

## Новий індекс оцінки важкості коморбідності та його використання у пацієнтів із неалкогольною жирною хворобою печінки, що розвинулася на фоні порушень вуглеводного обміну, та супутнім субклінічним гіпотиреозом

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

**Мета** – розробити та описати новий індекс для оцінки важкості перебігу коморбідних захворювань у пацієнтів із неалкогольною жирною хворобою печінки та супутнім субклінічним гіпотиреозом.

**Матеріали та методи.** Обстежено 226 пацієнтів із НАЖХП та супутніми порушеннями вуглеводного обміну, 60 осіб із субклінічним гіпотиреозом, 30 – з цукровим діабетом другого типу без ознак НАЖХП, 30 пацієнтів із НАЖХП та нормальним вуглеводним обміном, а також 30 практично здорових осіб контрольної групи. Використано новий індекс оцінки коморбідності, що враховує можливу наявність НАЖХП; порушень функціонального стану щитоподібної залози; абдомінального ожиріння; дисліпідемії; анемії; діабетичної мікроангіопатії та нейропатії; захворювань сполучної тканини; обтяжений за гострими кардіо-васкулярними подіями анамнез.

**Результати.** Використання індексу важкості перебігу коморбідних захворювань (Comorbidity severity index – ComSI) у обстеженого контингенту пацієнтів показало, що із збільшенням віку та числа супутніх захворювань зростає не тільки числове значення ComSI, а й кількість осіб із поєданою патологією, у яких клінічний перебіг захворювання, оцінений за допомогою даного індексу, є важким. Натомість, у осіб без супутніх захворювань (групи 6, 7, 8) відмічалися значення ComSI, що свідчили про легкий або середньо-важкий перебіг.

**Висновки.** Індекс ComSI можна використовувати для оцінки важкості перебігу коморбідної патології у пацієнтів із НАЖХП та супутніми ЦД-2 або предіабетом.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, індекс важкості перебігу коморбідних захворювань, оцінка коморбідності, супутній субклінічний гіпотиреоз.

### Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – найбільш часте захворювання печінки [10]. Її поширеність у загальній популяції варіює від 6,3% до 51% і залежить від як від етнічної різниці, так і від методу оцінки накопичення жиру в печінці [2, 8, 9]. Серед хворих на порушення вуглеводного обміну (цукровий діабет другого типу – ЦД-2; предіабет – ПД) поширеність НАЖХП більше ніж 75% [3]. НАЖХП як печінковий дебют метаболічного синдрому (МС) пов'язана із інсулінорезистентністю та асоціюється із частим поєднанням із серцево-судинними захворюваннями, хронічними хворобами нирок, ЦД-2, ожирінням, МС [3]. Ось чому НАЖХП є типовим прикладом коморбідності.

Коморбідність – це одночасна наявність у хворого декількох різноманітних за характером і перебігом захворювань [4]. Коморбідність вважається однією із важливих проблем сучасної медицини, оскільки поєднання хвороб, які конкурують за своєю діагностичною і прогностичною значущістю, потребує призначення багатьох (часто й несумісних) препаратів, призводячи до поліпрагмазії та, із-за можливості виникнення взаємодій між ліками, часто змінює відповідь на терапію, знижуючи результати лікування [4].

Для стандартизації наукових досліджень поєднаних захворювань запропоновано використання індексів коморбідності. В літературних даних знайдено 12 методів

оцінки коморбідності [4–6], кожен з яких має свої переваги та недоліки. Найпопулярнішими із них є система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), індекс Kaplan–Feinstein, індекс Чарлсона (Charlson Comorbidity Index – CCI), індекс поліморбідності (Multimorbidity Index – MMI). Проте немає ідеального індексу, яким можна «виміряти» коморбідність. База Medline (англомовний сегмент) не містить відомостей щодо використання індексів коморбідності для визначення важкості стану хворих на НАЖХП. Індекс Kaplan-Feinstein, який створений для оцінки впливу супутніх хвороб для пацієнтів із ЦД-2, також не враховує можливої наявності НАЖХП, що часто поєднується із ЦД-2. Також залишаються неврахованими можливі супутні розлади роботи щитоподібної залози, гіперглікемія, дисліпідемія, анемія, гіперурикемія, які погіршують загальний стан хворого та зменшують ефективність лікування основного захворювання.

Широке розповсюдження НАЖХП та часте поєднання її із гіпотиреозом, в тому числі і субклінічним [7], а також відсутність індексів коморбідності, які б враховували наявність даних хвороб, зумовлюють необхідність розробки нового інструменту для оцінки стану здоров'я таких пацієнтів.

**Метою** дослідження є розробка нової методики оцінки коморбідності для пацієнтів, що страждають на НАЖХП, шляхом удосконалення шкали Kaplan-Feinstein, адаптувавши її до більшої кількості можливих коморбідних станів.

## Матеріали та методи

Робота є частиною дисертаційного дослідження на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук на тему «Неалкогольна жирова хвороба печінки: клініко-патогенетичні, діагностичні та терапевтичні аспекти, поєднання із субклінічним гіпотиреозом». Дослідження виконувалося із дотриманням норм біоетики, згідно вимог Гельсінської Декларації. Кожен із учасників дослідження підписував інформовану згоду, затверджену комісією з біоетики факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки УжНУ.

Обстежено 226 пацієнтів із НАЖХП та порушенням вуглеводного обміну (ЦД-2, ПД). Діагнози ЦД-2 або ПД базувалися на критеріях American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AACE/ACE) (2015 р.) [2]. Ознаками предіабету вважалися: підвищення рівня глюкози натще до 5,6–6,9 ммоль/л; порушення толерантності до глюкози: рівень глюкози через 2 години після їди (або випадковий рівень) 7,8–11,0 ммоль/л; глікозильований гемоглобін (HbA1C) 5,7–6,4%. Діагноз НАЖХП базувався на клінічних рекомендаціях European Association for the Study of the liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) [9]. Діагностика НАЖХП ґрунтувалася на результатах ультразвукового та лабораторного обстеження, передбачала виключення алкогольної та вірусної природи ураження печінки, включала повне клінічне обстеження, оцінку анамнезу та антропометричних показників. Оцінка функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) проводилася за вмістом тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4) та вільного трийодтироніну (Т3) в крові, що визначалися за допомогою імунохемилюмінесцентного методу з використанням автоматичної лабораторної системи Roche Hitachi Cobas e411 (Швейцарія, Японія). У дослідженні використана наступна інтерпретація рівня ТТГ в крові: значення ТТГ від 0,4 до 4,0 МО/л вказувало на нормальну функціональну здатність щитоподібної залози (еутиреоз), рівень ТТГ більше 4 МО/л – на знижену її функцію (гіпотиреоз), а менше 0,4 МО/л – на підвищену (гіпертиреоз), причому підвищення ТТГ в межах 4,0–10,0 інтерпретувалося як субклінічний, а більше 10 МО/л – як клінічно виражений (маніфестний) гіпотиреоз.

Враховуючи функціональний стан щитоподібної залози, всі пацієнти з НАЖХП були поділені на кілька клінічних груп. Перша група включала 32 пацієнти з НАЖХП, ЦД-2 та супутнім субклінічним гіпотиреозом, друга – 40 хворих на НАЖХП на фоні предіабету із супутнім субклінічним гіпотиреозом. 73 пацієнти із НАЖХП, ЦД-2 та нормальним станом ЩЗ склали третю; а 55 хворих із НАЖХП на фоні предіабету, що мали еутиреоз, – четверту групу. П'ята клінічна група складалася із 26 пацієнтів із НАЖХП на фоні ЦД-2 або предіабету, що мали маніфестний гіпотиреоз. Шоста клінічна група була сформована із 60 осіб, що мали

субклінічний гіпотиреоз, сьома – із 30 хворих на ЦД-2 без НАЖХП, а восьма – із 30 пацієнтів, що страждали на НАЖХП без ЦД-2, ПД та з нормальною функцією щитоподібної залози. Контрольна група складалася із 30 практично здорових осіб (без НАЖХП, ЦД-2, ПД) з еутиреозом, без статично значимої міжгрупової різниці за віком та статтю.

Кожному із обстежених пацієнтів розраховувався індекс Kaplan–Feinstein [6] та новий індекс важкості перебігу коморбідних захворювань (Comorbidity Severity Index – ComSI) [1]. Для розрахунку ComSI використовувалася шкала Kaplan–Feinstein, доповнена такими патологічними станами: НАЖХП; порушення функціонального стану щитоподібної залози (гіпотиреоз, в тому числі і субклінічний; гіпертиреоз); абдомінальне ожиріння (окружність талії більше 80 см у жінок та більше 94 см у чоловіків і/або індекс маси тіла більше 30); дисліпідемія; анемія; діабетична мікроангіопатія (ретинопатія, нефропатія); діабетична нейропатія; наявність в анамнезі гострого порушення мозкового кровообігу і/або гострого інфаркту міокарда, тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА); алергічні захворювання; захворювання сполучної тканини (системні захворювання).

*Методика розрахунку ComSI* [1]. Для розрахунку індексу вираженість всіх захворювань та патологічних станів, що є у хворого, оцінюють у балах: «0» – відсутність хвороби, «1» – хвороба на доклінічній стадії, субклінічний стан або легкий перебіг, «2» – захворювання середньої важкості, компенсоване або субкомпенсоване прийомом медикаментів, «3» – важка хвороба в стадії суб- або декомпенсації незважаючи на призначення медикаментів згідно діючих протоколів. Після цього підраховують суму балів та оцінюють важкість перебігу коморбідної патології. До 10 балів вказує на легкий перебіг коморбідних захворювань; 11–20 балів свідчить про клінічний перебіг середньої важкості; 21–35 балів вказує на важкий клінічний перебіг коморбідних захворювань; більше 36 балів – вкрай важкий перебіг. Залежно від суми балів, розробляють подальшу тактику ведення пацієнта. Для пацієнтів із значенням індексу від 0 до 10 рекомендовано модифікацію способу життя (відмова від алкоголю та куріння, дозовані фізичні навантаження, корекція харчового раціону) та контроль рівня глікемії. При клінічному перебігу середньої важкості (індекс від 11 до 20) необхідною є медикаментозна терапія тих супутніх захворювань, яким дано 2 або 3 бали (домінуюча патологія). При значенні індексу коморбідності більше 21, що відповідає важкому або вкрай важкому (більше 36) клінічному перебігу, слід переглянути всі медикаментозні призначення для того, щоб уникнути поліпрагмазії, взаємодії між ліками та ймовірного розвитку побічних ефектів. Корекцію лікування слід проводити із врахуванням кардіо-васкулярного ризику, по можливості зменшуючи його рівень.

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено за допомогою пакету програм Statistica 10.0 після формування бази даних в електронних таблицях Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

Вік пацієнтів, включених у дослідження, коливався від 35 до 73 (57,8±4,1) років. Із зростанням віку збільшувалася кількість коморбідних захворювань та погіршувався загальний стан. Як приклад застосування індексу ComSI слід навести його розрахунок для хворого В., 46 років. Із перерахованих захворювань у пацієнта наявні: артеріальна гіпертензія (2 бали), хвороби серця і судин (2 бали), захворювання центральної та периферичної нервової системи (1 бал), захворювання дихальної системи (1 бал), нирок (2 бали), шлунково-кишкового тракту (2 бали), НАЖХП (2 бали), абдомінальне ожиріння (3 бали), дисліпідемія (2 бали),

анемія (1 бал), субклінічний гіпотиреоз (1 бал) та загострення хронічних гаймориту та тонзиліту (відмічено як 2 бали у рубриці «різне»). Сумарне значення індексу – 21 бал. Це вказувало на важкий клінічний перебіг коморбідної патології та потребу перегляду тактики лікування хворого: основну увагу приділено лікуванню абдомінального ожиріння, надані рекомендації щодо усунення модифікованих факторів кардіо-васкулярного ризику, призначено медикаментозне лікування із урахуванням можливих міжмедикаментозних взаємодій та ризику побічних ефектів.

Важкість клінічного перебігу коморбідних захворювань (за індексом ComSI) у обстежених хворих проілюстрована у таблиці.

Таблиця

Важкість клінічного перебігу коморбідної патології (за індексом ComSI) у різних групах обстежених осіб

Група обстежених осіб	n	Середнє значення ComSI	Легкий перебіг (ComSI≤10) абс. (%)	Перебіг середньої важкості (ComSI 11–20) абс. (%)	Важкий перебіг (ComSI 21–35) абс. (%)	Вкрай важкий перебіг (ComSI≥36) абс. (%)
Група 1	32	27,7±3,1	1 (3,125%)	11 (34,375%)	18 (56,25%)	2 (6,25%)
Група 2	40	21,4±2,8	6 (15%)	19 (47,5%)	14 (35%)	1 (2,5%)
Група 3	73	21,8±2,1	7 (9,59%)	34 (46,58%)	30 (41,1%)	2 (2,74%)
Група 4	55	17,5±2,6	8 (14,5%)	40 (72,7%)	7 (12,7%)	0
Група 5	26	23,5±3,1	0	12 (46,15%)	12 (46,15%)	2 (7,7%)
Група 6	60	5,2±1,3	55 (91,7%)	5 (8,3%)	0	0
Група 7	30	14,3±2,7	11 (36,7%)	18 (60%)	1 (3,3%)	0
Група 8	30	9,7±1,3	23 (76,7%)	7 (23,3%)	0	0
Контрольна група	30	2,3±0,2	30 (100%)	0	0	0
Всього	376					

Як видно із табл. 1, із збільшенням числа коморбідних захворювань зростає не тільки числове значення ComSI, а й кількість осіб із поєднаною патологією, у яких клінічний перебіг захворювання є важким. Натомість, у групах 6, 7, 8, де не було поєднання досліджуваних хвороб, відмічалися значення ComSI, що свідчили про легкий або середньо-важкий перебіг.

Цьому ж хворому В., 46 років, проведено розрахунок інших індексів коморбідності. Його індекс CIRS дорівнював 17 і вказував на коморбідність середньої важкості. Розрахунок індексу Kaplan–Feinstein дав 14 балів, вказавши на «легкий» стан пацієнта. Супутній гіпотиреоз, ожиріння II ступеню та дисліпідемія, що є серйозними патологічними станами в умовах субкомпенсованого ЦД-2 середнього ступеня важкості та неалкогольного стеатогепатозу, при визначенні індексу Kaplan–Feinstein в сумі дали лише 1 бал (як «різне»), тому загальний стан хворого оцінився як «легкий» із значенням індексу 14. В той же час, Charlson Index у нього склав 5 балів, що відповідало важкій коморбідності і свідчило про 21% 10-річного виживання таких пацієнтів.

Наведений приклад оцінки важкості стану за допомогою розрахунку різних індексів коморбідності показав суперечливі дані. Проаналізувавши коморбідний статус хворого В., 46 років, за допомогою найбільш вивчених міжнародних шкал оцінки коморбідності, отримуємо принципово різні результати. Їх неоднозначність утруднює об'єктивну оцінку важкості стану хворого та ускладнює призначення раціональної фармакотерапії. Новий, запропонований нами, індекс оцінки коморбідності не тільки оцінює важкість стану, а й може використовуватися для визначення подальшої тактики ведення пацієнтів. Перевагами індексу ComSI є те, що він може використовуватися для осіб із ЦД, оскільки враховує можливу наявність його хронічних ускладнень (мікроангіопатії, нейропатії), НАЖХП, гіпофункції щитоподібної залози (в тому числі на доклінічній стадії – субклінічний гіпотиреоз), анемії (тканинна гіпоксія погіршує стан пацієнта), дисліпідемії (є фактором кардіо-васкулярного ризику), а також дає можливість лікарю переглянути тактику лікування коморбідного хворого із врахуванням виявлених чинників для подальшої якісної і своєчасної терапії всіх захворювань та оптимальної профілактики їх ускладнень.

**Висновки**

Враховуючи поширеність НАЖХП у пацієнтів із цукровим діабетом, серйозність ускладнень та високий кардіо-васкулярний ризик коморбідних пацієнтів, беручи до уваги недоліки існуючих способів оцінки важкості перебігу захворювань та переваги способу, що пропонується, доцільним є впровадження у практичну діяльність нового індексу коморбідності, який є єдиним та унікальним для такого контингенту пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень**

Враховуючи актуальність запропонованої методики, необхідним видається її впровадження для запропонованого контингенту пацієнтів. Проте, з огляду на новизну способу, потрібно проводити дослідження можливого розширення області його застосування для оцінки іншої коморбідної патології. Крім того, запропонований спосіб може використовуватися як один із можливих методів «стандартизації» клінічних досліджень з участю коморбідних пацієнтів.

**Література**

1. *Свідоцтво на авторське право (заявка № АПС/6712-18 від 27.09.2018) авторів Фейса С.В., Чопей І.В. Методичні рекомендації «Розрахунок індексу важкості перебігу коморбідних захворювань (індекс ВПКЗ)».*
2. *American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology. Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2015 // Endocr pract. – 2015. – № 21.*
3. *Ballestri S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis / S. Ballestri // J Gastroenterol Hepatol. – 2016. – № 31 (5). – p. 936–944. doi: 10.1111/jgh.13264.*
4. *Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine / D. Campbell-Scherer // Evid Based Med. – 2010. – № 15. – p. 165-166.*
5. *Fawad Aslam Tools for the assessment of comorbidity burden in rheumatoid arthritis / Fawad Aslam, Nasim Ahmed Khan // Front Med (Lausanne). – 2018. – №5. – p. 39. doi: 10.3389/fmed.2018.00039.*
6. *Kaplan M.H. A critique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus / M.H. Kaplan, A.R. Feinstein // Diabetes. – 1973. – № 22 (3). – p. 160–174.*
7. *Kassem A. Association and impact of non-alcoholic fatty liver disease on thyroid function / A. Kassem, F. Khalil, M. Ramadan et al. // Int. J Curr Res Med Sci. – 2017. – № 3 (7). – p. 94-107. DOI: <http://dx.doi.org/10.22192/ijcrms.2017.03.07.016>.*
8. *Nascimbeni F. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines / F. Nascimbeni, R. Pais, S. Bellentani et al. // J Hepatol. – 2013. – № 59. – p. 859-871.*
9. *Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical recommendations of EASL-EASD-EASO // J Hepatol. – 2016. – № 64. – p. 1388-1402.*
10. *Vernon G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z.M. Younossi // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – № 34. – p. 274-285. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.*

Дата надходження рукопису до редакції: 12.02.2019 р.

**Новый индекс оценки тяжести коморбидности и его использование у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне нарушений углеводного обмена с сопутствующим субклиническим гипотиреозом**

*С.В. Фейса*

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»,  
г. Ужгород

**Цель** – разработать и описать новый индекс для оценки тяжести течения коморбидных заболеваний у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сопутствующим субклиническим гипотиреозом.

**Материалы и методы.** Обследовано 226 пациентов с НАЖБП и сопутствующими нарушениями углеводного обмена, 60 больных субклиническим гипотиреозом, 30 – сахарным диабетом второго типа без признаков НАЖБП, 30 пациентов с НАЖБП и нормальным углеводным обменом, а также 30 практически здоровых лиц контрольной группы. Использован новый индекс оценки коморбидности, учитывающий возможное наличие у больных НАЖБП; нарушений функционального состояния щитовидной железы; абдоминального ожирения; дислипидемии; анемии; диабетической микроангиопатии и нейропатии; заболеваний соединительной ткани; острые кардио-васкулярные события в анамнезе.

**Результаты.** Использование индекса тяжести течения коморбидных заболеваний (Comorbidity severity index – ComSI) в обследованного контингента пациентов показало, что с увеличением возраста и числа сопутствующих заболеваний возрастает не только числовое значение ComSI, но и количество лиц с сочетанной патологией, в которых клиническое течение заболевания, оцененный с помощью данного индекса, оценивалось как тяжелое. У лиц без сопутствующих заболеваний (группы 6, 7, 8) значения ComSI свидетельствовали о легком или средне-тяжелом течении.

**Выводы.** Индекс ComSI можно использовать для оценки тяжести течения коморбидной патологии у пациентов с НАЖБП и сопутствующими СД-2 или предиабетом.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, индекс тяжести течения коморбидных заболеваний, оценка коморбидности, сопутствующий субклинический гипотиреоз.

**A new index for assessment the severity of comorbidity and its using in patients with non-alcoholic fatty liver disease at the background of carbohydrate metabolism disorders and concomitant subclinical hypothyroidism**

*S.V. Feysa*

Uzhhorod National University, Uzhhorod

**The aim** – to develop and describe a new index for comorbidity severity assessment in patients with nonalcoholic fatty liver disease and concomitant subclinical hypothyroidism.

**Materials and methods.** 226 patients with NAFLD and associated carbohydrate metabolism disorders were examined. Also 60 persons with subclinical hypothyroidism, 30 patients with type 2 diabetes mellitus (without signs of NAFLD) and 30 NAFLD patients (with normal carbohydrate metabolism) were examined. 30 healthy persons were formed the control group. A new index of comorbidity has been used. Calculation of comorbidity severity index (ComSI) includes the possible presence of NAFLD, thyroid disorders, abdominal obesity, dyslipidemia, anemia, chronic complications of T2-DM, aggravated anamnesis.

**Results.** The using of Comorbidity severity index (ComSI) in the examined patients showed that increasing of patients' age was associated with increasing of concomitant diseases number and with deteriorating of the patients' general condition, which is reflected in an increasing of the ComSI value. The increasing of concomitant diseases number associated not only with the higher ComSI, but also with the number of persons with a severe comorbidity according the ComSI value. Instead, persons without comorbidity (groups 6, 7, 8) were marked as the patients with mild or moderate disease according the ComSI.

**Conclusions.** The ComSI index can be used to evaluate the severity of comorbidity in patients with NAFLD and concomitant T2-DM or pre-diabetes.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, index of the severity of comorbid diseases, comorbidity assessment, concomitant subclinical hypothyroidism.

**Відомості про автора**

**Фейса Сніжана Василівна** – к.мед.н., доц., доцент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; площа Народна, 3, Ужгород, 88000, Україна.