

## **ЗВ'ЯЗОК РІВНЯ ВІТАМІНУ Д В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЗІ СТУПЕНЯМИ ФІБРОЗУ ТА АКТИВНІСТЮ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ**

Л.В. Мороз, Е.Е.О. Мусаєв, О.А. Гайдук, О.Ф. Шкондіна

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

**Зв'язок з авторами:** Мороз Лариса Василівна – професор, д.мед.н., завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, тел. +38 0965363123; E-mail: larisa652002@yahoo.com

У статті представлені результати обстеження 69 хворих з хронічним гепатитом С з різними ступенями фіброзу та активності запального процесу в залежності від рівня вітаміну Д в сироватці крові.

**Ключові слова:** Хронічний гепатит С, вітамін Д, фіброз

## **СВЯЗЬ УРОВНЯ ВИТАМИНА Д В СЫВОРОТКЕ КРОВИ СО СТЕПЕНЯМИ ФИБРОЗА И АКТИВНОСТЬЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА**

Л.В. Мороз, Е.Е.О. Мусаев, Е.А. Гайдук, Е.Ф. Шкондина

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

В статье представлены результаты обследования 69 больных с хроническим гепатитом С с различными степенями фиброза и активностью воспалительного процесса в зависимости от уровня витамина Д в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, витамин Д, фиброз.

## **ASSOCIATION OF VITAMIN D LEVEL IN SERUM WITH DEGREES OF FIBROSIS AND ACTIVITY OF THE INFLAMMATORY PROCESS**

L.V. Moroz, E.E.O. Musaev, O.A. Haiduk, O.F. Shkondina

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The article presents the results of 69 patients with chronic hepatitis C with different degrees of fibrosis and activity of the inflammatory process, depending on the level of vitamin D in the serum.

**Key words:** chronic hepatitis C, vitamin D, fibrosis.

**Вступ.** Хронічний гепатит С (ХГС) розглядається ВООЗ як серйозна проблема галузі охорони здоров'я, що зумовлена глобальним поширенням, тривалим перебігом, ускладненнями [1, 2]. HCV-інфекція характеризується великим відсотком хронізації з подальшим ризиком формування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [3-6].

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 [7, 8]. У цьому комплексі взаємодії між печінковими та метаболічними факторами, зростає частка досліджень, що підтверджують роль вітаміну Д в важкості перебігу захворювання у пацієнтів з ХГС [9, 10].

Збільшуються докази в різних наукових дослідженнях, що рівні вітаміну Д зворотно корелюють із активністю запального процесу в печінці та стадією фіброзу печінки у пацієнтів з ВГС [11, 12]. Однак, дані інших досліджень не підтверджують зв'язок між рівнем сироваткового вітаміну Д та ступенем морфологічних змін в тканині печінки у хворих на ХГС [13, 14].

Метою нашого дослідження було оцінити рівні вітаміну Д в сироватці крові хворих на ХГС в залежності від фібротичних змін в печінці та активності запального процесу.

**Матеріали та методи дослідження.** Під спостереженням знаходилося 69 хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу. Серед обстежених було чоловіків 44

(63,8%), жінок 25 (46,2%), середній вік пацієнтів становив  $43,72 \pm 1,64$  років. Всі хворі знаходились на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в Вінницькому міському гепатологічному центрі протягом 2013-2016 рр.

Всім хворим була проведена пункційна біопсія печінки з подальшим гістологічним дослідженням біоптатів та визначенням вираженості некрозо-запальних змін та ступеня фіброзу в тканині печінки за METAVIR.

Хворим визначали рівні 25-гідроксихолекальцеферолу (25-ОН віт. Д<sub>3</sub>), вітаміну Д загального, ІЛ-6 та ІЛ-1β. Рівень 25-гідроксихолекальцеферолу (25-ОН віт. Д<sub>3</sub>) визначався методом хемілюмінесцентного магнетичного імуноаналізу на тест-системах АВВОТ Diagnostics (США). Вітамін Д загальний визначався методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем EUROIMMUN (Німеччина). Рівні загального та іонізованого кальцію та фосфору визначалися на тест-системах Roche Diagnostics (Швейцарія). Рівні ІЛ-6 та ІЛ-1β визначали імуноферментними методами з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH, Франція.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою «STATISTICA 5,5» з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Останній належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ліцензійний №АХХR910А374605FA.

**Результати дослідження.** Згідно отриманих даних більше половини з

обстежених хворих на ХГС (55,07% – 38 зразків) мали помірні некрозозапальні зміни в тканині печінки (A<sub>2</sub>) (рис.1). В третині біоптатів (33,33% – 23 зразка) були виявлені ознаки мінімального запалення. Найменша кількість пацієнтів мала виражені некрозозапальні зміни в печінці (11,60% – 8 зразків).

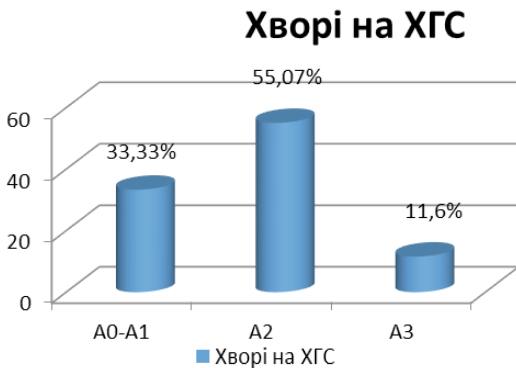


Рисунок 1. Розподіл хворих на ХГС в залежності від ступеня активності запального процесу

Ми не виявили достовірної різниці в рівні 25-ОН віт. Д<sub>3</sub>; вітаміну Д загального; загального, іонізованого кальцію та фосфору в сироватці крові у хворих на ХГС в залежності від вираженості некрозозапальних змін в печінці. Проте, рівні ІЛ-6 та ІЛ-1β проявили зростання, відповідно наростанню запалення в тканині печінки. Так, рівень ІЛ-6 в сироватці крові у хворих з вира-

женими запальними змінами в тканині печінки був в 1,31 разів вищий, ніж у хворих з помірними змінами та аж в 3,8 рази – порівняно з пацієнтами з наявністю мінімального запалення в печінці (табл.1). Рівень ІЛ-1β в сироватці крові зростав при вираженому запаленні в печінці в 1,38 та 2,71 рази, в порівнянні з помірними та мінімальними некрозозапальними змінами в тканині печінки, відповідно.

Отримані дані показали, що мінімальні фібротичні зміни в печінці (F<sub>0-1</sub>) були при гістологічному дослідженні в біоптатах 28,98% (20 зразків) обстежених хворих (рис. 2). Помірний фіброз (F<sub>2</sub>) фіксувався у 36,23% (25 зразків) хворих на ХГС. Виражені фібротичні зміни в тканині печінки виявляли у 27,54% (19 зразків) пацієнтів. Найменша кількість з обстежених хворих мала циротичні зміни в печінці за даними гістологічного дослідження, лише 7,25% (5 зразків).

На відміну від некрозозапального процесу, ми виявили зміни рівнів 25-ОН віт. Д<sub>3</sub>, вітаміну Д загального у хворих на ХГС з різним ступенем фіброзу печінки. Обидва показники достовірно знижувалися в міру наростання фібротичних змін у тканині

Таблиця 1.

**Рівні показників загального вітаміну Д та 25-ОН віт. Д<sub>3</sub> і цитокінів у хворих на ХГС з різними стадіями активності запального процесу**

Показники ІГА	ІЛ-6	ІЛ-1В	Вітамін Д загальний, нг/мл	25-ОН віт. Д <sub>3</sub> , нг/мл
A1 n=23	16,38±0,06	22,21±0,03	29,54±0,850	28,62±1,03
A2 n=38	47,60±0,05*	43,58±0,04*	28,82±0,710	26,29±1,38
A3 n=8	62,26±0,02*	60,17±0,03*	27,25±1,031	23,32±0,56

Примітка\*: p<0,05 - порівняно з різними ступенями активності запального процесу

печінки. Так, вже при наявності помірного фіброзу печінки в сироватці крові хворих на ХГС рівень 25-ОН віт. D<sub>3</sub> знижувався в 1,85 разів (табл. 2). Практично такий показник зберігався в групі хворих з вираженим фіброзом – в 1,76 разів. У пацієнтів з цирозом печінки за даними гістологічного дослідження рівня 25-ОН віт. D<sub>3</sub>, в сироватці крові зменшувався в 2,16 разів.

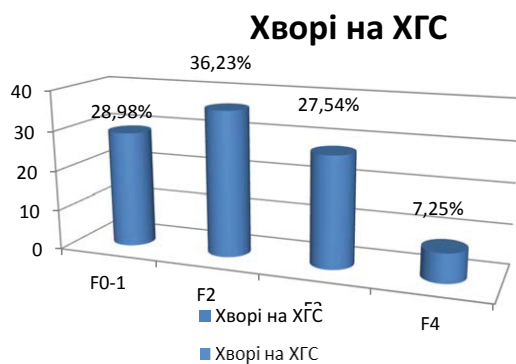


Рисунок 2. Розподіл хворих на ХГС в залежності від ступеня фіброзу.

Аналогічна картина спостерігалася і зі змінами рівня вітаміну Д загального, що зменшувався при помірному фіброзі печінки в 1,24 рази, у порів-

нянні з початковими стадіями фіброзу. Виражена стадія фіброзу печінки у хворих на ХГС супроводжувалася зниженням рівня вітаміну Д загального вже в 1,38 разів. Однак, найбільше зниження даного показника спостерігалось у хворих з циротичними змінами – в 1,74 рази. Як і у випадку з некрозо-запальними змінами в тканині печінки, не було виявлено достовірних змін у рівнях загального, іонізованого кальцію та фосфору в сироватці крові у хворих на ХГС, в залежності від ступеня фіброзу.

На відміну від зниження рівнів 25-ОН віт. D<sub>3</sub>, вітаміну Д загального, фібротичні зміни в печінці, за нашими даними, супроводжувалися підвищенням рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-1β. Так, рівень ІЛ-6 в сироватці крові у хворих на ХГС вже при наявності помірного фіброзу (F<sub>2</sub>) зростав в 2,44 рази порівняно з пацієнтами з початковими стадіями фіброзу (F<sub>0-1</sub>) (табл.3).

При вираженому фіброзі (F<sub>3</sub>) даний показник зростав вже в 3,11 рази. Найбільше рівень ІЛ-6 в сироватці

Таблиця 2.

**Рівні показників загального вітаміну Д та 25-ОН віт. D<sub>3</sub> і показників кальцієво-фосфорного обміну у хворих на ХГС з різними стадіями фіброзу**

Показники / Ступені фіброзу	Вітамін Д загальний, нг/мл	25-ОН віт. D <sub>3</sub> , нг/мл	Кальцій загальний (сироватка), ммоль/л	Кальцій іонізований (сироватка), ммоль/л	Фосфор, ммоль/л
F0-F1 n=20	34,54±0,85	37,62±1,03	2,33±0,11	1,28±0,04	1,14±0,11
F2 n=25	27,82±0,71*	20,29±1,38*	2,43±0,07	1,25±0,01	1,09±0,04
F3 n=19	24,95±1,03*	21,32±0,56*	2,41±0,08	1,26±0,12	1,11±0,08
F4 n=5	19,89±1,01*	17,43±1,41*	2,39±0,15	1,24±0,09	1,08±0,12

Примітка \*: p<0,05 - порівняно з різними ступенями фіброзу

**Рівень показників загального вітаміну Д та 25-ОН віт. Д<sub>3</sub>  
і цитокінів у хворих на ХГС з різними стадіями фіброзу**

Показники Ступені фіброзу	IL-6	IL-1B	Вітамін Д загальний, нг/мл	25-ОН віт. Д <sub>3</sub> нг/мл
F <sub>0</sub> -F <sub>1</sub> n=20	17,39±0,16	23,31±0,13	34,54±0,85	37,62±1,03
F <sub>2</sub> n=25	42,50±0,03*	43,51±0,24*	27,82±0,71*	20,29±1,38*
F <sub>3</sub> n=19	54,16±0,11*	55,27±0,09*	24,95±1,03*	21,32±0,56*
F <sub>4</sub> n=5	62,26±0,02*	63,17±0,03*	19,89±1,01*	17,43±1,41*

Примітка \*:  $p < 0,05$  - порівняно з різними ступенями фіброзу

крові зростав у групі хворих з цирозом печінки (F<sub>4</sub>) – в 3,56 разів. Стосовно рівня IL-1β, також відбувалося його достовірне зростання в сироватці крові в міру наростання фібротичних змін в печінці в 1,87, 2,37 та 2,71 рази при F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub> та F<sub>4</sub>, відповідно, порівняно з початковим фіброзом (F<sub>0-1</sub>).

**Висновок:** спостерігається достовірне зниження рівнів 25-ОН віт. Д<sub>3</sub> та вітаміну Д загального у хворих на ХГС при наростанні фібротичних змін в тканині печінки.

### Література

- Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 833-838 [PMID: 27521803 DOI: 10.1016/j.cmi.2016.07.035]
- 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.
- Malham M, Jørgensen SP, Ott P, et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. World J Gastroenterol. 2011;17:922-5.
- Oliveira KS. Is there an association between vitamin D and liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C? Arq Gastroenterol • 2017. v.54 No.1 Jan/Mar P.- 57-59.
- Baur K, Mertens JC, Schmitt J, et al. Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic vitamin D receptor (NR 1H1) variants on fibrosis progression rate in HCV patients. Liver Int. 2012; 32:635-43.
- Gerova DI, Galunska BT, Ivanova II, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in Bulgarian patients with chronic Hepatitis C viral infection. Scand J Clin Lab Invest. 2014;9:1-8.
- Matsumura T, Kato T, Sugiyama N, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses hepatitis C virus production. Hepatology. 2012;56:1231-9.
- Petta S, Cammà C, Scazzone C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. Hepatology. 2010;51:1158–67.
- Rahman AH, Branch AD. Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C? J Hepatol 2013;58:184-9
- Iruzubieta P, Terán, Crespo J, Fábrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. World J Hepatol 2014;6:901-915.

11. Kitson MT, Dore GJ, George J, et al. Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol* 2013;58:467-472.
12. Kitson MT, Sarrazin C, Toniutto P, Eslick GD, Roberts SK. Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2014;61:1247-1252.
13. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11033-11053 [PMID: 25170193 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11033]
14. Iruzubieta P, Teran A, Crespo J, Fabrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 901-915 [PMID: 25544877 DOI: 10.4254/wjh.v6.i12.901]