. Наявність навіть легкої або помірної мальнутриції за CONUT перед резекцією печінки асоціювалась з погіршенням загальної та безрецидивної виживаності хворих на гепатоцелюлярну карциному [14, 15].

Висновок. Шкала контролю нутритивного стану CONUT, що враховує ступінь зниження альбуміну, холестерину сироватки крові та лімфоцитів крові, є прийнятним інструментом діагностики мальнутриції у хворих на ЦП та дає змогу передбачати довгострокову смертність хворих. Індекс ризику мальнутриції NRI, який враховує зміну маси тіла та рівень альбуміну сироватки крові, має низьку діагностичну узгодженість з CONUT і поступається останньому в прогностичній цінності.

ПОСИЛАННЯ

1. Dumont C, Wuestenberghs F, Lanthier N, et al. Malnutrition is highly prevalent in hospitalized cirrhotic patients and associates with a poor outcome. *Acta Gastroenterol Belg.* 2022; 85(2): 311-319.

2. Buchard B, Boirie Y, Cassagnes L, Lamblin G, Coilly A, Abergel A. Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice? *Nutrients.* 2020 Jan 9;12(1):186. doi.org/10.3390/nu12010186.

3. Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, Bueno-Vidales N, Montoro-Huguet M. Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients.* 2022 Jun 9;14(12):2392. doi.org/10.3390/nu14122392.

4. Pentiuk N, Motsiuk V. Evaluation of nutritional status in patients with liver cirrhosis. Validity and prognostic value of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Prz Gastroenterol.* 2023;18(3):327-333. doi.org/10.5114/pg.2022.119964.
5. Li G, He L, Sun H. Nutritional risk index predicts the prognosis of gastric cancer patients with pyloric stenosis who received preoperative parenteral nutrition. *Oncol Lett.* 2023 Jul 31;26(3):401. doi.org/10.3892/ol.2023.13988.
6. Zhao XH, Shen WB, Wang D, Wang HS, Song CY, Deng WZ. Corrigendum: The prognosis value of CONUT and SIS score for recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma patients treated with second-line immunotherapy. *Front Oncol.* 2023 Dec 12;13:1347301. doi.org/10.3389/fonc.2023.1347301.
7. Ignacio de Ulibarri J, González-Madroño A, de Villar NG, González P, González B, Mancha A, Rodríguez F, Fernández G. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp.* 2005 Jan-Feb;20(1):38-45.
8. Buzby GP, Williford WO, Peterson OL, Crosby LO, Page CP, Reinhardt GF, Mullen JL. A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *Am J Clin Nutr.* 1988 Feb;47(2 Suppl):357-65. doi.org/10.1093/ajcn/47.2.357.
9. Li J, Feng D, Pang N, Zhao C, Gao L, Liu S, Li L. Controlling nutritional status score as a new indicator of overt hepatic encephalopathy in cirrhotic patients following transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Nutr.* 2022 Feb;41(2):560-566. doi.org/10.1016/j.clnu.2021.12.036.
10. Chapman B, Goh SK, Parker F, Romero S, Sinclair M, Gow P, Ma R, Angus P, Jones R, Luke J, Muralidharan V, Testro A. Malnutrition and low muscle strength are independent predictors of clinical outcomes and healthcare costs after liver transplant. *Clin Nutr ESPEN.* 2022 Apr;48:210-219. doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.02.013.
11. Salinas M, Flores E, Blasco A, López-Garrigós M, Puche C, Asencio A, Leiva-Salinas C. CONUT: a tool to assess nutritional status. First application in a primary care population. *Diagnosis (Berl).* 2020 Aug 31;8(3):373-376. doi.org/10.1515/dx-2020-0073.
12. Lo Buglio A, Bellanti F, Capurso C, Vendemiale G. Controlling Nutritional Status (CONUT) Score as a Predictive Marker in Hospitalized Frail Elderly Patients. *J Pers Med.* 2023 Jul 10;13(7):1119. doi.org/10.3390/jpm13071119.
13. Mitani A, Iwai T, Shichinohe T, Takeda H, Kumagai S, Nishida M, Sugita J, Teshima T. The Combined Usage of the Global Leadership Initiative on Malnutrition Criteria and Controlling Nutrition Status Score in Acute Care Hospitals. *Ann Nutr Metab.* 2021;77(3):178-184. doi.org/10.1159/000516994.
14. Harimoto N, Yoshizumi T, Inokuchi S, Itoh S, Adachi E, Ikeda Y, Uchiyama H, Utsunomiya T, Kajiya K, Kimura K, Kishihara F, Sugimachi K, Tsujita E, Ninomiya M, Fukuzawa K, Maeda T, Shirabe K, Maehara Y. Prognostic Significance of Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients Undergoing Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Multi-institutional Study. *Ann Surg Oncol.* 2018 Oct;25(11):3316-3323. doi.org/10.1245/s10434-018-6672-6.
15. Lin ZX, Ruan DY, Jia CC, Wang TT, Cheng JT, Huang HQ, Wu XY. Controlling nutritional status (CONUT) score-based nomogram to predict overall survival of patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Clin Transl Oncol.* 2020 Mar;22(3):370-380. doi.org/10.1007/s12094-019-02137-4.

Стаття надійшла до редколегії 11.12.23

Редактор Л.П. Веремієнко
Художник Р.Л. Різник
Комп'ютерна верстка В.З. Слічний

Формат 70×108^{1/16}. Папір офс. Гарн. Century Schoolbook.
Обл.-вид. арк. 0,00. Ум. друк. арк. 0,00. Зам № 00/00

Державне підприємство
«ВСЕУКРАЇНСЬКЕ СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАВНИЦТВО «СВІТ»
79008 Львів, вул. Галицька, 21
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4826 від 31.12.2014
www.svit.gov.ua; e-mail: office@svit.gov.ua; svit_vydav@ukr.net

Друк ТзОВ «Простір-М»
Свідоцтво ДК № 5068 від 22.03.2016 р.
79000, м. Львів, вул. Скорика, 8
Тел.: (032) 261-09-05, e-mail: prostir.druk@gmail.com