

---

---

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

---

---

## ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Л.В. Мороз, Мусаєв Ельтун Енгібар Огли, Н.В. Заічко.,  
О.С. Андросова, О.А. Гайдук

Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

В статті представлені результати обстеження 43 хворих з хронічним гепатитом С на 5-гідроксихолекальцеферол (25-ОН віт. D<sub>3</sub>), вітамін D. Показано, що у хворих на гепатит С спостерігається дефіцит 25-ОН віт. D<sub>3</sub>, вітаміну D загально-го. Рівень 25-ОН віт. D<sub>3</sub> може розглядатися в якості предиктора стійкої вірусологічної відповіді на противірусну терапію.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, вітамін D, стійка вірусологічна відповідь.

## ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Л.В. Мороз, Мусаев Ельтун Энгигбар Огли, Н.В. Заичко.,  
О.С. Андросова, О.А. Гайдук

Национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, г. Винница,  
Украина

В статье представлены результаты обследования 43 больных с хроническим гепатитом С на 5-гидроксихолекальцеферол (25-ОН вит. D<sub>3</sub>), витамин D общий, общий и ионизированный кальций и фосфор. Показано, что у больных гепатитом С наблюдается дефицит 25-ОН вит. D<sub>3</sub>, витамина D общего.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, витамин D, устойчивый вирусологический ответ.

## INFLUENCE OF VITAMIN D ON THE RESULTS OF CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT

L.V. Moroz, Musaev Elton Engibar Ogly, N.V. Zaichko, O.S. Androsova, O.A. Haiduk

National medical university named after M.I. Pyrohov, Vinnytsya, Ukraine

The article presents examination results of 43 patients with chronic hepatitis C for 25-hydroxycholecalciferol (25-OH vitamin D<sub>3</sub>) and total vitamin D. It has been shown

that deficiency of 25-OH vitamin D<sub>3</sub> and total vitamin D. The level of 25-OH vitamin D<sub>3</sub> can be regarded as a predictor of stability of virological response to antiviral therapy.

**Key words:** chronic hepatitis C, vitamin D, stable virological response.

**Актуальність.** За оцінками ВО-ОЗ 3% населення планети інфіковані вірусом гепатиту С, що становить більше ніж 1,2 млн. осіб. У той же час українські експерти стверджують, що фактичні показники захворюваності істотно вищі офіційних, в деяких соціальних групах досягають 40-60% [3, 6]. Більше ніж 170 млн. людей є його хронічними носіями, в індустріальних країнах цей вірус є в 70% випадків причиною розвитку хронічного гепатиту, в 40% випадків термінальних стадій цирозу, гепатоцелюлярної карциноми – в 60% випадків; трансплантація печінки в 30% випадків обумовлена хронічними захворюваннями печінки, пов'язаними з HCV-інфекцією. Епідемія гепатиту С стає все більш актуальною для нашої країни. За оціночними даними експертів, Україна посідає 1-ше місце в Європі за поширеністю цього захворювання [1,2,4,5,7].

Відомо, що рівень і характер інфекційного процесу залежить як від особливостей антигенів вірусу, так і від взаємодії всіх захисних механізмів макроорганізму [4].

За останні 25 років у лікуванні хронічного гепатиту С досягнуто значних успіхів. Нагадаємо, що з 2000 р. протягом декількох років «золотим стандартом» була комбінована терапія двома препаратами – пегельованим інтерфероном та рибавірином

[8,9,10]. Таке лікування дозволяло досягти стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у хворих на ХГС з генотипом 1 близько у 50% випадків, а з генотипами 2 і 3 – у 80% [1,22]. Разом з тим, у цивілізованому світі вже практично відмовились від такої схеми лікування, перейшовши на застосування препаратів нового покоління, а саме, препаратів прямої противірусної дії (ППД), які дали змогу суттєво підвищити ефективність ПВТ у хворих на ХГС [8,13,14].

Важливим питанням в лікуванні пацієнтів з ХГС є припинення прогресування фіброзу печінки, що є наслідком різних механізмів ушкодження тканини, викликаних вірусною інфекцією, з кінцевим розвитком цирозу та його ускладнень [2]. У цьому комплексі взаємодії між печінковими та метаболічними факторами, зростає частка досліджень, що підтверджують роль вітаміну D в важкості захворювання серед пацієнтів з хронічним гепатитом С.

Додавання вітаміну D до препаратів, які зазвичай застосовуються для лікування вірусного гепатиту С (peginterferon + Ribavirin), призводить до збільшення шансу на одужання з 48% до 96% [21, 22]. Вітамін D допомагає підтримувати дієздатність імунної системи, є свідчення про його роль в запальних і метаболічних захворюваннях печінки, в то-

му числі при інфікуванні вірусом гепатиту С [23]. Проте, зв'язок між метаболізмом вітаміну D і хронічним гепатитом залишається невідомою, і тому знаходиться в центрі уваги нашого дослідження.

Численні дослідження у багатьох напрямках довели провідну роль вітаміну D серед хворих з ХГС, пухлинними та кардіометаболічними розладами та спонукали до подальшого проведення генетичних, клінічних та експериментальних досліджень з вивченням метаболізму та ролі вітаміну D [7,16,17]. Так, деякі дослідження встановили, що рівень вітаміну D в сироватці крові можна буде використовувати в якості додаткового прогностичного маркера СВВ при проведенні стандартної терапії вірусного гепатиту С. Так, рядом вчених доведено, що низький рівень 25-ОН вітамін D<sub>3</sub> (25-гідроксивітамін D<sub>3</sub>) асоціювався з низьким ступенем відповіді на противірусну терапію у таких пацієнтів [18, 20, 24]. В деяких дослідженнях взаємозв'язків між цими показниками встановлено не було.

Саме тому, метою нашого дослідження було вивчення показників 5-гідроксихолекальцеферолу (25-ОН віт. D<sub>3</sub>), вітаміну D загального, загального та іонізованого кальцію та фосфору у хворих на ХГС.

**Матеріали та методи дослідження.** Під спостереженням знаходилось 43 хворих на ХГС. Серед обстежених чоловіків було 26 (60,47%), жінок 17 (39,53 %), середній вік пацієнтів склав 43,72±1,64 років. Всі хворі знаходи-

лись на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в Вінницькому міському гепатологічному центрі протягом 2015-2016 рр.

Діагноз був підтверджений виявленням в сироватці крові хворих анти-HCV та HCV RNA на аналізаторах та тест-системах: Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія), Vitrotest (СНД), ампліфікаторі RotorGene («Corbett Research», Австралія), ТС-АмпліСенс (Росія). Всі обстежені були інфіковані 1 генотипом вірусу. Більшість пацієнтів мала низьке вірусне навантаження (74,42% - менше 800 000 UI/ml). Всім хворим перед початком ПВТ було визначено інтерлейкін 28В. Всі пацієнти отримували комбіновану ПВТ. Противірусна терапія проводилась за схемою – пегельований інтерферон в комбінації з рибавирином протягом 48 тижнів. Основною метою проведення лікування ХГС було досягнення СВВ, тобто збереження не визначального рівня РНК ВГС при дослідженні методом ПЛР через 24 тижні після завершення повного курсу ПВТ.

Всім хворим було визначено рівні 25-гідроксихолекальцеферолу (25-ОН віт. D<sub>3</sub>), вітаміну D загального, загального та іонізованого кальцію та фосфору. Рівень 25-гідроксихолекальцеферолу (25-ОН віт. D<sub>3</sub>) визначався методом хемілюмінесцентного магнетичного імуноаналізу на тест-системах АВВОТ Diagnostics (США). Вітамін D загальний визначався методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем EUROIMMUN (Німеччина). Рівні загального та іонізованого кальцію та фосфору ви-

значалися на тест-системах Roche Diagnostics (Швейцарія). Також в комплекс обстеження хворих входило визначення рівнів АЛТ, АСТ, загального білірубину.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, серед яких було 16 чоловіків (53,3%) та 14 жінок (46,7%), середній вік складав  $35,8 \pm 1,9$  років.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою «STATISTICA 5,5» з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Останній належить ЦНІТ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA).

#### Результати дослідження

Серед пацієнтів з ХГС переважали чоловіки (61%), яких було в 1,6 рази більше ніж жінок (39%). Більшість

хворих (43,9%) знаходилась у віковому діапазоні від 40 до 49 років. Найменша кількість хворих припадала на вік молодше 19 років, що становило 2,4% (рис. 1).

Серед пацієнтів з ХГС перед початком ПВТ переважали особи з низьким рівнем вірусного навантаження, що становили 73,2 % (рис. 2).

Аналізуючи показники цитолітичного синдрому, встановлено що активність АЛТ та АСТ в 1,6 і 1,7 разів відповідно перевищували референтні норми.

Середні показники АЛТ становили  $1,08 \pm 0,13$  ммоль/год/л, а АСТ –  $0,71 \pm 0,07$  ммоль/год/л.

При порівнянні показників 25-ОН віт. D<sub>3</sub>, вітаміну D загального, загального та іонізованого кальцію, фосфору у хворих на ХГС та здорових осіб, достовірна різниця виявлена тільки

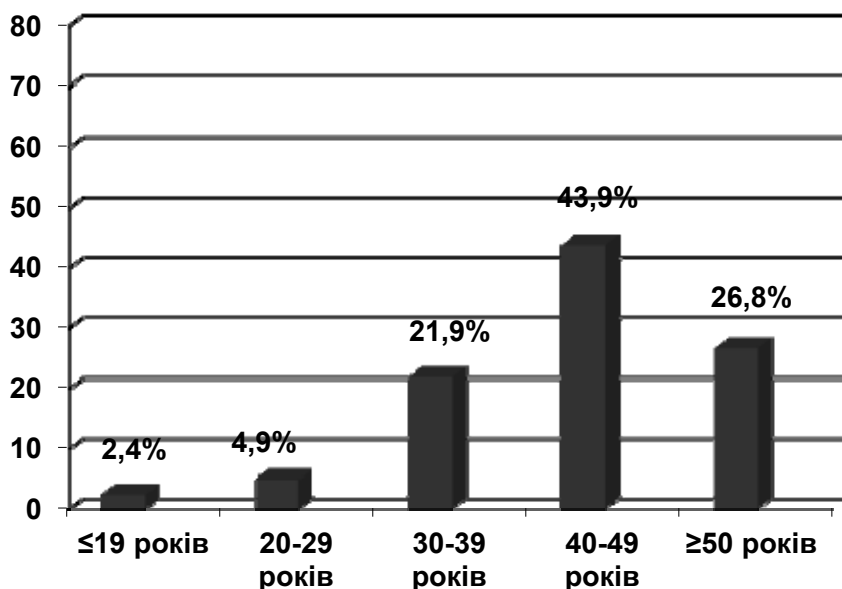


Рисунок 1. Розподіл хворих на ХГС за віком (n=41)

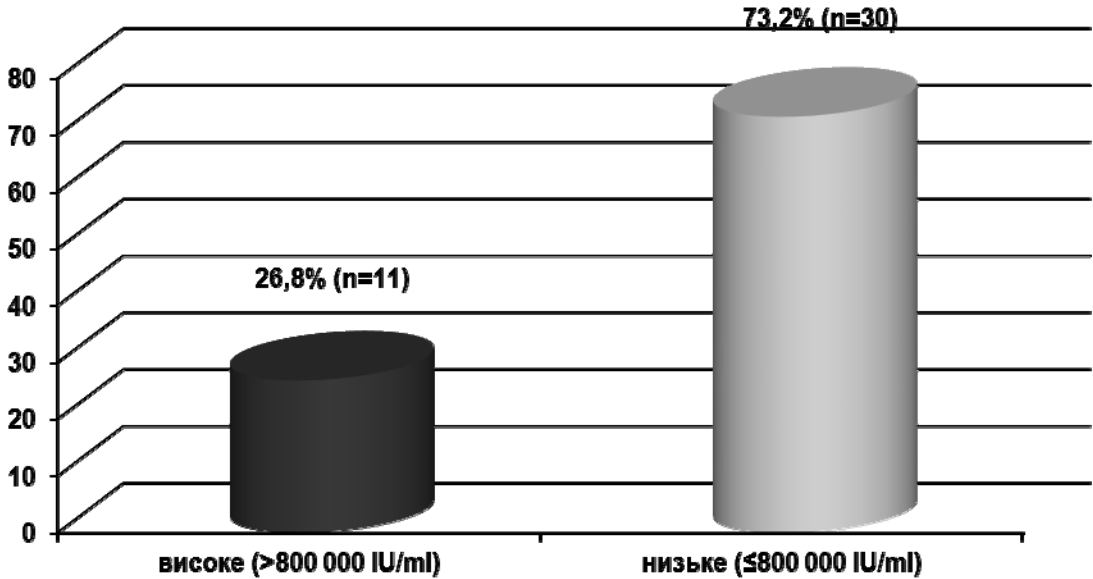


Рис. 2. Розподіл хворих на ХГС за рівнем вірусного навантаження

між показниками 25-ОН віт. D<sub>3</sub> та вітаміну D загального. Так, рівень вітаміну D був в 1,3 рази вищий у здорових осіб в порівнянні з хворими на ХГС, а рівень 25-ОН віт. D<sub>3</sub> в 1,9 рази відповідно (табл. 1).

При аналізі показників 25-ОН віт. D<sub>3</sub> у хворих на ХГС встановлено, що у переважної більшості пацієнтів був дефіцит 25-ОН віт. D<sub>3</sub>, а саме у 85,4% осіб. Тоді як нормальний рівень 25-ОН віт. D<sub>3</sub> спостерігав-

ся тільки у 6 хворих, що становило 14,6% (рис. 3).

Щодо поліморфізму інтерлейкіну 28В, як одного з предикторів СВВ у хворих на ХГС, було встановлено, що генотип СТ визначався у переважної більшості осіб, що становило 65,9% (27 чоловік), СС – у 19,5% (8 осіб). Найменша кількість хворих мали ТТ генотип, а саме 14,6% (6 осіб).

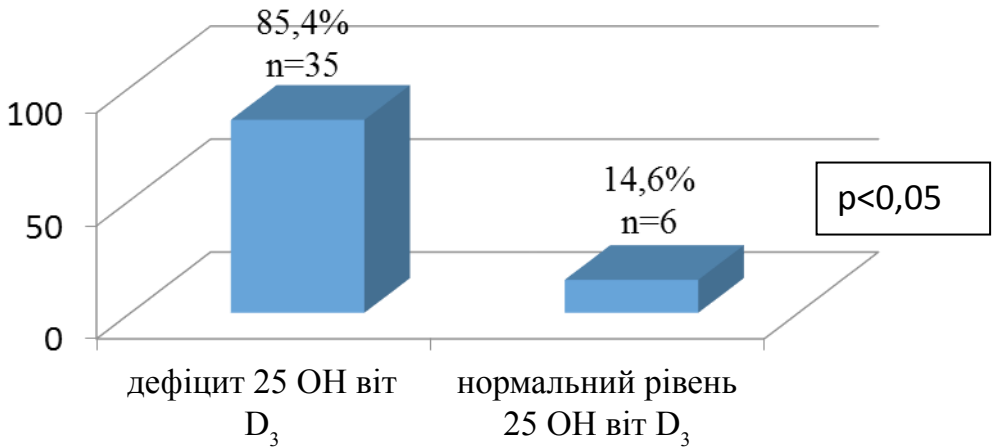
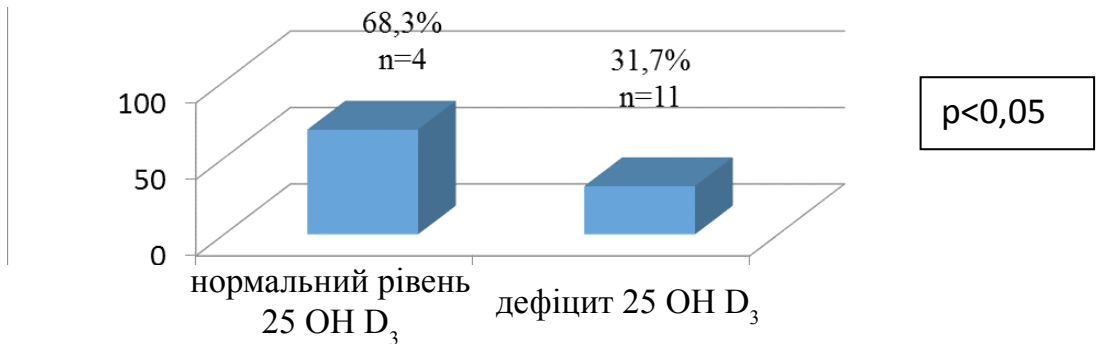
Ми проаналізували відповідь на ПВТ в залежності від рівня 25-ОН віт.

Таблиця 1

**Розподіл хворих на ХГС в залежності від показників 25-ОН віт. D<sub>3</sub>, вітаміну D загального, загального та іонізованого кальцію, фосфору**

Показники	Групи	Хворі з ХГС (n=41)	Здорові (n=30)
Вітамін D загальний, нг/мл		27,99±1,45*	37,54±1,45
25-ОН віт. D <sub>3</sub> нг/мл		20,29±1,38*	38,54±1,02
Кальцій загальний (сироватка), ммоль/л		2,43±0,07	2,32±0,02
Кальцій іонізований (сироватка), ммоль/л		1,25±0,01	1,28±0,04
Фосфор, ммоль/л		1,09±0,04	1,15±0,01

Примітка: p<0,05- різниця достовірна між групами.

Рисунок 3. Розподіл хворих з ХГС в залежності від рівня 25 ОН- віт D<sub>3</sub>Рисунок 4. Розподіл хворих з ХГС в залежності від рівня 25-ОН віт. D<sub>3</sub> та відповіді на ПВТ

D<sub>3</sub>. Виявлено, що у пацієнтів з нормальним рівнем 25-ОН віт. D<sub>3</sub> СВВ спостерігалась майже у 68,3% хворих проти 31,7% хворих з дефіцитом 25-ОН віт. D<sub>3</sub> (рис. 4).

А також визначена частота СВВ в залежності від рівня вітаміну D загального. Виявлено, що у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D загального СВВ спостерігалась лише у 9,8% порівняно з особами з нормальним рівнем вітаміну D, де СВВ була зафіксована у 26,8%. Найчастіше СВВ спостерігалась у осіб з підвищеним рівнем вітаміну D загального - у 43,9%.

## 5. Обговорення результатів дослідження

Усе більше уваги дослідників привертає IL-28B, поліморфізм гена якого є достовірним прогностичним критерієм ефективності лікування гепатиту С [16]. Встановлена поширеність різних поліморфізмів гена цього цитокіну серед українців. Так, SNP CC rs12979860 виявлений у 56 %, CT – у 34 %, TT – у 10 % обстежених, тоді як частота виявлення алелі CC rs12979860 серед хворих на хронічний ГС значно нижча і становить 36,8 % [17], що можливо пов'язано, з біль-

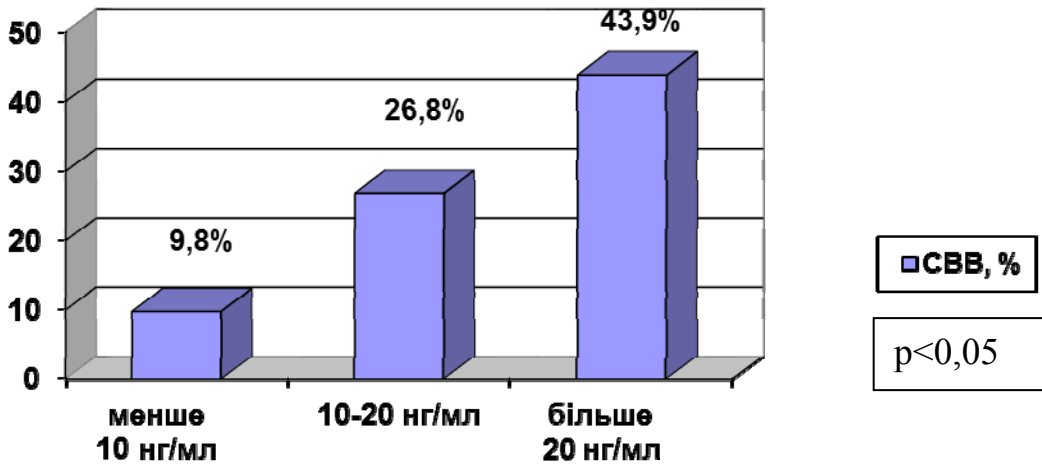


Рисунок 4. Розподіл хворих з ХГС в залежності від рівня вітаміну D<sub>3</sub> загального та відповіді на ПВТ

шою частотою спонтанного кліренсу HCV після гострої форми інфекції.

В нашому дослідженні, вивчаючи поліморфізм інтерлейкіну 28В серед пацієнтів з ХГС, встановлено, що найчастіше зустрічається генотип СТ – у 65,9% осіб.

Виявлено, що рівень 25-ОН віт. D<sub>3</sub> був в 1,9 рази нижчим у хворих на ХГС ніж у здорових осіб, тоді як рівень вітаміну D загального тільки в 1,3 рази.

Існують суперечливі дані про зв'язок вітаміну D з прогресуванням ХГС. За даними ряду авторів, дефіцит вітаміну D може вплинути на ефективність ПВТ і прогресію захворювання [18]. За даними інших авторів, відмінностей в рівні вітаміну D в залежності від ступеня фіброзу та чутливості до ПВТ у хворих на ХГС виявлено не було [19].

В іншому дослідженні було виявлено, що частота СВВ серед пацієнтів європейської раси мала кореляцію з рівнем 25-ОН віт. D<sub>3</sub>, так частота СВВ була вищою у пацієнтів з

нормальним або підвищеним рівнем 25-ОН віт. D<sub>3</sub> (СВВ спостерігалась у 46% осіб при нормальній концентрації 25-ОН віт. D<sub>3</sub> в сироватці крові; p=0,008)[20].

Нами виявлено, що у пацієнтів з нормальним рівнем 25-ОН віт. D<sub>3</sub> СВВ спостерігалась у 1,4 рази частіше ніж у хворих з дефіцитом 25-ОН віт. D<sub>3</sub>.

## 6. Висновки

1. У хворих на ХГС в порівнянні з практично здоровими особами в 1,9 та 1,3 рази відповідно частіше виявляється дефіцит 25-ОН віт. D<sub>3</sub> та вітаміну D загального.

2. Виявлено, що у хворих на ХГС після завершення ПВТ, достовірно (p<0,05) частіше спостерігалася СВВ (68,3%) у осіб, які мають нормальний рівень 25-ОН віт. D<sub>3</sub> та підвищений рівень вітаміну D загального – 43,9%.

## Література

1. Анастасій І. А. Світовий досвід терапії хворих на хронічний гепатит С / І.А. Анастасій // Інфекційні хвороби. – 2007. - № 3. – С. 102-103.
2. Буверов А. О. Хронический гепатит С и сочетанная патология печени / А. О. Буверов, М. В. Маевская // Клинический перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2008. - № 6. – С. 9-15.
3. Вірусний гепатит С: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / [Голубовська О. А. Ліщишина О. М. Андрейчин М. А. та ін.]. – 2014. - Додаток до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2014 № 233. – 90 с.
4. Вовк А. Д. Клінічні проблеми і лікування хворих на хронічний гепатит С / А. Д. Вовк. // Укр.мед. вісник. – 2007. - № 1. – С. 50 – 54.
5. Игнатова Т.М. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов // Рос. Мед. Журн. – 2001. – №2. – С. 13–18.
6. Інформаційний бюлетень ВООЗ № 164, 2014.
7. Шахильдян И. В. Хронические гепатиты в Российской Федерации / И. В. Шахильдян, А. А. Ясинский, М. И. Михайлов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2008. - №6. - С. 12-15.
8. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection:some current issues / V. Agnello, F. De Rosa // J. Hepatol. – 2004.– Vol. 40. – P. 341–352.
9. Corey K. E., Zheng H., Mendez-Navarro J. et al. Serum vitamin D levels are not predictive of the progression of chronic liver disease in hepatitis C patients with advanced fibrosis // PLoS One. 2012; 7 (2): e27144. doi: 10.1371/journal.pone.0027144.
10. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update / [M. G. Ghany, D. B. Strader, D. L. Thomas, L. B. Seeff] // Hepatology. – 2009. – V. 49. – P. 1335-1374. Hepatology 2012. A Clinical Textbook / [S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al.]. - Flying Publisher, 2012. – 546 p.
11. D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease / Matthew
12. T. Kitson, Stuart K. Roberts // Journal of Hepatology 2012 vol. 57 j 897–909
13. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- and ribavirin therapy / [V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel et al.] // Nature Genetics. – 2009. – Vol. 41. – P. 1100-1104.
13. Gal-Tanamy M. et al. Vitamin-D: An innate antiviral agent suppressing Hepatitis C virus in human hepatocytes // Hepatology. 2011, 54 (5): 1570–1579.
14. Guida M. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders / M. Guida, G. Delia, S. Benvenuto // Leukemia. – 2002. – Vol. 10. – P. 2–1.
15. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
16. Pampukha V. M. *IFN-λ-3 (IL28B)* genotyping by restriction fragment length polymorphism method: detection polymorphism of rs12979860 / V. M. Pampukha, S. A. Kravchenko, L.V. Moroz, L.A. Livshits // Biopolymers and Cell. – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 231-234.
17. Positive correlation of 25-hydroxyvitamin D plasma level and T helper activity in chronic hepatitis C patients / S. A. Iacob, D. Banica, E. Panaitescu [et al.] // International Journal of Biology and Biomedical engineering. – 2010. – Vol.4.– P. 43-51.
18. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease / Arteh J, Narra S, Nair S. [et al.] // Dig Dis Sci. – 2010. – Vol. 55. – P. 2624–2628.
19. Rahman Adeeb H. Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C? / Adeeb H. Rahman, Andrea D. Branch // Journal of Hepatology. – 2013. - Vol. 58. – P. 184–189.
20. Short Guide to Hepatitis C 2012. / [S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al.]. – Flying Publisher, 2012. – 150 p.



21. Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C / Jose M. Ladero, Maria J. Torrejon, Pilar Sanchez-Pobre // *Annals of Hepatology*. – 2013. - Vol. 12. – P. 199-204.

22. Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2–3 naive patients. / Nimer A, Mouch A // *World J Gastroenterol* 2012;18:800–805.

23. D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C/ Bitetto D, Fabris C, Fornasiero E, Pipan C, Fumolo E, Cussigh A, et al.. // *Transpl Int* 2011;24:43–50.

24. Vitamin D binding protein and monocyte response to 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D: analysis by mathematical modeling. / Chun RF, Peercy BE, Adams JS, Hewison M / *PLoS One* 2012;7:e30773.