

© Мороз Л.В., Мусаєв Ельтун Енгібар Огли, Гайдук О.А., Шкондіна О.Ф.

УДК: 616.36-002:616-006-446

**Мороз Л.В., Мусаєв Ельтун Енгібар Огли, Гайдук О.А., Шкондіна О.Ф.**

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ОЦІНКА ВМІСТУ ВІТАМІНУ Д У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

**Резюме.** В статті представлені результати обстеження 101 хворого з хронічним гепатитом С з різними рівнями вітаміну Д та 25-ОН вітамін D3 в залежності від рівня АЛТ та вірусного навантаження в сироватці крові.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, вітамін Д, 25-ОН вітамін D3, АЛТ, вірусне навантаження.

### Вступ

Проблема хронічного гепатиту С зберігає актуальність вже на протязі багатьох десятиліть. Інфікування HCV в більшості випадків реєструється серед осіб працездатного віку (20-50 років) та у більшій частини пацієнтів може призводити до тривалого персистування та є серйозною проблемою галузі охорони здоров'я, що зумовлена глобальним поширенням, тривалим перебігом, несприятливими наслідками [1, 2]. HCV-інфекція характеризується великим відсотком хронізації та прогресивним перебігом з формуванням у частини пацієнтів цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [1, 13].

Одним із ряду завдань при 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 [4, 8]. У цьому комплексі взаємодії між печінковими та метаболічними факторами зростає частка досліджень, що підтверджують роль вітаміну Д у важкості перебігу захворювання у пацієнтів з ХГС [11, 14].

Численні дослідження у багатьох напрямках довели провідну роль вітаміну Д серед хворих з ХГС, пухлинними та кардіометаболічними розладами та спонукали для подальшого проведення генетичних, клінічних та експериментальних досліджень з вивченням метаболізму та ролі вітаміну D [3, 7, 9, 16]. Збільшуються докази в різних наукових дослідженнях, що рівні вітаміну Д зворотно корелюють із активністю запального процесу в печінці за рівнем АЛТ [5, 10, 12]. У деяких дослідженнях є дані про зв'язок між рівнем сироваткового вітаміну Д та 25-ОН вітаміна D3 з вірусним навантаженням у хворих на ХГС [6, 15].

У багатьох наукових дослідженнях є відомості про те, що на швидкість прогресування хронічної HCV-інфекції впливають також гендерні та вікові фактори: більш швидке прогресування фіброзу печінки спостерігається у чоловіків у віці старше 40-55 років [2], менш швидке прогресування - у дітей. У деяких дослідженнях показано, що в перебігу 20 років після інфікування цироз печінки розвинувся тільки у 2 % пацієнтів, заражених у віці до 20 років та у 63% хворих, інфікованих у віці після 50 років.

Тому метою нашого дослідження було визначити частоту та ступінь недостатності вітаміну Д у хворих на ХГС.

### Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 101 хворий на ХГС. Серед обстежених чоловіків було 70 (69,3 %), жінок 31 (30,7 %), середній вік пацієнтів склав  $43,89 \pm 1,57$  роки. Всі хворі знаходилися на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у Вінницькому міському гепатологічному центрі протягом 2015-2016 рр.

Діагноз ХГС був підтверджений виявленням у сироватці крові хворих анти-HCV, HCV-RNA на аналізаторах та тест-системах: Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія), Vitrotest (СНД), ампліфікатори Rotor-Gene ("Corbett Research", Австралія), TC-АмпліСенс (Росія). Для оцінки концентрації HCV-RNA був використаний кількісний варіант ПЛР для визначення кількості вірусних частинок в 1 мл - вірусного навантаження (низьке вірусне навантаження  $\leq 800000$  UI/ml, високе вірусне навантаження  $\geq 800000$  UI/ml); аналіз виконували на TC-АмпліСенс (Росія). Більшість пацієнтів мали низьке вірусне навантаження (62,4 % - менше 800000 UI/ml).

Усім хворим були визначені рівні 25-гідроксихолекальцеферолу (25-ОН вітамін D3), вміст вітаміну Д загального у сироватці крові. Рівень 25-гідроксихолекальцеферолу (25-ОН вітамін D<sub>3</sub>) визначали методом хемілюмінесцентного магнетичного імуноаналізу на тест-системах ABBOT Diagnostics (США). Рівні Вітамін Д загальний визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем EUROIMMUN (Німеччина). Рівні 25-гідроксихолекальцеферолу (25-ОН вітамін D<sub>3</sub>) та вітаміну Д загального оцінювали як нормальний при показниках  $>30$  нг/мл, недостатній 10-30 нг/мл та дефіцитний  $<10$  нг/мл. Також до комплексу обстеження хворих входило визначення рівнів АЛТ, АСТ уніфікованими методами Райтмана-Френкеля.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, серед яких було 14 чоловіків (46,7 %) та 16 жінок (53,3 %), середній вік складав  $38,8 \pm 1,9$  роки.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили 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 №АХХР910А374605FA.

### Результати. Обговорення

Згідно отриманих нами даних рівні 25-ОН вітаміну

**Таблиця 1.** Розподіл хворих на ХГС в залежності від показників 25-ОН вітаміну D<sub>3</sub>, вітаміну D загального за статтю.

Показники Групи хворих	Здорові (n=30)		Хворі на ХГС (n=101)	
	Чоловіки (n=14)	Жінки (n=16)	Чоловіки (n=70)	Жінки (n=31)
Вітамін D загальний	38,46±1,05*	37,94±1,03	17,9±1,02*	28,32±1,44
25-ОН вітамін D <sub>3</sub>	38,97±1,11*	38,01±1,07	20,68±0,93*	29,36±0,05

**Примітка.** \* -  $p < 0,05$  різниця достовірна між групами.

**Таблиця 2.** Розподіл хворих на ХГС в залежності від показників вітаміну D загального та 25-ОН віт D<sub>3</sub> за віковими групами.

Рівні віт. D	Стать		Чоловіки (n=70)		Жінки (n=31)	
			Абс.	%	Абс.	%
Нормальний рівень 25-ОН вітамін D <sub>3</sub>			6	8,6	17	54,8
Недостатність 25-ОН вітамін D <sub>3</sub>			54	77,10*	10	32,2
Дефіцит 25-ОН вітамін D <sub>3</sub>			10	14,3	4	13

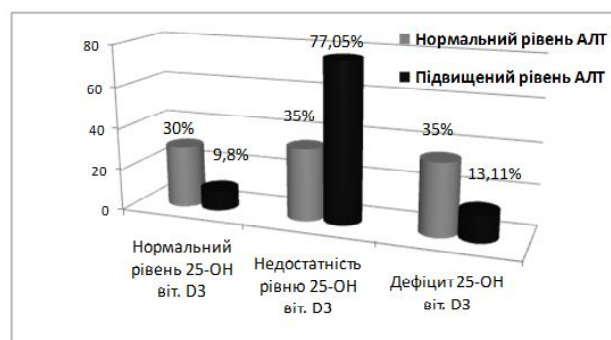
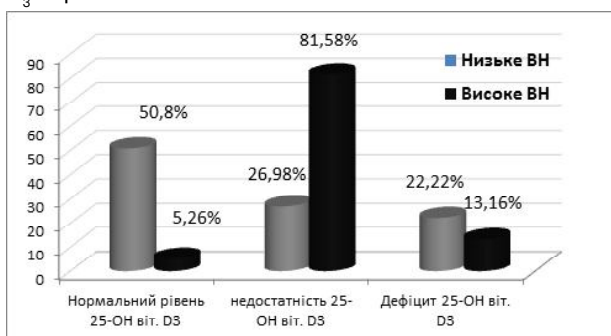
**Примітка.** \* -  $p < 0,05$  між хворими на ХГС за рівнем вітаміну D в різних вікових групах та між групами хворих та здорових.

**Таблиця 3.** Розподіл хворих на ХГС з різним рівнем 25-ОН вітаміну D<sub>3</sub> за статтю.

Вікові групи	Загальний вітамін D		25-ОН вітамін D <sub>3</sub>	
	Здорові	Хворі на ХГС	Здорові	Хворі на ХГС
≤19 років	38,97±1,06*	28,82±0,15*	38,47±1,1	28,4±1,07
20-29 років	37,4±1,03	26,97±1,15	34,17±1,02	25,8±1,83
30-39 років	33,98±1,15	20,24±1,07	33,9±1,1	22,9±1,04
40-49 років	34,07±1,08*	17,02±0,08*	30,82±1,14	20,05±1,18
≥50 років	33,18±1,18	18,4±1,03	30,79±1,03	21,27±1,03

**Примітка.** \* -  $p < 0,05$  між чоловіками та жінками, хворими на ХГС з недостатністю 25-ОН вітаміну D<sub>3</sub>.

D<sub>3</sub> та вітаміну D загального в сироватці крові хворих на ХГС змінювались в залежності від статі. Так, у чоловіків з ХГС рівень 25-ОН вітаміну D<sub>3</sub> знижувався в 1,88 рази порівняно зі здоровими, тоді як у жінок зниження даного показника відбувалося лише на рівні тенденції (табл. 1). Достовірної різниці між рівнями 25-ОН віта-

**Рис. 1.** Розподіл хворих на ХГС з різним рівнем 25-ОН віт D<sub>3</sub> за рівнем АЛТ.**Рис. 2.** Розподіл хворих на ХГС з різним рівнем 25-ОН віт. D<sub>3</sub> за рівнем вірусного навантаження.

міну D<sub>3</sub> в сироватці крові чоловіків та жінок, хворих на ХГС виявлено не було.

Подібна картина спостерігалася і стосовно змін рівнів вітаміну D загального. Встановлено достовірне його зниження в сироватці крові (у 2,15 рази) лише серед чоловіків, хворих на ХГС. У групі хворих на ХГС жінок спостерігали лише його незначне зниження. Також не було достовірної різниці між рівнями вітаміну D загального у хворих на ХГС чоловіків та жінок.

Статеву різницю була нами виявлена лише при недостатності рівня 25-ОН вітаміну D<sub>3</sub>. Так, вона спостерігалася у переважній більшості (77,10 % - 54 особи) чоловіків, хворих на ХГС (табл. 2).

Серед обстежених нами жінок таких було в 2,39 рази менше (32,2 % - 10 осіб). Відмінності у вікових

**Таблиця 4.** Розподіл хворих на ХГС з різним рівнем 25-ОН вітаміну D<sub>3</sub> за віковими групами.

Рівні 25-ОН вітамін D <sub>3</sub> Вікові групи	Нормальний рівень 25-ОН вітамін D <sub>3</sub> , (n=23)		Недостатність 25-ОН вітамін D <sub>3</sub> , (n=64)		Дефіцит 25-ОН вітамін D <sub>3</sub> , (n=14)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<19 років	10	43,48	1	1,56	0	0
20-29 років	7	30,43	7	10,94*	1	7,14
30-39 років	5	21,74	10	15,62*	1	7,14
40-49 років	1	4,35	41	64,07*	10	71,42
>50 років	0	0	5	7,81*	2	14,3

**Примітка.** \* -  $p < 0,05$  - між хворими на ХГС з недостатністю 25-ОН вітаміну D<sub>3</sub> у різних вікових групах.

групах були нами виявлені лише стосовно рівня вітаміну Д загального в сироватці крові. Найнижчий рівень даного показника був зафіксований у віковій групі 40-49 років та був у 1,69 рази меншим у порівнянні з віковою групою  $\leq 19$  років (табл. 3).

За умови наявності у хворих на ХГС недостатності рівня 25-ОН вітаміну Д<sub>3</sub> спостерігалися вікові особливості. Так, більше половини хворих у віці 40-49 років (64,07 % - 41 особа) мали ознаки недостатності рівня 25-ОН вітаміну Д<sub>3</sub> (табл. 4). Це було в 4,10 рази більше, ніж у групі пацієнтів від 30 до 39 років та в 5,86 та 8,20 раз більше порівняно з віковими групами 20-29 та  $\geq 50$  років, відповідно.

Хворі на ХГС з наявністю недостатності рівня 25-ОН вітаміну Д<sub>3</sub> у 2,2 рази частіше мали підвищені біохімічні показники активності запального процесу

(рис. 1).

Серед них також у 3,02 рази частіше зустрічалися особи з високим вірусним навантаженням (рис. 2).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих на ХГС спостерігаються зміни в обміні вітаміну Д, що мають статеву та вікову залежність.

2. Серед хворих з недостатністю рівня 25-ОН вітаміну Д<sub>3</sub> переважають особи 40-49 років, чоловічої статі з підвищеним рівнем активності АЛТ та високим вірусним навантаженням.

Перспективи подальших розробок полягають у вивченні недостатності вітаміну Д в сироватці крові на ХГС від окремих показників ліпідного обміну та цитокінового статусу.

### Список посилань

1. Антонова, Т. В. (2011). Хронический гепатит С у больных с метаболическим синдромом. *Журнал инфектологии*, 3(3), 91-96.
2. Ткаченко, Л. И. (2017). Клинико-патогенетическая роль нарушений углеводного и липидного обмена у больных хроническими гепатитами: прогнозирование и оптимизация терапии. (Дис. докт. мед. наук). Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии и Министрства здравоохранения Российской Федерации, Москва.
3. Abbasi, H. A., Mozaffari, H. M., Abbas Esmaeilzadeh, Ali Bahari, Kambiz Akhavan Rezayat, Omid Ghanaei ... Ladan Goshayeshi. (2016). Association between Vitamin D deficiency and the severity of chronic liver disease and liver cirrhosis: *Systematic literature review*. *Govaresh*, 21 (1), 64-71.
4. Abramovitch, S., Dahan-Bachar, L. & Sharvit E. (2011). Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut*, 60, 1728-1737.
5. Alia S. Dadabhai. (2017). Influence of vitamin D on liver fibrosis in chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis of the pooled clinical trials data. *World J. Hepatol.* 9 (5), 278-287.
6. A. Nimer & A. Mouch. (2012). Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naive patients. *World Journal of Gastroenterology*, 18 (8), 800-805.
7. Christos, Konstantakis, Paraskevi, Tselekouni, Maria, Kalafateli. (2016). Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Annals of Gastroenterology*, 29, 1-10.
8. Geroва, D. I., Galunska, B. T., Ivanova, Il., Kotzev, I.A., Tchervenkova, T.G., Balev, S. P. & Svinarov, D. A. (2014). Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in Bulgarian patients with chronic hepatitis C viral infection. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 74 (8), 665-72. doi: 10.3109/00365513.2014.930710.
9. Grunhage, F., Hochrath, K., Krawczyk, M., H?blinger, A., Obermayer-Pietsch, B., Geisel, J. ... Lammert, F. (2012). Common genetic variation in vitamin D metabolism is associated with liver stiffness. *Hepatology*. 56 (5), 1883-91. doi: 10.1002/hep.25830.
10. Iruzubieta, P., Teran, A. (2014). Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J. Hepatol.*, 6, 901-915.
11. Kitson, M. T., Button, P., Roberts, S. K. (2013). Reply to: Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol.*, 59, 194-195.
12. Luo, Y. Q., Wu, X. X. (2014). Association between serum vitamin D and severity of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a systematic meta-analysis. *J. Hepatol.*, 15, 900-906.
13. Peres, W. A., Paula, T. P. (2016). Role of Nutrition in the Progression and Treatment of Hepatitis C Virus-Related Chronic Liver Disease: A Review. *J Food Nutri Diete* 1 (2), 109.
14. Petta, S., Grimaudo, S., Marco, V. D. & Scazzone C. (2013). Association of vitamin D serum levels and its common genetic determinants, with severity of liver fibrosis in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J. Viral Hepat.*, 20(7):486-93.
15. Petta, S., Grimaudo, S. (2015). The Hepatic Expression of Vitamin D Receptor Is Inversely Associated With the Severity of Liver Damage in Genotype 1 Chronic Hepatitis C patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 100(1), 193-200.
16. Villar, L. M., Del Campo, J. A., Ranchal I. (2013). Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 19(35), 5917-5924.

**Мороз Л.В., Мусаев Эльтун Энгибар Огли, Гайдук Е.А., Шкондина Е.Ф.**

### ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА Д У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

**Резюме.** В статье представлены результаты обследования 101 больного с хроническим гепатитом С с разными уровнями витамина Д и 25-ОН витамин Д<sub>3</sub> в зависимости от уровня АЛТ и вирусной нагрузки в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, витамин Д, 25-ОН витамин Д<sub>3</sub>, АЛТ, вирусная нагрузка.

**Moroz L.V., Musaev Elton Engibar Ogli, Haiduk O.A., Shkondina O.F.**

### EVALUATION OF THE VITAMIN D IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

**Summary.** The article presents the results of 101 chronic hepatitis C with different levels of vitamin D and 25-OH vit. D<sub>3</sub> depending of the level of ALT and viral load in the serum.

**Key words:** chronic hepatitis C, vitamin D, 25-OH vitamin D<sub>3</sub>, ALT, viral load.

Рецензент - д.мед.н., проф. Дудник В.М.

Стаття надійшла до редакції 24.05.2017 р.

Мороз Лариса Василівна - д.мед.н., проф., зав. кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; +38(0432)435813; larisa652002@yahoo.com

Мусаев Ельтун Енгібар Огли - заочний аспірант кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; +38(0432)435813

Гайдук Олена Анатоліївна - к.мед.н., доцент кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; +38(067)9596308; ehayduk1982@gmail.com

Шкондіна Олена Феліксівна - к.мед.н., доцент кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; +38(093)9791701; alenushkavaleria@gmail.com

© Хребтій Я.В.

УДК: 616 - 005.6 - 616.14 - 616-08

**Хребтій Я.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЗІВ ГЛИБОКИХ ВЕН СИСТЕМИ НИЖНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ

**Резюме.** Метою нашого дослідження була розробка, на основі власного досвіду та результатів, диференційованої хірургічної тактики при лікуванні хворих з венозним тромбоемболізмом, відповідно до даних доказової медицини. Були проаналізовані результати лікування 130 пацієнтів з венозним тромбоемболізмом. Серед них було 58 хворих з ТГВ, ускладненими ТЕЛА та 72 хворих з венозними тромбозами різної локалізації, з яких у 45 пацієнтів діагностовано флотуючий характер тромбозу. Серед групи хворих з ТГВ, ускладнених ТЕЛА, хворих з високим ризиком ранньої смерті за класифікацією Європейського товариства кардіологів спостерігалось 9 (15,5 %), проміжним ризиком - 14 (24 %), з низьким ризиком - 35 (60,5 %). ТГВ проксимальної локалізації спостерігався в 46 (79 %) випадках. У 55 випадках (94 %) причиною тромбоемболії легеневої артерії був ТГВ, в 3 випадках (6 %) причину ТЕЛА виявити не вдалося. В дослідженні серед хворих з флотуючим ТГВ у 15(33 %) хворих спостерігався тромбоз НПВ, у 16 (36 %) хворих був клубово-стегновий тромбоз, у 8 (18 %) хворих - стегново-підколінний тромбоз, у 6 (13 %) хворих - підколінно-гомільковий. Лікувальна тактика при лікуванні пацієнтів з ТГВ, ускладнених ТЕЛА, залежала від масивності ураження легеневої артерії і рівня ризику ранньої смерті, пов'язаного з ТЕЛА. Системний тромболізис ТГВ, ускладнених ТЕЛА, проводився в групі пацієнтів з високим і середнім ризиком ранньої смерті в 16 (69,5 %) випадках. Катетер-керований тромболізис проводився при ілеофemorальному ТГВ, ускладнених ТЕЛА, у групі пацієнтів з низьким ризиком ранньої смерті і в терміні розвитку тромбозу до 7 діб в 10 (28,5 %) випадках. Вибір адекватної тактики лікування хворих з ТГВ, ускладнених ТЕЛА, дозволив отримати задовільні результати і значне клінічне поліпшення в 82 % випадків. При клубово-стегнових флотуючих тромбозах в терміні до 7 діб виконана тромбектомія у 16 хворих зі стегнового доступу. Для профілактики ТЕЛА використовували ТКФТЕ та методику видалення тромбу з використанням 2 катетерів Фогарті. Жодного летального випадку відзначено не було. Протягом періоду дослідження рецидивуючих ТЕЛА констатовано не було. Вибір хірургічного методу лікування ТГВ визначається локалізацією та розповсюдженістю процесу, терміном від початку виникнення захворювання, вираженістю супутньої патології. Тромбектомія показана при неефективності тромболізу. В більш пізні строки необхідно видаляти флотуючу частину тромбу. При наявності флотуючого ТГВ та протипоказами до оперативного втручання необхідно застосовувати засоби та прийоми для профілактики розвитку ТЕЛА. Абсолютними показами до тромбектомії при ТГВ є синя флегмазія кінцівки, проти покази до проведення тромболітичної терапії. Системний тромболізис ТГВ, ускладнених розвитком ТЕЛА, показаний в групі пацієнтів з високим і середнім ризиком ранньої смерті. Катетер-керований тромболізис показаний при ілеофemorальному ТГВ, ускладнених ТЕЛА, у групі пацієнтів з низьким ризиком ранньої смерті і в терміні розвитку тромбозу до 7 діб. Антикоагулянтна терапія показана при дистальних оклюзуючих ТГВ і низькому ризику ранньої смерті.

**Ключові слова:** тромбоз глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії, тромболізис.

### Вступ

Незважаючи на стрімкий розвиток в XXI столітті новітніх медичних технологій і методів лікування, тромбоемболія легеневої артерії продовжує залишатися однією з основних причин смертності населення. Так, частота фатальної ТЕЛА за даними аутопсії становить 50 випадків на 100 000 осіб на рік [2]. Основною причиною виникнення ТЕЛА є тромбоз глибоких вен. На сьогоднішній день в лікуванні ТГВ застосовуються як оперативні втручання у вигляді тромбектомії, так і тромболітична терапія. На жаль, в жодних консенсусах на теперішній час чітко не визначені питання хірургічного лікування флотуючих та емболонебезпечних венозних тромбозів. Важливим є той факт, що у 83,6-90 % ви-

падків джерелом ТЕЛА є ТГВ системи НПВ [4, 5]. У зв'язку з тим, що асимптоматична ТЕЛА розвивається у 50 % пацієнтів з ТГВ [5], стає чітко зрозуміло, що наявність флотуючого венозного тромбозу у пацієнта є показом до застосування активної стратегії видалення тромбу [6].

Важливість вибору хірургічної тактики лікування венозних тромбозів підтверджується тим, що серед пацієнтів з ТГВ проксимальної локалізації ТЕЛА виявляється в 50 % випадків, тоді як у пацієнтів з ТЕЛА в 70 % випадків виявляється ТГВ. У США частота вперше виник симптоматичного ТГВ коливається від 71 до 117 випадків на 100 000 населення [1]. Згідно International Consensus Statement. Prevention and treatment of venous