

© Живиця Д.Г., Царьова О.В., 2020
 УДК 616.36.-002.2-022:577.161.2-022.252]-031.8
 DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11550

Д.Г. Живиця, О.В. Царьова

СИРОВАТКОВИЙ ВМІСТ 25-(ОН) ВІТАМІНУ D НЕ ВПЛИВАЄ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ БЕЗІНТЕРФЕРОНОВИХ РЕЖИМІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА HCV-ІНФЕКЦІЮ

Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України

Поширеність HCV-інфекції відрізняється залежно від країни і є однією з найвищих в Україні. Вітамін D є жиророзчинним секостероїдом з різноманітними системними ефектами. Крім контролю гомеостазу кальцію, вітамін D має значний вплив на реакції вродженого і набутого імунітету, а також пригнічує реплікацію вірусу гепатиту С (HCV).

Мета роботи – дослідження впливу сироваткової концентрації 25-(ОН) вітаміну D на ефективність лікування пацієнтів з HCV-інфекцією препаратами прямої противірусної дії.

Пацієнти і методи. У дослідження були включені 73 хворих на HCV-інфекцію старше 18 років. Чоловіків було 38 (52,1 %), жінок – 35 (47,9 %). У 55 (75,3 %) осіб був встановлений генотип 1b HCV, у 18 (24,7 %) – генотип 3a HCV. За шкалою METAVIR, мінімальний ступінь фіброзу (F0-1) було визначено у 7 (9,6 %) пацієнтів, середній ступінь фіброзу (F2) – у 17 (23,3 %), тяжкий фіброз (F3) – у 21 (28,7 %) і цироз печінки (F4) – у 28 (38,4 %) осіб. Залежно від генотипу HCV і ступеня фіброзу печінки в лікуванні 43 (58,9 %) пацієнтів застосовували комбінацію омбітасвіру/паритопревіру/ритонавіру і дасабувіру впродовж 12 тиж, а у 30 (41,1 %) – комбінацію софосбувіру і рибавіріну впродовж 12 чи 24 тиж.

Результати. Серед 73 пацієнтів, які були включені в дослідження, медіана концентрації 25-(ОН) D становила 27,07 нг/мл (від 12,1 до 45,9 нг/мл). Нормальний вміст 25-(ОН) вітаміну D зафіксований у 30 (41,1 %) осіб, недостатність виявили у 28 (38,4 %) пацієнтів, а дефіцит – у 15 (20,5 %) осіб. Показник СВВ12 не залежав ($P > 0,05$) від сироваткової концентрації 25-(ОН) вітаміну D і у пацієнтів з нормальним вмістом вітаміну D склав 100,0 % (95 % ДІ: 88,4-100,0 %), при недостатності – 96,4 % (95 % ДІ: 81,7-99,9 %), а при дефіциті – 93,3 % (95 % ДІ: 68,1-99,8 %). Також показник СВВ12 не залежав ($P > 0,05$) від віку пацієнтів, генотипу HCV, вірусного навантаження HCV, попереднього лікування, наявності цирозу печінки і схеми лікування.

Середній вміст 25-(ОН) вітаміну D у пацієнтів зі слабким фіброзом (F1) становив 37,8 (35,8-43,5) нг/мл. У пацієнтів з цирозом печінки (F4) концентрація 25-(ОН) вітаміну D дорівнювала 19,3 (18,1-25,84) нг/мл і була у 1,96-1,67 разу менше ($P < 0,05$) порівняно з особами зі слабким фіброзом печінки (F1-F2) і у 1,38 разу менше ($P < 0,05$), ніж при тяжкому фіброзі (F3). При цьому середній вміст 25-(ОН) вітаміну D у хворих зі стадією фіброзу F2-F3 був значущо меншим ($P < 0,05$), ніж в осіб з портальним фіброзом (F1) – 32,3 (29,8-35,5) нг/мл і 26,8 (25,55-37,1) нг/мл порівняно з 37,8 (35,8-43,5) нг/мл, відповідно.

Висновки. Сироватковий вміст 25-(ОН) вітаміну D не впливає на ефективність лікування пацієнтів з HCV-інфекцією препаратами прямої противірусної дії. У хворих на HCV-інфекцію і цироз печінки концентрація 25-(ОН) вітаміну D в 1,96-1,67 разу менше ($P < 0,05$), порівняно з особами зі слабким фіброзом печінки (F1-F2) і в 1,38 разу менше ($P < 0,05$), ніж при тяжкому фіброзі (F3).

Ключові слова. HCV-інфекція, вітамін D, фіброз, ефективність лікування.

Гепатит С є однією з основних причин розвитку тяжких уражень печінки – цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. Кількість пацієнтів, інфікованих HCV, у світі оцінюється приблизно у 71 млн осіб. Поширеність гепатиту С відрізняється залежно від країни і є однією з найвищих в регіоні Східної Європи, зокрема в Україні [1].

Вітамін D є жиророзчинним секостероїдом з різноманітними системними ефектами. Крім контролю гомеостазу кальцію, вітамін D має значний вплив на диференціацію і проліферацію Т-лімфоцитів, і, відповідно, реакції вродженого і набутого імунітету. У попередніх дослідженнях доведено, що вітамін D пригнічує реплікацію HCV шляхом активації оксидативного пошкодження, модуляції ефектів інтерферонів і активації хемотаксису, що безпосередньо відображається на кліренсі HCV [2-4].

Концентрація 25-гідроксिवітаміну D (25-(ОН) вітаміну D) у сироватці крові є кращим показником статусу вітаміну D, оскільки відображає сумарну його кількість, що виробляється в шкірі і надходить з харчових продуктів, а крім того має тривалий період напіврозпаду в крові – близько 15 діб [5].

Дані клінічних досліджень про залежність між вмістом вітаміну D і стійкою вірусологічною відповіддю (СВВ) у пацієнтів з HCV-інфекцією досить суперечливі. В мета-аналізі Kitson et al. [6] на підставі сумачії 11 досліджень зроблено висновок про відсутність значного зв'язку між сироватковим вмістом вітаміну D і СВВ при лікуванні пегільованим інтерфероном і рибавирином. На відміну від цього, мета-аналіз Garcia-Alvarez et al. [7] засвідчив, що низький вміст вітаміну D (менше 20 нг/мл) пов'язаний з меншою вірогідністю досягнення СВВ. У більшості проведених досліджень застосовувалися застарілі схеми терапії з використанням пегільованого інтерферону і рибавіріну.

Після 2014 р. основою лікування пацієнтів з HCV-інфекцією є застосування безінтерферонових режимів. Нині дані літератури [8] про вплив сироваткової концентрації вітаміну D на ймовірність досягнення СВВ при лікуванні препаратами прямої противірусної дії обмежені.

Мета роботи – дослідження впливу сироваткової концентрації вітаміну D на ефективність лікування пацієнтів з HCV-інфекцією препаратами прямої противірусної дії.

Пацієнти і методи

Дослідження було когортне проспективне, проведене в клініці кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». У дослідження були включені 73 пацієнти з HCV-інфекцією старше 18 років.

Сироватковий вміст 25-(ОН) вітаміну D (у нг/мл) визначали до початку терапії у всіх пацієнтів за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-системи EUROIMMUN (Німеччина) у незалежній лабораторії. За нормальний вміст вважали рівень 25-(ОН) вітаміну D у сироватці крові ≥ 30 нг/мл, недостатність встановлювали при рівні 25-(ОН) вітаміну D у сироватці крові 20-29,9 нг/мл, а дефіцит – при сироватковій концентрації 25-(ОН) вітаміну D < 20 нг/мл [9].

Сироватковий вміст HCV РНК і стандартні лабораторні тести визначали регулярно на початковому етапі, 4, 12 і 24 тижнях лікування, в додаткові моменти часу при необхідності, а також через 12 тиж після завершення лікування.

Оцінку ступеня фіброзу печінки (за METAVIR) проводили з використанням комбінації двох неінвазивних методів.

Найчастіше використовували ультразвукову SWE-еластографію чи транзйентну еластографію і Фібротест.

Демографічні і лабораторні показники обстежених пацієнтів представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Демографічні і лабораторні показники обстежених пацієнтів, n (%)

Показник	Пацієнти з ХГС (n=73)
Середній вік, Ме (IQR)	50 (25-74)
Чоловіча стать	38 (52,1)
Жіноча стать	35 (47,9)
Генотип HCV	
1b	55 (75,3)
3a	18 (24,7)
Середній вміст РНК HCV, Ме (IQR), log ₁₀ МО/мл	5,5 (4,1-6,1)
Ступінь фіброзу печінки (METAVIR)	
F0-F1	7 (9,6)
F2	17 (23,3)
F3	21 (28,7)
F4	28 (38,4)
Лікування ПЕГ-ІНФ в анамнезі	11 (15,1)
відсутність відповіді	4 (5,5)
рецидив	7 (9,6)
Режим лікування	
ОМБ/ПТВ/р + ДСВ	43 (58,9)
СОФ+РИБ	30 (41,1)
Лабораторні показники	
АЛТ, Ме (IRQ), МО/л	57,5 (39,2-72,0)
АСТ, Ме (IRQ), МО/л	52,4 (41,2-58,3)
Загальний холестерин Ме (IRQ), ммоль/л	4,5 (3,7-5,3)
Гемоглобін, Ме (IRQ), г/л	142 (126-156)
Тромбоцити, Ме (IRQ), 109/л	185 (153-242)
Лейкоцити, Ме (IRQ), 109/л	5,4 (4,0-6,2)
ШКФ, Ме (IRQ), мл/хв	84,4 (78,7-91,3)

Середній вік хворих становив 50 років (від 25 до 74 років). Чоловіків було 38 (52,1 %), жінок – 35 (47,9 %). У 55 (75,3 %) осіб був визначений генотип 1b HCV, у 18 (24,7 %) – генотип 3a HCV.

За шкалою METAVIR, мінімальний ступінь фіброзу (F0-1) було встановлено у 7 (9,6 %) пацієнтів, середній ступінь фіброзу (F2) – у 17 (23,3 %), тяжкий фіброз (F3) – у 21

(28,7 %) і цироз печінки (F4) – у 28 (38,4) пацієнтів. У жодної особи не було зареєстровано декомпенсованого цирозу (клас В чи С по Child-Pugh) чи гепатоцелюлярної карциноми.

Серед усіх хворих 11 (15,1 %) мали попередній досвід лікування пегільованим інтерфероном і рибавирином, при цьому у 4 (5,5 %) не було відповіді, а у 7 (9,6 %) – рецидив HCV-інфекції.

Залежно від генотипу HCV і ступеня фіброзу печінки в лікуванні у 43 (58,9 %) пацієнтів застосовували комбінацію омбітасвіру/паритопревіру, підсилену ритонавіром і дасабувіром (ОМБ/ПТВ/р + ДСВ) впродовж 12 тиж, а у 30 (41,1 %) – комбінацію софосбувіру (СОФ) і рибавірину (РИБ) впродовж 12 чи 24 тиж.

Ефективність лікування оцінювали за показником стійкої вірусологічної відповіді через 12 тиж після завершення терапії (СВВ12).

Статистичний аналіз проводився з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.1. Частоти розподілу ознак аналізували за таблицями 2x2 із застосуванням двостороннього критерію χ^2 , а для визначення точного двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) частот використовували метод Клоппера-Пірсона. Для описання неперервних ознак використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (IQR). Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна-Уїтні, а трьох і більше незалежних груп – критерій Краскела-Уолліса. Розбіжності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед 73 хворих, які були включені в дослідження, медіана концентрації 25-(ОН) вітаміну D становила 27,07 нг/мл (від 12,1 до 45,9 нг/мл). Нормальний вміст вітаміну D зафіксований у 30 (41,1 %) осіб, недостатність виявили у 28 (38,4 %), а дефіцит – у 15 (20,5 %) пацієнтів.

Кількість хворих, в яких була зареєстрована СВВ12, становила 71 (97,3 %; 95 %ДІ: 90,5-99,7 %): при 1b генотипі HCV – 96,4 %, при 3a генотипі HCV – 100,0 %.

Рецидив HCV-інфекції був зафіксований у двох пацієнтів з 1b генотипом, які отримували лікування за схемою ОМБ/ПТВ/р + ДСВ. Це були чоловік і жінка, 49 і 55 років, з фіброзом F3-F4, без попереднього досвіду лікування HCV-інфекції, у яких був виявлений дефіцит і недостатність вітаміну D – його сироватковий вміст становив 19,1 нг/мл і 25,2 нг/мл, відповідно.

Показник СВВ12 не залежав ($P > 0,05$) від сироваткової концентрації 25-(ОН) вітаміну D і у пацієнтів з нормальним вмістом вітаміну D склав 100,0 % (95 % ДІ: 88,4-100 %), при недостатності – 96,4 % (95 % ДІ: 81,7-99,9 %), а при дефіциті – 93,3 % (95 % ДІ: 68,1-99,8 %). Також, показник СВВ12 не залежав ($P > 0,05$) від віку пацієнтів, генотипу HCV, вірусного навантаження HCV, попереднього лікування, наявності цирозу печінки і схеми лікування.

При порівнянні сироваткового рівня 25-(ОН) вітаміну D у пацієнтів з різним ступенем фіброзу печінки були виявлені значущі відмінності (табл. 2).

Таблиця 2

Сироватковий вміст вітаміну D у пацієнтів з різним ступенем фіброзу печінки (Me, IQR)

Показник	Ступінь фіброзу печінки (METAVIR)				P, критерій Краскела-Уолліса
	F1	F2	F3	F4	
25-(ОН) вітамін D, нг/мл	37,8 (35,8-43,5)*	32,3 (29,8-35,5)* **	26,8 (25,55-37,1)* **	19,3 (18,1-25,84)	$P < 0,01$

Примітки: * – значуща розбіжність з групою F4 за критерієм Манна-Уїтні ($P < 0,05$);

** – значуща розбіжність з групою F1 за критерієм Манна-Уїтні ($P < 0,05$).

Середній вміст 25-(ОН) вітаміну D у хворих зі слабким фіброзом (F1) становив 37,8 (35,8-43,5) нг/мл. У пацієнтів з цирозом печінки (F4) концентрація 25-(ОН) вітаміну D дорівнювала 19,3 (18,1-25,84) нг/мл і була у 1,96-1,67 разу менше ($P < 0,05$), порівняно з особами зі слабким фіброзом печінки (F1-F2) і у 1,38 разу менше ($P < 0,05$), ніж при тяжкому фіброзі (F3).

При цьому середній вміст 25-(ОН) вітаміну D у пацієнтів зі стадією фіброзу F2-F3 був значущо менше ($P < 0,05$), ніж в осіб з портальним фіброзом (F1) – 32,3 (29,8-35,5) нг/мл і 26,8 (25,55-37,1) нг/мл порівняно з 37,8 (35,8-43,5) нг/мл, відповідно.

Наша робота, яка є однією з перших в Україні становно дослідження впливу сироваткової концентрації вітаміну D на ефективність лікування пацієнтів з HCV-інфекцією препаратами прямої противірусної дії, засвідчила відсутність залежності між вмістом 25-(ОН) вітаміну D до лікування і розвитком СВВ12. Насамперед це можна пояснити високою ефективністю сучасних препаратів прямої противірусної дії (більше 90 %) в лікуванні хворих на HCV-інфекцію і невеликою групою досліджуваних осіб – якщо уважно подивитися на результати, можна побачити деяку тенденцію залежно між вмістом сироваткового 25-(ОН) вітаміну D і ефективністю

лікування. Хоча відмінності не значущі і практично не можуть обговорюватися.

У той же час нами підтверджена залежність між сироватковим рівнем 25-(ОН) вітаміну D та стадією фіброзу печінки. Раніше опубліковані результати з цього питання досить суперечливі [10, 11]. У дослідженні CHARIOT, сироватковий рівень вітаміну D не залежав від стадії фіброзу при HCV-інфекції, але корелював зі ступенем активності [12]. В іншому дослідженні у пацієнтів з 1 генотипом гепатиту С дефіцит вітаміну D значно підвищував ризик тяжкого фіброзу [13]. У мета-аналізі Garcia-Alvarez et al. [7] було наведено сім досліджень, які оцінювали взаємозв'язок між вмістом вітаміну D і тяжкістю фіброзу печінки при HCV-інфекції, і було визначено, що низький сироватковий рівень вітаміну D був пов'язаний з тяжким фіброзом і цирозом печінки з cut-off значеннями 10 нг/мл (ВШ 2,37 (95 % ДІ 1,2-4,72)) і 30 нг/мл (ВШ 2,22 (95 % ДІ 1,24-3,97)) [24].

Вперше порушення метаболізму вітаміну D при цирозі печінки встановлено ще у минулому столітті [14]. Спочатку дослідники вважали первинним формування цирозу печінки і вторинним – розвиток дефіциту вітаміну D внаслідок порушенням гідроксилування і зменшення продукції білка, що зв'язує вітамін D, а також недостатнього надходження вітаміну з їжею і наявністю

мальабсорбції [15, 16]. Пізніше було доведено, що вітамін D є інгібітором активності мезенхімальних клітин, зменшує синтез колагену та експресію профібротичних цитокінів (наприклад, трансформуючого фактора росту бета-1) і тому безпосередньо володіє антифібротичним ефектом [17]. У печінці вітамін D безпосередньо пригнічує проліферацію і трансформацію клітин Іто (зірчастих клітин печінки) та зменшує інтенсивність печінкового фіброгенезу [18]. Також вітамін D може пригнічувати процеси фіброзу шляхом впливу на експресію Toll-подібних рецепторів TLR2 та TLR4 [18]. Таким чином, більшість наявних даних і результати нашого дослідження свідчать, що між вмістом 25-(ОН) вітаміну D і ступенем фіброзу печінки при HCV-інфекції є зворотна залежність, а дефіцит вітаміну D є значущим фактором розвитку тяжкого фіброзу і цирозу печінки.

ВИСНОВКИ

1. Сироватковий вміст 25-(ОН) вітаміну D не впливає на ефективність лікування хворих на HCV-інфекцію препаратами прямої противірусної дії.

2. У пацієнтів з HCV-інфекцією і цирозом печінки (F4) концентрація 25-(ОН) вітаміну D дорівнює 19,3 (18,1-25,84) нг/мл і є у 1,96-1,67 рази менше ($P < 0,05$), порівняно з особами зі слабким фіброзом печінки (F1-F2) і в 1,38 рази менше ($P < 0,05$), ніж при тяжкому фіброзі (F3).

Література

1. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 2. – P. 325-336.
2. DeLuca H. F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D / H. F. DeLuca // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80 (6). – P. 1689-1696.
3. Lin R. The pleiotropic actions of vitamin D / R. Lin, J. H. White // *Bioessays.* – 2004. – Vol. 26(1). – P. 21-28.
4. Vitamin D Metabolites Inhibit Hepatitis C Virus and Modulate Cellular Gene Expression / J.A. Gutierrez, K.A. Jones, R. Flores [et al.] // *J. Virol. Antivir. Res.* – 2014. – Vol. 3(3). – P. 10.4172/2324-8955.1000129.
5. Дефіцит вітаміну D та його сучасна лабораторна діагностика / В. Б. Зафт, А. А. Зафт, Ж. О. Клімова [та ін.] // *Здоровье женщины.* – 2015. – № 4. – С. 160-162.
6. Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis / M. T. Kitson, C. Sarrazin, P. Toniutto [et al.] // *J. Hepatol.* – Vol. 61. – P. 1247-1252.
7. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: A meta-analysis / M. Garcia-Alvarez, D. Pineda-Tenor, M. A. Jimenez-Sousa [et al.] // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 60 (5). – P. 1541-1550.
8. Association between vitamin D levels and treatment response to direct-acting antivirals in chronic hepatitis C: A real-world study / V. Gayam, A.K. Mandal, M. Khalid [et al.] // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 11 (4). – P. 309-316.
9. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 1911-1930.
10. Association of vitamin D serum levels and its common genetic determinants, with severity of liver fibrosis in genotype 1 chronic hepatitis C patients / S. Petta, S. Grimaudo, V.D. Marco [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2013. – Vol. 20. – P. 486-493.
11. Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic vitamin D receptor (NR 111) variants on fibrosis progression rate in HCV patients / K. Baur, J. C. Mertens, J. Schmitt [et al.] // *Liver. Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 635-643.
12. Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection / M. T. Kitson, G. J. Dore, J. George [et al.] // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 467-472.
13. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C / S. Petta, C. Camma, C. Scazzone [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1158-1167.
14. Abnormal vitamin D metabolism in cirrhosis / R.T. Jung, M. Davie, J.O. Hunter [et al.] // *Gut.* – 1978. – Vol. 19. – P. 290-293.
15. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis / C. Konstantakis, P. Tseleouni, M. Kalafateli, C. Triantos // *Ann. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 29. – P. 297-306.

16. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology / M. Malham, S. P. Jorgensen, P. Ott [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 922-925.

17. Artaza J. N. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells / J. N. Artaza, K. C. Norris // *J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 200. – P. 207-221.

18. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats / S. Abramovitch, L. Dahan-Bachar, E. Sharvit [et al.] // *Gut.* – 2011. – Vol. 60. – P. 1728-1737.

19. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease / J. E. Do, S. Y. Kwon, S. Park, E. S. Lee // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 840-848.

References

1. European Union HCV Collaborators. (2017). Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2, 325-336.

2. DeLuca, H.F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 80 (6), 1689-1696.

3. Lin, R., & White, J.H. (2004). The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays*, 26 (1), 21-28.

4. Gutierrez, J.A., Jones, K.A., Flores, R., Singhania, A., Woelk, C.H., Schooley, R.T., & Wyles, D.L. (2014). Vitamin D metabolites inhibit hepatitis C virus and modulate cellular gene expression. *J. Virol. Antivir. Res.*, 3 (3), 10.4172/2324-8955.1000129.

5. Zaft, V.B., Zaft, A.A., Klimova, Zh.O., Boyko, I.V., Halytska, V.V., & Rikova, O.V. (2015). Deficiency of vitamin D and its modern laboratory diagnostics. *Women's Health*, 4, 160-162 [in Ukrainian].

6. Kitson, M.T., Sarrazin, C., Toniutto, P., Eslick, G.D., & Roberts, S.K. (2014). Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.*, 61, 1247-1252.

7. Garcia-Alvarez, M., Pineda-Tenor, D., Jimenez-Sousa, M.A. Fernández-Rodríguez, A., Guzmán-Fulgencio, M., & Resino, S. (2014). Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: A meta-analysis. *Hepatology*, 60(5), 1541-1550.

8. Gayam, V., Mandal, A.K., Khalid, M., Mukhtar, O., Gill, A., Garlapati, P., Tiongson, B., Sherigar, J., Mansour, M., & Mohanty, S. (2018). Association between vitamin D levels and treatment response to direct-acting antivirals in chronic hepatitis C: A real-world study. *Gastroenterology Res.*, 11 (4), 309-316.

9. Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., Weaver, C.M.; Endocrine Society. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (7), 1911-1930.

10. Petta, S., Grimaudo, S., Marco, V.D., Scazzone, C., Macaluso, F.S., Cammà, C., Cabibi, D., Pipitone, R., & Craxi, A. (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), 486-493.

11. Baur, K., Mertens, J.C., Schmitt, J., Iwata, R., Stieger, B., Eloranta, J.J., Frei, P., Stickel, F., Dill, M.T., Seifert, B., Ferrari, H.A., von Eckardstein, A., Bochud, P.Y., Müllhaupt, B., Geier A.; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. (2012). Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic vitamin D receptor (NR 111) variants on fibrosis progression rate in HCV patients. *Liver Int.*, 32 (4), 635-643.

12. Kitson, M.T., Dore, G.J., George, J., Button, P., McCaughan, G.W., Crawford, D.H., Sievert, W., Weltman, M.D., Cheng, W.S., & Roberts, S.K. (2013). Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J. Hepatol.*, 58 (3), 467-472.

13. Petta, S., Camma, C., Scazzone, C., Tripodo, C., Di Marco, V., Bono, A., Cabibi, D., Licata, G., Porcasi, R., Marchesini, G., & Craxi, A. (2001). Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 51, 1158-1167.

14. Jung, R.T., Davie, M., Hunter, J.O., Chalmers, T.M., & Lawson, D.E. (1978). Abnormal vitamin D metabolism in cirrhosis. *Gut*, 19, 290-293.

15. Konstantakis, C., Tselekouni, P., Kalafateli, M., & Triantos, C. (2016). Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Ann. Gastroenterol.*, 29, 297-306.

16. Malham, M., Jørgensen, S.P., Ott, P., Agnholt, J., Vilstrup, H., Borre, M., & Dahlerup, J.F. (2011). Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J. Gastroenterol.*, 17, 922-925.

17. Artaza, J.N., & Norris, K.C. (2009). Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J. Endocrinol.*, 200, 207-221.

18. Abramovitch, S., Dahan-Bachar, L., Sharvit, E., Weisman, Y., Ben Tov, A., Brazowski, E., & Reif, S. (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.

19. Do, J.E., Kwon, S.Y., Park, S., & Lee, E.S. (2008). Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease. *Rheumatology*, 47, 840-848.

SERUM LEVEL OF 25-(OH) VITAMIN D DOES NOT AFFECT THE EFFICACY OF INTERFERRON-FREE TREATMENT REGIMES FOR PATIENTS WITH HCV INFECTION

D.H. Zhyvytsia, O.V. Tsariova

Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine

The prevalence of HCV infection varies in different countries and is one of the highest in Ukraine. Vitamin D is a fat-soluble secosteroid with various systemic effects. In addition to controlling calcium homeostasis, vitamin D has a significant effect on innate and acquired immune responses, as well as it inhibits HCV replication.

The aim of the study was to investigate the effect of 25-(OH) vitamin D concentration in serum on the effectiveness of treatment of the patients with HCV infection using direct antiviral drugs.

Materials and methods. The study included 73 adult patients with HCV infection. There were 38 men (52.1 %) and 35 women (47.9 %). Genotype 1b HCV was identified in 55 (75.3 %) individuals, and genotype 3a HCV was identified in 18 (24.7 %). According to the METAVIR scale, the minimal fibrosis (F0-1) was determined in 7 (9.6 %) patients, the significant fibrosis (F2) – in 17 (23.3 %), severe fibrosis (F3) – in 21 (28.7 %) and cirrhosis of the liver (F4) – in 28 (38.4 %) patients. Depending on the HCV genotype and the stage of liver fibrosis in treatment, 43 (58.9 %) patients received a combination of ombitasvir/paritoprevir/ritonavir and dasabuvir for 12 weeks, and in 30 (41.1 %) – a combination of sofosbuvir and ribavirin for 12 or 24 weeks.

Results. Among the 73 patients who were included in the study, the median concentration of 25-(OH) D was 27.07 ng/ml (12.1 to 45.9 ng / ml). Normal level of 25-(OH) vitamin D was recorded in 30 (41.1 %) people, insufficiency was found in 28 (38.4 %) patients, and deficiency was found in 15 (20.5 %) people. The indicator of SVR12 (sustained virological response) did not depend ($P>0.05$) on the serum concentration of 25-(OH) vitamin D and in patients with normal vitamin D level it was 100 % (95 % CI: 88.4–100 %), with insufficiency – 96.4 % (95 % CI: 81.7–99.9 %), and with deficiency – 93.3 % (95 % CI: 68.1–99.8 %). Also, the rate of SVR12 did not depend ($P>0.05$) on the age of patients, HCV genotype, HCV viral load, previous treatment, the presence of liver cirrhosis and treatment regimen. The average level of 25-(OH) vitamin D in patients with minimal fibrosis (F1) was 37.8 (35.8–43.5) ng/ml. In patients with

cirrhosis of the liver (F4) the concentration of 25-(OH) vitamin D was 19.3 (18.1–25.84) ng/ml and it was 1.96–1.67 times lower ($P<0.05$) compared to patients with minimal or significant fibrosis (F1–F2) and 1.38 times lower ($P<0.05$) than in severe fibrosis (F3). The average level of 25-(OH) vitamin D in patients with F2–F3 fibrosis stage was significantly lower ($P<0.05$) than in patients with portal fibrosis (F1) – 32.3 (29.8–35.5) ng/ml and 26.8 (25.55–37.1) ng/ml compared to 37.8 (35.8–43.5) ng/ml, respectively.

Conclusions. Serum level of 25-(OH) vitamin D does not affect the effectiveness of treatment of patients with HCV infection using direct antiviral drugs. In patients with HCV infection and cirrhosis of the liver, the concentration of 25-(OH) vitamin D is 1.96–1.67 times lower ($P<0.05$) compared to the patients with minimal or significant liver fibrosis (F1–F2) and 1.38 times lower ($P<0.05$) than in patients with severe fibrosis (F3).

Key words: HCV infection; vitamin D; fibrosis; treatment effectiveness..

Відомості про авторів:

Живиця Дмитро Георгійович – д. мед. н., професор, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», завідувач кафедри інфекційних хвороб; e-mail: dzmag@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0248-0995>

Царьова Олена Вікторівна – к. мед. н., Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», асистент кафедри інфекційних хвороб; e-mail: tsarova261070@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8414-0064>

Information about the authors:

Zhyvytsia D. H. – MD, Professor, Head of the Infectious Diseases Department, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine"; e-mail: dzmag@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0248-0995>

Tsariova O. V. – PhD (Medicine), Assistant of the Infectious Diseases Department, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine"; e-mail: tsarova261070@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8414-0064>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 10.08.2020 р.