

М.А. Ніколайчук, Л.Р. Шостакович-Корецька

ДИНАМІКА ВІТАМІНУ D В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ В КОМПЛЕКСІ З ПРОТИВІРУСНОЮ ТЕРАПІЄЮ

Дніпровський державний медичний університет

Мета роботи – вивчити динаміку вмісту вітаміну D у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) з недостатністю та дефіцитом вітаміну D при застосуванні холекальциферолу разом з протівірусною терапією (ПВТ).

Матеріали і методи. До дослідження було залучено 82 хворих на ХГС з порушенням обміном вітаміну D (субоптимальний рівень та дефіцит). Хворі віком від 18 до 75 років були з підтвердженими маркерами діагностики HCV, раніше не отримували протівірусного лікування; з якісним та кількісним виявленням РНК HCV (метод ПЛР), генотипу HCV; з визначенням фіброзом за шкалою METAVIR; зі згодою в участі у дослідженні.

Результати досліджень та їх обговорення. Порівняльний аналіз вмісту вітаміну D в I групі (дефіцит та недостатність вітаміну D + терапія з додаванням холекальциферолу) та II групі (дефіцит і недостатність вітаміну D + терапія без додавання холекальциферолу) показує, що статус вітаміну D у хворих з його недостатністю не може відновлюватися самостійно, навіть при застосуванні протівірусної терапії. Показник вітаміну D в першій групі, де до лікувального алгоритму був включений вітамін D, на старті ПВТ знижувався вміст вітаміну D: 19.9 [16.1; 25.0] нг/мл, що відповідало дефіциту вітаміну D, проте в кінці терапії рівень вітаміну D повністю нормалізувався і становив 30.7 [28.2; 35.2] нг/мл.

Ключові слова: хронічний гепатит С, вітамін D, дефіцит вітаміну D.

Гепатит С є другою за частотою причиною цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у світі. В Україні вірусом гепатиту С уражено близько 1,3 млн осіб, у 25 % з яких захворювання з часом прогресує у ЦП і ГЦК. Саме це робить ХГС серйозною проблемою для вітчизняної системи охорони здоров'я.

Робота базується на вивченні динаміки вмісту вітаміну D у хворих на ХГС з недостатністю та дефіцитом вітаміну D при застосуванні холекальциферолу разом з протівірусною терапією.

В останні кілька років зріс інтерес до вивчення синтезу, метаболізму і дії вітаміну D у зв'язку зі світовою тенденцією до зниження його надходження і появою нових знань про механізми дії його активних метаболітів в організмі людини. З літературних джерел відомо, що метаболізм вітаміну D відбувається за участю печінки [1], а його дефіцит асоціюється з підвищенням ризику розвитку інфекційних захворювань, зростає частка досліджень про вивчення концентрації метаболітів вітаміну D у пацієнтів з ХГС та встановлення асоціації з розвитком інфекцій. У попередніх дослідженнях повідомлялось про високий відсоток дефіциту та недостатності вітаміну D порівняно зі здоровими особами, що, можливо, пов'язано з порушенням метаболізму вітаміну D в гепатобілярній системі у зв'язку з ураженням печінки [2, 3].

Мета роботи – вивчити динаміку вмісту вітаміну D у хворих на ХГС з недостатністю та дефіцитом вітаміну D при застосуванні холекальциферолу разом з ПВТ.

Пацієнти і методи

До дослідження було залучено 82 хворих на ХГС з порушенням обміном вітаміну D (субоптимальний рівень та дефіцит). Хворі у віковому діапазоні від 18 до 75 років були з підтвердженими маркерами HCV, раніше не отримували ПВТ; з якісним та кількісним виявленням РНК HCV, генотипу HCV; з визначенням фіброзом за шкалою METAVIR; зі згодою в участі у дослідженні. Критеріями виключення були інфіковані HBV, хворі з алкогольним ураженням печінки, автоімунним гепатитом, хворобою Вільсона-Коновалова, цирозом печінки алкогольного генезу, вагітні, споживачі ін'єкційних наркотиків. Дослідження виконувалось на базі комунального закладу КНП «Міська клінічна лікарня № 21

ім. проф. Є.Г. Попкової» ДМР, у гепатологічному відділенні № 8.

ХГС діагностували згідно з інструкцією про діагностику, клінічну класифікацію та лікування цих захворювань відповідно до наказу № 729 від 18.07.2016 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С». Діагноз був підтверджений шляхом виявлення у сироватці крові хворих серологічних маркерів HCV, а також РНК HCV за допомогою ПЛР, використовуючи тест-системи «CFX96» (BioRad, США); «Вектор-Бест-Україна» з детекцією продуктів ампліфікації у режимі «реального часу» на автоматичній станції для виділення РНК/ДНК «NucliSENS easyMAG» та системи «Amplicor HCV test, v2.0» (Roche Molecular Systems, California). Оцінка стадії фіброзу оцінювалась за допомогою неінвазивної оцінки ризику захворювання печінки BioPredictive (Франція), що відповідає оцінці ступеня фіброзу за шкалою METAVIR (компресійної еластографії печінки та/або FibroTest®).

25(OH)D визначали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на апараті Eclia (Roche Diagnostics, Швейцарія) аналізатора і тест систем Cobas 6000/Cobas 8000, Roche Diagnostics (Швейцарія) у незалежній лабораторії м. Дніпро. У сироватці крові визначали метаболіт вітаміну D, який синтезується печінкою – 25 гідроксикальциферол (25(OH)D), який на сьогодні є індикатором забезпеченості вітаміну D організму людини [4]. Для верифікації діагнозу дефіциту та недостатності вітаміну D використовували класифікацію (M.F. Holick, 2011), прийняту міжнародним інститутом медицини та комітетом ендокринологів. За цією класифікацією рівень 25(OH)D в сироватці крові від 30-85 нг/мл відповідає показнику оптимального вмісту, рівень 25-гідроксикальциферолу від 29-20 нг/мл у крові вважається субоптимальним вмістом вітаміну, показник менше 20 нг/мл відповідає дефіциту вітаміну D [1]. Референсні значення лабораторії були ідентичними: для дорослих (від 18 років і старше): дефіцит: <20,0 нг/мл; субоптимальний рівень: 20,0 – <30,0 нг/мл; оптимальний рівень (норма): ≥30,0 нг/мл.

Дослідження є активним, проспективним, рандомізованим клінічним. Основна група хворих (n=82) згідно з дизайном була поділена на: I групу (n=41), якій крім ПВТ, яке призначалось пацієнтам II (порівняльної) групи (n=41), додатково отримувала препарати вітаміну D. У ході дослідження були залучені інтерферонові та безінтерферонові схеми лікування (41 хворий на ХГС, які отримували лікування із застосуванням комбінованої терапії двома препаратами – Рег-інтерферон-α-2b або α2a+рибавірин (Пег-ІФН+РБВ) протягом 24-48 тиж залежно від генотипу, та 41 хворий на ХГС, який лікувався із застосуванням препаратів прямої противірусної дії (безінтерферонова схема: софосбувір і даклатасвір) протягом 84 днів.

Холекальциферол призначали разом з ПВТ з першого дня лікування. Для призначення препарату вітаміну D до уваги була прийнята рекомендація Всесвітньої організації охорони здоров'я, згідно з якою міжнародним стандартом при призначенні вітаміну D є холекальциферол – вітамін D₃. Для лікування хворих на ХГС разом з противірусною терапією використовували вітамін D₃ для перорального застосування, що випускається у капсулах, виробник МЕДАНА ФАРМА, країна-виробник – Польща. Діючою речовиною є cholecalciferol, 1 капсула містить 500 мкг холекальциферолу, що відповідає 2 000 МО вітаміну D₃. Хворі отримували 4 000 МО вітаміну D₃ щодня, впродовж 3 міс. при недостатності вітаміну D, та лікувальну дозу 8 000 МО при дефіциті вітаміну D. З метою оцінки профілю безпеки застосування холекальциферолу аналізувався рівень метаболіту вітаміну D в крові через 3 міс.

Холекальциферол призначали разом з ПВТ з першого дня лікування у дозі 4 000 МО/добу впродовж 3 міс. при недостатності вітаміну D, та лікувальну дозу 8 000 МО при дефіциті вітаміну D, після чого через три місяці повторно досліджували рівень 25(OH)D в сироватці крові.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри «Епігенетичні фактори виникнення хвороб, що асоціюються з персистуючими інфекціями у дітей та дорослих» (державний реєстраційний номер 0117U004785).

Використовували методи описової та аналітичної біостатистики: перевірка нормальності розподілу кількісних ознак за критерієм Шапіро-Уїлка (SW-W). Враховуючи, що більшість показників мала тип розподілу, відмінний від параметричного, кількісні ознаки були представлені у вигляді медіани та міжквартильного розмаху (25 %; 75 %). Оцінка достовірності різниці медіан між двома групами проводилася за допомогою тесту Мана-Уїтні. Якісні показники були представлені у вигляді n (%).

Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці нульових гіпотез приймалося рівним 0,05 (5 %).

Використані засоби: персональний комп'ютер з використанням пакетів програм Libre Office (<https://www.libreoffice.org/>) та R (R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>) [5-7].

Результати досліджень та їх обговорення

Для визначення ефективності застосування препаратів вітаміну D в комплексному противірусному лікуванні ХГС у пацієнтів із недостатністю та дефіцитом вітаміну D хворих було розподілено на дві групи залежно від застосування препаратів вітаміну D. Розподіл пацієнтів за групами залежно від застосування препаратів вітаміну D представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за групами залежно від застосування препаратів вітаміну D при лікуванні ХГС, (абс., %), Me [IQR: Q₂₅; Q₇₅].

Ознака	I група (хворі на ХГС) ПВТ разом з холекальциферолом	II група (хворі на ХГС) ПВТ без холекальциферолу	p
Кількість пацієнтів	41 (50,0)	41 (50,0)	
Чоловіки	17 (41,4)	21 (51,2)	0,35
Жінки	24 (58,5)	20 (48,8)	
Вік	51,0 [44,0; 54,0]	49,0 [44,0; 55,0]	0,82
Рівень вітаміну D	19,9 [16,1; 25,0]	18,7 [15,6; 23,8]	0,83

ПВТ здійснювали в обох групах впродовж усього періоду лікування. Відмов від ПВТ за медичними показаннями не було. Підвищення рівня вітаміну D у крові понад допустиму норму, що вимагає відміни препарату або зниження дози, не виявлено.

Далі вивчили динаміку вмісту вітаміну D у групах хворих з дефіцитом та недостатністю вітаміну D перед початком ПВТ, та проаналізували динаміку вмісту вітаміну D через 3 міс. ПВТ у групі хворих, де до терапії додатково призначали холекальциферол (I група) та у групі без додавання холекальциферолу (II група). Дані представлено у таблиці 2.

Таблиця 2

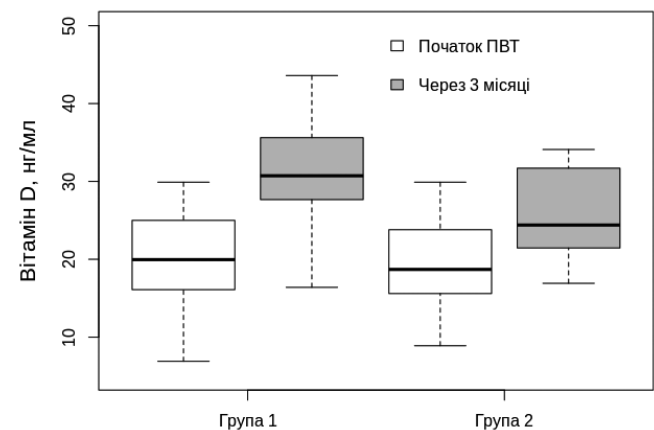
Динаміка вмісту вітаміну D у першій і другій групах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Динаміка рівня 25(OH)D у групах	Перед початком ПВТ	Через 3 міс.	P P ₁ група початок/12 тижнів; P ₂ група початок/12 тижнів
I група (ПВТ разом з холекальциферолом)	19,9 [16,1; 25,0]	30,7 [28,2; 35,2]	<0,001
II група (ПВТ без холекальциферолу)	18,7 [15,6; 23,8]	24,4 [22,2; 31,7]	0,02

У ході аналізу ми отримали позитивну динаміку в обох групах, проте у групі хворих, які додатково з противірусним лікуванням отримували холекальциферол, вміст вітаміну D піднявся до нормального рівня (p<0,001, критерій Манна-Уїтні), у групі хворих, які не отримували холекальциферол, вміст вітаміну D залишився на недостатньому рівні (p=0,02, критерій Манна-Уїтні).

Порівняльний аналіз вмісту вітаміну D в I групі (дефіцит та недостатність вітаміну D + терапія з додаванням холекальциферолу) та II групі (дефіцит та недостатність вітаміну D + терапія без додавання холекальциферолу) показує, що статус вітаміну D у хворих з його недостатністю не може відновлюватися самостійно, навіть при застосуванні ПВТ (діаграма 1).

Дані представленої діаграми 1 показують оцінку динаміки вмісту вітаміну D до початку та в кінці ПВТ.



Мал. 1. Динаміка вмісту вітаміну D у групах на початку і через 12 тиж.

Показник вітаміну D в першій групі, де до лікувального алгоритму був включений вітамін D, на старті ПВТ спостерігалось значне зниження вмісту вітаміну D: 19,9 [16,1; 25,0] нг/мл, що відповідало дефіциту вітаміну D, проте в кінці терапії рівень цього вітаміну повністю нормалізувався і становив 30,7 [28,2; 35,2] нг/мл. Інша динаміка показників у II групі, де лікувальний алгоритм не передбачав застосування вітаміну в комплексній терапії: у хворих цієї групи на початку терапії вміст вітаміну D становив 18,7 [15,6; 23,8] нг/мл, що відповідає дефіциту, в кінці протівірусної терапії – рівень вітаміну D підвищився, але не досяг оптимального рівня і становив 24,4 [22,2; 31,7] нг/мл.

Висновки

Включення холекальциферолу до комплексного протівірусного лікування хворих на ХГС сприяє підвищенню вмісту вітаміну D до нормального рівня ($p < 0,001$). Для покращення ефективності терапевтичного алгоритму хворих на ХГС доцільно включати препарати вітаміну D₃ до протівірусного лікування цих пацієнтів. У комплексній діагностиці хворих на ХГС доцільно визначати рівень 25-гідроксивітаміну-D в сироватці крові всім особам, незалежно від віку та статі.

Література

- Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., ... & Weaver, C.M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (7), 1911-1930.
- Nikolaychuk, M., Shostakovych-Koretska, L., & Sheveleva, E. (2018). Vitamin D level in patients with Chronic Viral Hepatitis C. 4th Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV. *Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases*, 12, 46-48 [in Ukrainian].
- Shostakovych-Koretska, L.R., Nikolaychuk, M.A., Budayeva, I.V., Shevchenko-Makarenko, O.P., Lytvyn, K.Yu., & Biletska, S.V. (2019). Comparative analysis with vitamin D in patients with chronic viral hepatitis C and healthy people. *Medychni perspektyvy – Medical Perspectives*, 24 (4), 94-101 [in Ukrainian].
- Blaya, C. (2019). Cyberhate: A review and content analysis of intervention strategies. *Aggression and Violent Behavior*, 45, 163-172. URL: <https://www.R-project.org/>
- Hahne, F., LeMeur, N., Brinkman, R. R., Ellis, B., Haaland, P., Sarkar, D., ... & Gentleman, R. (2009). flowCore: a Bioconductor package for high throughput flow cytometry. *BMC Bioinformatics*, 10 (1), 1-8. Retrieved from: <http://mdvr.r-forge.r-project.org>
- Firke, S., Haid, C., Knight, R., & Denney, B. (2018). Package janitor; Simple tools for examining and cleaning dirty data. *R* (>= 3.1.2). Retrieved from: <https://cran.r-project.org/package=janitor>

DYNAMICS OF VITAMIN D IN BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS WITH THE APPLICATION OF CHOLECALCIFEROL IN ANTI-VIRAL THERAPY

M.A. Nikolaychuk, L.R. Shostakovych-Koretska
Dnipro State Medical University

SUMMARY. *Viral hepatitis C (HCV) is the second most common cause of liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC) in the world. In Ukraine, about 1 300 000 people are infected with hepatitis C virus, 25 % of whom, the disease progresses over time in the LC and HCC, which is precisely what makes HCV a serious problem for the domestic health care system. The work is based on the study of the dynamics of the vitamin D content in patients with chronic viral hepatitis C deficiency and vitamin D deficiency when using coledalciferol together with antiviral therapy.*

Key words: *chronic viral hepatitis C; vitamin D; vitamin D deficiency.*

Відомості про авторів:

Ніколайчук Мирослава Анатоліївна – к. мед. н., асистентка кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету; e-mail: nk.miroslava@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9338-0772>

Шостакович-Корецька Людмила Романівна – д. мед. н., професорка кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету; e-mail: dsmiafect@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3637-8457>

Information about the authors:

Nikolaychuk M. A. – PhD, teaching Assistant at the Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University; e-mail: nk.miroslava@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9338-0772>

Shostakovych-Koretska L. R. – MD, Professor at the Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University; e-mail: dsmiafect@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3637-8457>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 5.11.2021 р.