

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

НІКОЛАЙЧУК МИРОСЛАВА АНАТОЛІЇВНА

УДК 616.36-002.2-008.9:577.161.2:615.281.8

**РОЛЬ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ВІТАМІНУ D₃ У ХВОРИХ НА
ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ТА ВПЛИВ ПЕРОРАЛЬНОГО
ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

222 – медицина

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків-2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Шостакович-Корецька Людмила Романівна,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ
України», завідувач кафедри інфекційних хвороб

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Єлосва Заліна Володимирівна,**
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії

доктор медичних наук, професор **Рябокони́ Юрій Юрійович,**
Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор
кафедри дитячих інфекційних хвороб

Захист дисертації відбудеться 29 січня 2021 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.609.05 при Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України за адресою: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України за адресою: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

Автореферат розісланий 28 грудня 2020 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

Т.І. Навєт

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Вірусний гепатит С займає значну питому вагу в структурі хронічних захворювань печінки та залишається одним з найактуальніших питань сучасної інфектології. В Україні вірусом гепатиту С інфіковано більше 1 млн. осіб, з наявністю у 33 % тяжкого фіброзу або цирозу печінки та високим показником смертності (за даними ВООЗ України, 2020). Незважаючи на значні успіхи, які досягнуті в противірусному лікуванні, на сьогодні хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) розглядають як системний патологічний процес з тяжким прогнозом внаслідок циротичних трансформацій та маніфестації позапечінкових проявів (Л.Р. Шостакович-Корецька, 2018).

З огляду на те, що метаболізм вітаміну D відбувається за участю печінки, а його дефіцит асоціюється з підвищенням ризику розвитку інфекційних захворювань, в останні роки збільшилась зацікавленість 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, у тому числі з урахуванням його надходження аліментарним шляхом, а також впливу сезонності (М. F. Holick, 2011; Q. Pang et al., 2015). Відомо, що лікування з вітаміном D знижує поза- та внутрішньоклітинні рівні ядерного антигену вірусу гепатиту С і сприяє продукції кальцитріолу, який може суттєво інгібувати білки вірусу, через це вважається, що вітамін D відіграє природню антивірусну роль (M.V. Livia et al., 2013).

Оскільки головною метою лікування пацієнтів з ХВГС є ерадикація вірусу та досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), що дає змогу припинити прогресування фіброзу печінки та формування цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми (Л.В. Мороз, 2017, L.M. Villar, 2013), на сьогодні продовжується як розробка нових більш ефективних противірусних препаратів, так і пошук можливостей підвищення ефективності існуючих схем противірусного лікування завдяки уточненню певних патогенетичних ланок прогресування захворювання та обґрунтування індивідуалізації додаткового призначення патогенетичних засобів (Л.В. Мороз, 2016).

Тому на сьогодні вкрай актуальним питанням є пошук нових патогенетично обґрунтованих шляхів підвищення ефективності противірусної терапії (ПВТ) хворих на ХВГС, що й обумовило напрямок нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Імуногенетичні предиктори розвитку хвороб, асоційованих з латентними інфекціями у дорослих та дітей». Шифр теми ІН.02.10. Державний реєстраційний номер № 0115U001214 та «Епігенетичні фактори виникнення хвороб, що асоціюються з персистуючими інфекціями у дітей та дорослих» (державний реєстраційний номер 0117U004785). Тема дисертації затверджена на засіданні Проблемної комісії «Інфекційні та паразитарні хвороби» (протокол №73 від 27 травня 2015 р.). Термін виконання: 01.01.2016 р по 30.11.2020 р.

Мета дослідження. Підвищити ефективність противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С шляхом клініко-патогенетичного обґрунтування додаткового застосування перорального холекальциферолу на підставі з'ясування особливостей порушень метаболізму вітаміну D.

Завдання дослідження:

1. Дослідити зміни вмісту вітаміну D в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С, частоту реєстрації субоптимального його рівня залежно від віку, статі.
2. Проаналізувати вплив сезонності, факторів ендogenous та екзогенного шляхів надходження вітаміну D на його вміст в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С.
3. Оцінити зміни функціонального стану печінки за результатами біохімічних досліджень у хворих на хронічний гепатит С у взаємозв'язку з показником вмісту вітаміну D в сироватці крові.
4. З'ясувати взаємозв'язок змін вмісту вітаміну D в сироватці крові з фібротичними змінами в печінці за результатами неінвазивних тестів.
5. Оцінити ефективність додаткового застосування холекальциферолу до противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С з недостатністю та дефіцитом вітаміну D в сироватці крові.

Об'єкт дослідження: хронічний вірусний гепатит С.

Предмет дослідження: метаболізм вітаміну D та його вплив на ефективність противірусного лікування.

Методи дослідження. Поставлені завдання вирішувались за допомогою клініко-анамнестичного методу та визначення загально-лабораторних показників, біохімічного дослідження крові, молекулярно-біологічного дослідження методом ПЛР (РНК-НСV якісні та кількісні дослідження, генотип вірусу), FibroTest® (визначення фіброзу печінки за школою METAVIR). При співпраці з незалежними лабораторіями проводилося визначення рівня 25(OH) D в сироватці крові за допомогою імунохімічного з електрохемілюмінесцентною детекцією методу. Додаткові методи дослідження включали: анкетування хворих та здорових осіб для оцінки впливу донаторів харчування на вміст вітаміну D, виявлення впливу сезонного чинника на вміст вітаміну D в сироватці крові в різні пори року.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на підставі з'ясування особливостей порушень метаболізму вітаміну D у хворих на хронічний гепатит С з недостатністю та дефіцитом цього вітаміну в сироватці крові обґрунтовано включення холекальциферолу до противірусного лікування хворих, що збільшило вірогідність досягнення ранньої елімінації HCV RNA ($p < 0,001$) та частоту формування стійкої вірусологічної відповіді ($p = 0,02$). Доведено, що за умов додаткового застосування холекальциферолу противірусна терапія супроводжується нормалізацією вмісту цього вітаміну. У пацієнтів, які отримували лише противірусну терапію, на момент завершення лікування вміст цього вітаміну залишався субнормальним ($p < 0,001$).

Поглиблені уявлення про особливості сезонних змін метаболізму вітаміну D у хворих на хронічний гепатит С. Доведено, що рівень зниження вітаміну D в

сироватці крові не залежить від сезонності. Дефіцит і недостатність вітаміну D реєструються у більшості пацієнтів як в періоді осінь-зима – 78,6 %, так і весна-літо – 83,5 %, перевищуючи відповідні показники здорових осіб ($p < 0,001$).

Уточнені наукові дані щодо взаємозв'язків змін вмісту вітаміну D в сироватці крові з некрозо-запальною активністю та ступенем виразності фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С. Доведено, що за умов нормального вмісту вітаміну D в сироватці крові виразність некрозо-запальної активності в печінці вище, ніж у пацієнтів з недостатністю та дефіцитом цього вітаміну, що підтверджується більш вираженим синдромом цитолізу ($p = 0,03$) та вищою частотою реєстрації підвищеної активності АлАТ (83,3 % проти 53,7 %, $p = 0,02$). За наявності у хворих дефіциту та недостатності вітаміну D в сироватці крові збільшується частка пацієнтів з тяжким фіброзом печінки, що підтверджується нижчим співвідношенням пацієнтів зі стадіями F1-2:F3-4, порівняно з хворими, які мають нормальний показник вітаміну D в сироватці крові (1,2:1 проти 2,5:1) за результатами неінвазивних тестів.

Доповнені наукові дані щодо визначення одного з механізмів формування субнормального рівня вітаміну D в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С. Доведено, що у хворих на хронічний гепатит С зниження надходження вітаміну D підтверджується обмеженням дієтичного режиму за рахунок зменшення ($p < 0,001$) споживання продуктів-донаторів за результатами анкетування.

Практичне значення отриманих результатів. Рекомендовано визначати хворим на хронічний гепатит С вміст вітаміну D в сироватці крові до початку проведення протівірусної терапії для виділення пацієнтів з високим ризиком відсутності формування стійкої вірусологічної відповіді при проведенні лікування.

Сімейним лікарям та лікарям інфекціоністам запропоновано проведення анкетування хворих на хронічний гепатит С для з'ясування питання чи є зниження надходження вітаміну D, що пов'язане з обмеженням дієтичного режиму за рахунок зменшення споживання продуктів-донаторів.

Запропоновано хворим на хронічний гепатит С з недостатністю та дефіцитом вітаміну D в сироватці крові для підвищення ефективності протівірусної терапії додатково призначати перорально холекальциферол протягом 3-х місяців в дозах: 4000 МО/добу при недостатності вітаміну D, 8000 МО/добу при дефіциті вітаміну D. В подальшому провести повторне дослідження вмісту вітаміну D в сироватці крові та за необхідності провести корекцію дози.

Основні матеріали й положення дисертаційної роботи впроваджені в практику гепатологічного відділення КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 21 імені професора Є.Г. Попкової» ДОР, м. Дніпро, в КЗ «Вінницький обласний клінічний Центр профілактики та боротьби зі СНІДом», м. Вінниця, в КП «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради», м. Полтава, в КНП КУ «Токмацький центр первинної медико-санітарної допомоги», ТМР, м. Токмак, Запорізької області, в КНП «Молочанський центр первинної медико-санітарної допомоги» ТРР, м. Молочанськ Токмацького району Запорізької області.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі кафедри інфекційних хвороб Державного закладу «Дніпропетровська медична

академія Міністерства охорони здоров'я України», в учбовому процесі кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією ВДНЗУ «УМСА», м. Полтава.

Особистий вклад здобувача. Автором самостійно обґрунтовано актуальність і необхідність проведення дослідження, його мету, завдання, виконано відбір тематичних хворих, з'ясовано питання щодо корекції лікувальних заходів у хворих із ХВГС. Автором самостійно проведені аналіз наукової літератури, клініко-анамнестичне обстеження хворих, лабораторне дослідження рівня 25(OH)D в сироватці крові хворих, призначення у комплексному протівірусному лікуванні препарату вітаміну D₃ у хворих на ХВГС, здійснено оцінку ефективності лікування, а також подальше динамічне спостереження за хворими впродовж 1 року. Автором створено та самостійно проведено анкетування хворих стосовно екзогенного й ендogenous шляхів надходження вітаміну D в організм хворих на хронічний вірусний гепатит С. Автором особисто проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, розроблено алгоритм протівірусного лікування з включенням холекальциферолу, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Підготовлено до друку наукові праці та доповіді, написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали досліджень були представлені у доповідях на науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Мечніковські читання 2016», «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (м. Харків, 2016 р.); at the 4th Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV (м. Прага, 2018 р.); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (м. Київ, 2019 р.); на IV Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Одеса, 2020 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з яких: 6 статей – у наукових виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України, 1 – у закордонних виданнях, 6 тез у збірниках матеріалів міжнародних, республіканських з'їздів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 160 сторінках комп'ютерного тексту (125 сторінок основного тексту) та складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 222 джерела, з яких 168 іноземних. Роботу проілюстровано 38 таблицями та 12 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В дослідження були залучені 130 осіб, з них – 100 хворих на ХВГС та 30 здорових осіб. Хворі були віком від 18 до 75 років з підтвердженими маркерами реплікації HCV, які раніше не отримували ПВТ. У всіх хворих було визначено ступінь виразності фіброзу печінки за неінвазивними тестами згідно шкали METAVIR. Всі пацієнти включені в дослідження за інформованою згодою на участь у дослідженні. Критерії виключення: хворі інфіковані вірусом гепатиту В, вірусом імунодефіциту людини, з алкогольним

ураженням печінки, з аутоімунним гепатитом, з декомпенсованим цирозом печінки, вагітні жінки, активні споживачі ін'єкційних наркотиків. Дослідження виконувалось на базі КНП «Міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є. Г. Попкової» ДМР», у гепатологічному відділенні №8.

Діагностика ХВГС проводилась згідно наказу № 729 від 18.07.2016 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С». Під час дослідження дотримувалися положення Гельсінської декларації всесвітньої медичної асоціації, Етичного кодексу лікаря України, інформування хворого про характер дослідження.

Визначення 25(OH)D проведено за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на апараті Eclia (Roche Diagnostics, Швейцарія) за допомогою аналізатора і тест систем Cobas 6000/ Cobas 8000, Roche Diagnostics (Швейцарія) у незалежній лабораторії м. Дніпро (Сінево). В сироватці крові визначався метаболіт вітаміну D, що синтезується печінкою – 25 гідроксикальциферол (25(OH)D), який на сьогодні є індикатором забезпеченості вітаміну D організму людини. Для верифікації діагнозу дефіциту та недостатності вітаміну D використовували класифікацію (M.F. Holick, 2011) прийняту міжнародним інститутом медицини та комітетом ендокринологів. За даною класифікацією рівень 25(OH)D в сироватці крові від 30-85 нг/мл відповідає показнику нормального вмісту, рівень 25-гідроксикальциферолу від 29-20 нг/мл у крові вважається субоптимальним вмістом вітаміну, показник менше 20 нг/мл відповідає дефіциту вітаміну D

З додаткових методів дослідження було проведено анкетування хворих та в контрольній групі для оцінки впливу продуктів-донаторів вітаміну D на вміст вітаміну D та виявлення впливу сезонного чинника на вміст вітаміну D в сироватці крові в різні пори року. У складі мультидисциплінарної команди (лікар-дієтолог, інфекціоніст, гастроентеролог) була створена анкета-опитувальник, яка передбачала реєстрацію частоти вживання продуктів, які містять найбільшу кількість вітаміну D і являються основними продуктами-донаторами вітаміну D. До складу анкети входили 5 запитань з переліком продуктів з максимальним вмістом вітаміну D (печінка тріски, риба жирних сортів, м'ясні продукти, зокрема печінка телятини, яловичини, птиці, свинини, молочні продукти, яйця. Аналіз анкетування проводився з оцінкою частоти вживання продуктів з використанням категорій: регулярно, рідко, повна відмова.

Проведене наукове дослідження є проспективним, рандомізованим клінічним дослідженням, яке складалося з двох етапів: на I-му етапі вивчали вміст вітаміну D та проводили порівняльний аналіз порушень обміну вітаміну D у хворих на ХВГС і здорових осіб; проводили анкетування хворих та здорових осіб для оцінки впливу донаторів харчування на вміст вітаміну D та аналіз впливу ендогенного шляху надходження вітаміну D на метаболізм холекальциферолу в різні пори року. На II-му етапі вивчено взаємозв'язок рівня вітаміну D з біохімічними показниками хворих на ХВГС, інфікуванням різними генотипами вірусу, вірусним навантаженням, ступенем виразності фібротичних змін; вивчено динаміку вмісту вітаміну D у сироватці крові на тлі противірусного лікування залежно від додаткового включення

холекальциферолу до ПВТ хворих на ХВГС, вивчено ефективність застосування препаратів вітаміну D разом з противірусним лікуванням.

Відповідно дизайну дослідження на першому етапі групи розподілялись залежно від вмісту вітаміну D в сироватці крові: 1 група пацієнти, що мали оптимальний рівень вітаміну D ($n=18$); 2 група – субоптимальний вміст вітаміну D ($n=38$); 3 група – дефіцит вітаміну D ($n=44$). Група хворих та здорових осіб обстежена у осінньо-зимовий період ($n=33$) та ($n=14$) відповідно та група хворих та здорових осіб обстежена у весняно-літній період ($n=67$) та ($n=16$) відповідно. На другому етапі групи хворих на ХВГС були сформовані наступним чином: I група – з нормальним рівнем вітаміну D, ($n=18$); II група – зі зниженим рівнем вітаміну D (субоптимальний вміст та дефіцит), ($n=82$). Далі хворі з субоптимальним вмістом цього вітаміну методом простої рандомізації були поділені на групи: I група (основна) ($n=41$) – хворі окрім противірусної терапії додатково лікувались холекальциферолом з першого дня у дозі 4000 МО/добу впродовж 3 місяців при недостатності вітаміну D, та в дозі 8000 МО при дефіциті вітаміну D, після чого через три місяці проводилось повторне дослідження рівня 25(OH)D в сироватці крові; II група (порівняння) ($n=41$) – хворі отримували лише ПВТ. Хворі обох досліджуваних груп були співставлені за схемами ПВТ. Так, у I групі 16 хворих лікувались подвійною ПВТ (пег-інтерферон- α -2b + рибавірін) протягом 24-48 тижнів залежно від генотипу вірусу та 25 хворих лікувались за безінтерферовою схемою (софосбувір + даклатасвір) протягом 12 тижнів. У II групі 26 хворих лікувались подвійною ПВТ (пег-інтерферон- α -2b + рибавірін) протягом 24-48 тижнів залежно від генотипу вірусу та 15 хворих лікувались за безінтерферовою схемою (софосбувір + даклатасвір) протягом 12 тижнів.

Електронна база даних створена на персональному комп'ютері за допомогою програми Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-VM47K-749PV-PG3KT). Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою персонального комп'ютера 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/>).

Для статистичної обробки матеріалів дослідження використовувались 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 Манна-Уїтні, при множинному порівнянні – за допомогою критерія Краскела-Уолліса. Визначення достовірності тренду кількісних показників між групами проводили за допомогою критерію Джонкхіра-Терпстри. Якісні показники були представлені у вигляді n (%) та їх порівняння проводили за допомогою критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона, без поправки Йейтса на безперервність. Для визначення сили зв'язку між якісними показниками обчислювали відношення шансів. Силу впливу сезонності на вірогідність розвитку дефіциту вітаміну D оцінювали за допомогою

розрахунку відношення шансів. Кореляційний аналіз проводили з використанням непараметричного коефіцієнту кореляції Спірмена (ρ). Для аналізу взаємозв'язків між різними ознаками використовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ). Коефіцієнт кореляції у діапазоні $0,7 \leq |\rho| < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |\rho| < 0,7$ – на зв'язок середньої сили; $0 < |\rho| < 0,3$ – на слабкий кореляційний зв'язок. Проводили лінійний регресійний аналіз з представленням рівняння лінійної регресії. Термін досягнення СВВ у групах спостереження оцінювали за побудовою кривих Каплана-Маєра. Достовірність розбіжностей між кривими досліджували за допомогою лог-ранк тесту. Вплив режиму лікування та вірогідність досягнення стійкої вірусологічної відповіді досліджували за допомогою регресії Кокса. Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці нульових гіпотез приймалося рівним 0,05 (5%).

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами проведених досліджень було встановлено, що лише 18 (18,0 %) хворих мали нормальний вміст вітаміну D, у 38 (38,0 %) виявлено субоптимальний вміст, та у 44 (44%) – дефіцит вітаміну D ($p < 0,001$) в сироватці крові. Порушення метаболізму вітаміну D переважали серед працездатних пацієнтів вікової категорії 45-59 років (61,4 %). Стать хворих на ХВГС не впливала на вміст вітаміну D в сироватці пацієнтів ($p > 0,05$). Медіани вмісту вітаміну у хворих на ХВГС з різним рівнем його змін наведені в таблиці 1.

Таблиця 1 – Розподіл пацієнтів залежно від рівня 25(OH) D в сироватці крові, ME (IQR: Q₂₅; Q₇₅)

Показник	1 група (нормальний вміст вітаміну D)	2 група (недостатність вітаміну D)	3 група (дефіцит вітаміну D)	p
Кількість пацієнтів, n (%)	18 (18,0)	38 (38,0)	44 (44,0)	
25(OH)D, нг/мл	39,0 (37,4; 44,3)	24,9 (22,3; 28,6)	15,9 (10,2; 18)	<0,001

Серед хворих на ХВГС нами було виявлено вищий ($p < 0,001$) відсоток пацієнтів з дефіцитом та субоптимальним вмістом вітаміну D – 82 (82,0 %), порівняно зі здоровими особами 9 (36,7 %), що з одного боку можна пояснити порушенням метаболізму вітаміну D в гепатобіліарній системі у зв'язку з ураженням печінки. При порівнянні медіани вмісту 25(OH)D в сироватці крові хворих на ХВГС та здорових людей було встановлено, що у здорових осіб медіана вмісту вітаміну D відповідає нормальному показнику вітаміну D – 33,1 (27,0; 38,0) нг/мл, а у хворих на ХВГС – недостатнього вмісту вітаміну D – 21,9 (16,5; 29,0) нг/мл, ($p < 0,001$). Порівняння частоти реєстрації різного рівня змін вмісту 25(OH)D в сироватці крові хворих на ХВГС та здорових осіб наведено в таблиці 2.

Таблиця 2 – Порівняння частоти реєстрації різного ступеня виразності змін вмісту 25(OH)D в сироватці крові хворих на ХВГС та здорових осіб, абс. %

Групи	Хворі на ХВГС (n = 100)	Здорові особи (n = 30)	χ^2 , p
Нормальний вміст 25(OH)D	18 (18,0%)	19 (63,3%)	$\chi^2= 23,29$ p<0,001
Недостатність вмісту 25(OH)D	38 (38,0%)	9 (30,0%)	$\chi^2= 0,64$ p>0,05
Дефіцит вмісту 25(OH)D	44 (44,0%)	2 (6,7%)	$\chi^2= 14,07$ p<0,001

Аналіз впливу сезонного фактору на вміст вітаміну D у хворих на ХВГС та здорових осіб показав, що у хворих незалежно від сезонності, визначався знижений рівень вмісту вітаміну D ($p=0,31$), порівняно із контрольною групою ($p=0,015$). Розрахунок відношення шансів підтвердив відсутність зв'язку у хворих на ХВГС з чинником сезонності. У хворих на ХВГС спостерігалось стійке зниження цього показнику, яке обумовлено, на наш погляд, негативним впливом самої хвороби на метаболізм вітаміну D, незалежно від пори року (відношення шансів =1,22, довірчий інтервал (0,38-3,90). У здорових осіб навпаки, рівень вітаміну D контролювався порою року: весною та влітку цей показник у межах норми, восени та взимку спостерігалось сезонне зниження вітаміну D до субоптимального рівня у більшості хворих (рис. 1).

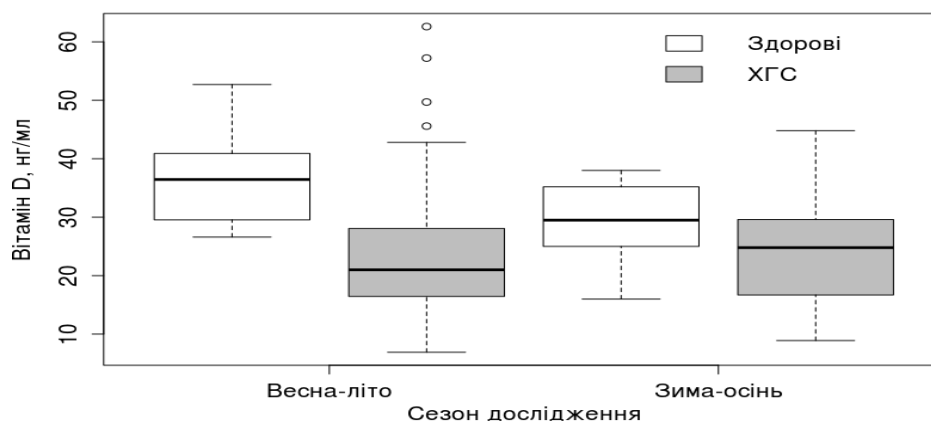


Рис. 1. Вміст вітаміну D ME (IQR) у хворих на ХГС та у здорових осіб залежно від пори року

Нами було проведено анкетування хворих на ХВГС та здорових осіб стосовно екзогенного надходження вітаміну D до організму. До складу анкети входили 5 запитань з переліком продуктів з максимальним вмістом вітаміну D: 1 запитання – печінка тріски, 2 запитання – риба жирних сортів, 3 запитання – м'ясні продукти

(зокрема печінка телятини, яловичини, птиці, свинини), 4 запитання – молочні продукти, 5 запитання – яйця. Аналіз анкетування проводився з оцінкою частоти вживання продуктів з використанням категорій: регулярно, рідко, повна відмова. Аналіз анкетування вживання харчових продуктів, які містять вітамін D серед хворих на ХВГС та здорових осіб, показав, що як хворі на ХВГС, так і здорові люди достатньо часто вживали продукти з великим вмістом вітаміну D.

Встановлено різницю вибору продуктів в раціонах досліджуваних груп: серед хворих достатньо часто використовуються м'ясні, молочні продукти і яйця, проте обмежено вживання продуктів з найбільш високим рівнем вітаміну D – жирних продуктів рибного походження (печінка тріски, жирні сорти риби). У здорових осіб в відносно рівній мірі вживаються всі види продуктів, тобто раціон цих людей більш різноманітний. Таке розподілення в виборі раціону, на наш погляд, можна пояснити зниженням толерантності до жирних продуктів і обмеженням дієти, яку призначають при хронічних хворобах печінки, ($p < 0,001$). Тобто, у хворих на ХВГС нами встановлено зниження надходження вітаміну D, яке пов'язано з обмеженням дієтичного режиму, а саме зменшенням споживання продуктів-донаторів, що являються основним шляхом надходження вітаміну D в організм (рис. 2-б).

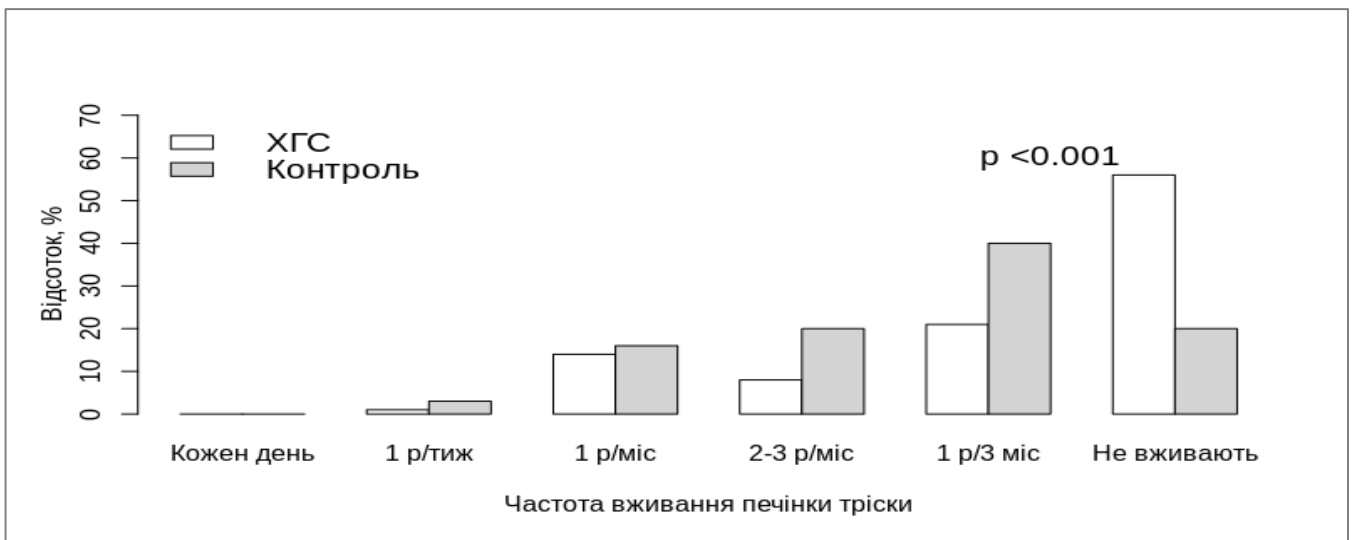


Рис. 2. Порівняння частоти споживання печінки тріски у хворих на ХВГС та здорових осіб, % ($p < 0,001$)

За результатами оцінки змін біохімічних показників у хворих на ХВГС залежно від змін вмісту вітаміну D в сироватці крові було встановлено, що за умов нормального вмісту вітаміну D в сироватці крові виразність некрозо-запальної активності в печінці вище, ніж у пацієнтів з недостатністю та дефіцитом цього вітаміну, що підтверджувалося більш вираженим синдромом цитолізу ($p = 0,03$) та вищою частотою реєстрації підвищеної активності АЛАТ (83,3 % проти 53,7 %, $p = 0,02$). Інші показники функціонального стану печінки не залежали від змін вмісту вітаміну D в сироватці крові (табл. 3).

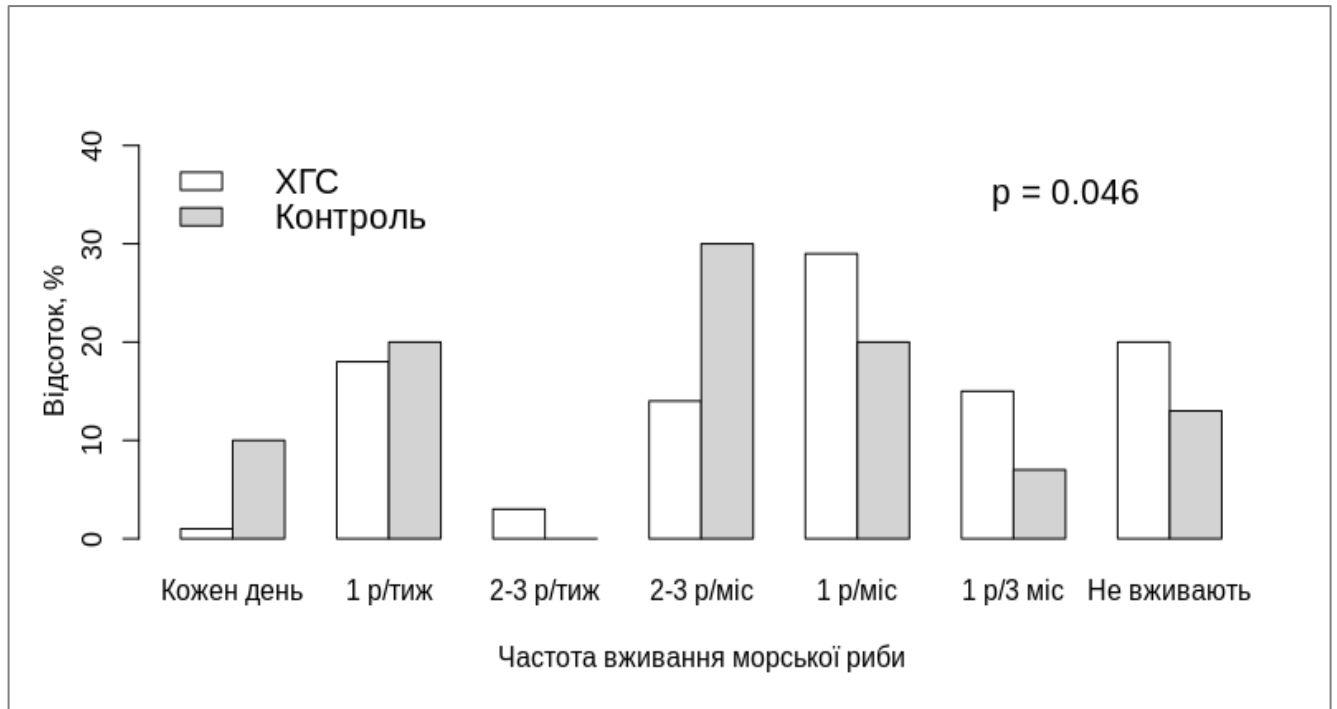


Рис. 3. Порівняння частоти споживання морської риби жирних сортів хворими на ХВГС та здорових осіб, % ($p = 0,046$)

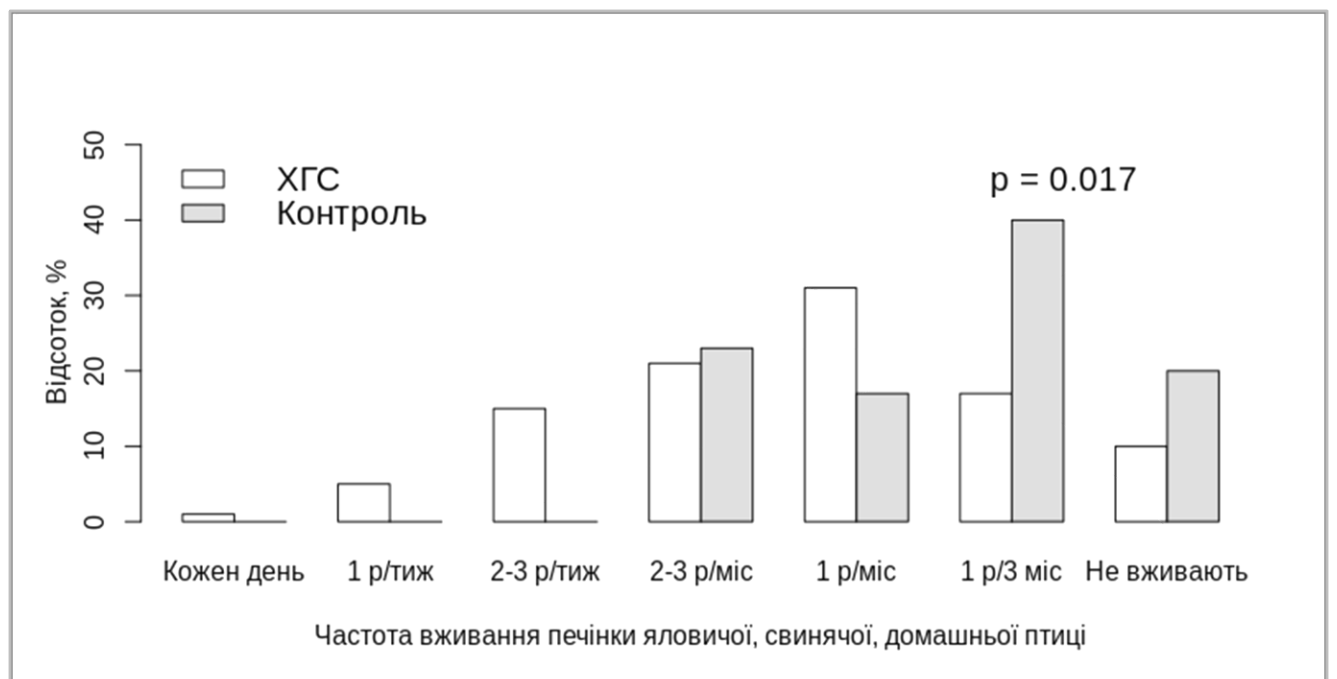


Рис. 4. Порівняння частоти споживання печінки яловичої, домашньої птиці, свинячої у хворих на ХВГС та здорових осіб, % ($p = 0,017$)

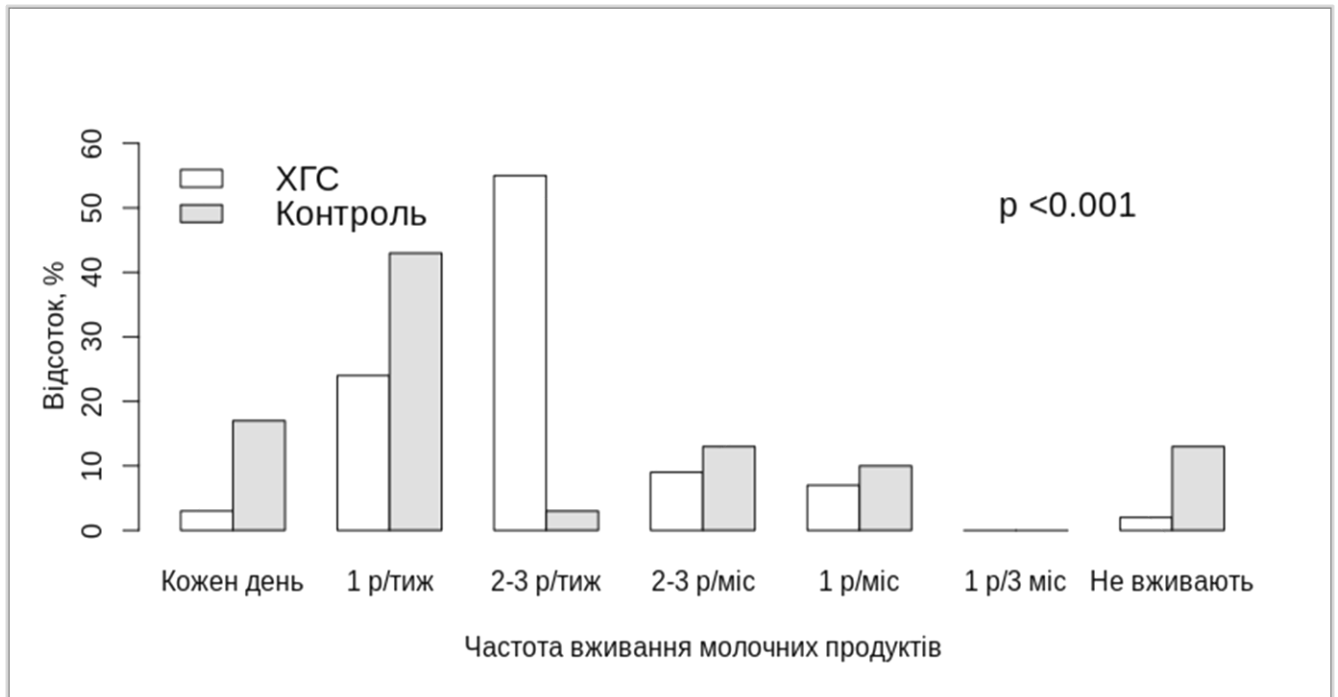


Рис. 5. Порівняння частоти споживання молочних продуктів у хворих на ХВГС та здорових осіб, % ($p < 0,001$)

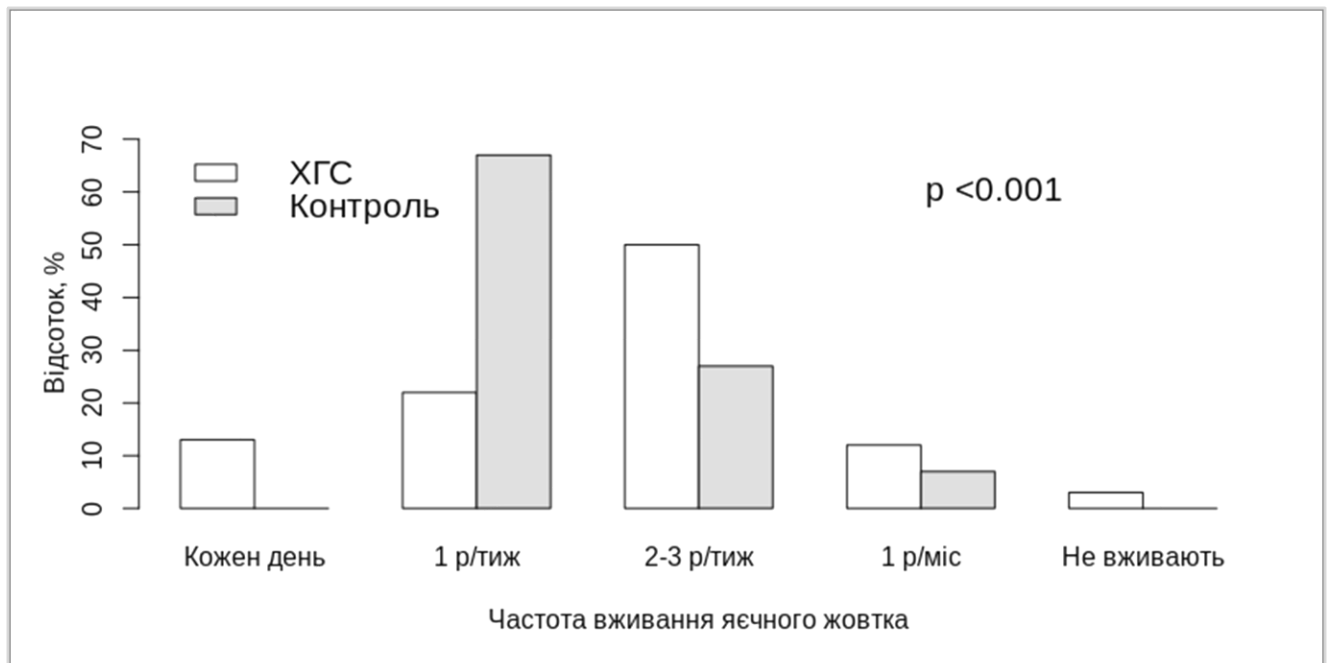


Рис. 6. Порівняння частоти споживання яєчного жовтка у хворих на ХВГС та здорових осіб, % ($p < 0,001$)

Таблиця 3 – Біохімічні показники функціонального стану печінки у пацієнтів з ХВГС залежно від рівня вітаміну D в сироватці крові, Me (IQR: Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці виміру	Хворі на ХВГС		p
	з нормальним вмістом вітаміну D (n = 18)	з дефіцитом та недостатністю вітаміну D (n = 82)	
Загальний білок, г/л	76,0 (71,0; 78,0)	75,0 (66,2; 78,0)	0,59
Альбумін, г/л	47,0 (44,0; 53,2)	45,5 (39,0; 50,0)	0,25
АлАТ, Од/л	42,0 (36,0; 96,0)	36,0 (18,0; 60,0)	0,03
Підвищена АлАТ, абс (%)	15 (83,3 %)	44 (53,7 %)	0,02
АсАТ, Од/л	42,0 (25,5; 54,0)	30,0 (24,0; 48,0)	0,34
Загальний білірубін, мкмоль/л	16,0 (11,2; 19,2)	16,0 (15,0; 22,0)	0,37
Лужна фосфатаза, Од/л	90,5 (64,2; 127,5)	86,0 (71,0; 137,8)	0,71
Альфа-фетопротейн, МО/мл	2,9 (1,9; 3,1)	2,9 (1,9; 4,2)	0,34
Глюкоза крові, ммоль/л	5,2 (4,7; 5,5)	5,3 (4,5; 5,5)	0,32

За результатами аналізу взаємозв'язків ступеня виразності фіброзу печінки зі ступенем виразності змін вмісту вітаміну D в сироватці крові було встановлено, що відсоток хворих на ХВГС з дефіцитом та недостатністю вітаміну D мав тенденцію до зростання ($p=0,51$) зі збільшенням стадії фіброзу. За наявності у хворих на ХВГС субнормального рівня вмісту вітаміну D в сироватці крові збільшувалася частка пацієнтів з тяжким фіброзом печінки, що підтверджувалося нижчим співвідношенням пацієнтів зі стадіями F1-2:F3-4, порівняно з хворими, які мали нормальний показник вітаміну D в сироватці крові за результатами проведених неінвазивних тестів (табл. 4).

Нами не було отримано зв'язку рівня змін вітаміну D в сироватці крові хворих на ХВГС з генотипом вірусу гепатиту С ($p=0,48$). Проведена лінійна регресія показала статистично недостовірний ($p=0,32$) слабкий позитивний зв'язок між вірусним навантаженням та вмістом вітаміну D в сироватці крові хворих на ХВГС.

В подальшій частині роботи нами було проведено порівняння динаміки біохімічної та вірусологічної відповіді хворих на ХВГС із субнормальним рівнем вітаміну D в сироватці крові залежно від додаткового застосування холекальциферолу на тлі протівірусної терапії, а також було оцінено динаміку змін вмісту вітаміну D в сироватці крові

Таблиця 4 – Порівняння частоти реєстрації різних ступенів виразності фіброзу печінки у пацієнтів з ХВГС залежно від рівня вітаміну D в сироватці крові, Me (IQR: Q₂₅; Q₇₅)

Стадії фіброзу	Хворі на ХВГС	
	з нормальним вмістом вітаміну D (n = 18)	з дефіцитом та недостатністю вітаміну D (n = 82)
F1-F2 (n = 58)	13 (72,2 %)	45 (54,9 %)
F3-F4 (n = 42)	5 (27,8 %)	37 (45,1 %)
Співвідношення F1-F2:F3-F4	2,5:1	1,2:1

Аналіз результатів біохімічного дослідження показав, що динаміка активності амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) в сироватці крові не залежала від початкового статусу вітаміну D і додаткового застосування лікувальних доз холекальциферолу на фоні ПВТ. Частота нормалізації активності АлАТ на момент завершення періоду спостереження в I і II групах не відрізнялася (p=0,08) і склала відповідно 17 (60,7 %) та 26 (81,2 %) хворих.

За результатами аналізу динаміки вірусологічної відповіді було встановлено, що додаткове включення до ПВТ хворих на ХВГС із субнормальним вмістом вітаміну D в сироватці крові лікувальних доз холекальциферолу з урахуванням ступеня виразності його змін дало змогу підвищити ефективність лікування цієї категорії хворих. Результати діаграми Каплана-Маєра щодо динаміки досягнення СВВ у пацієнтів I та II групи показали, що швидкість досягнення СВВ у I групі (ПВТ з додаванням холекальциферолу) була достовірно швидшою (p<0,001), ніж у II групі, де хворі на ХВГС із субнормальним вмістом вітаміну D в сироватці крові отримували лише протівірусне лікування (рис. 7).

Отримані нами дані свідчать, що більшість пацієнтів I групи досягли негатиції HCV-RNA в крові вже на 4-му тижні спостереження. Всі (100 %) хворі I групи, які додатково отримували холекальциферол з першого дня протівірусного лікування, через 4 тижні терапії досягли швидкої вірусологічної відповіді, проти 56,1% хворих II групи, які отримували лише ПВТ (p<0,001). Частота досягнення

СВВ через 24 тижні після завершення лікування виявилася статистично значуще вище у хворих на ХВГС І групи, порівняно з пацієнтами ІІ групи, що склало відповідно 100% проти 87.8% ($p = 0,02$) (рис. 7).

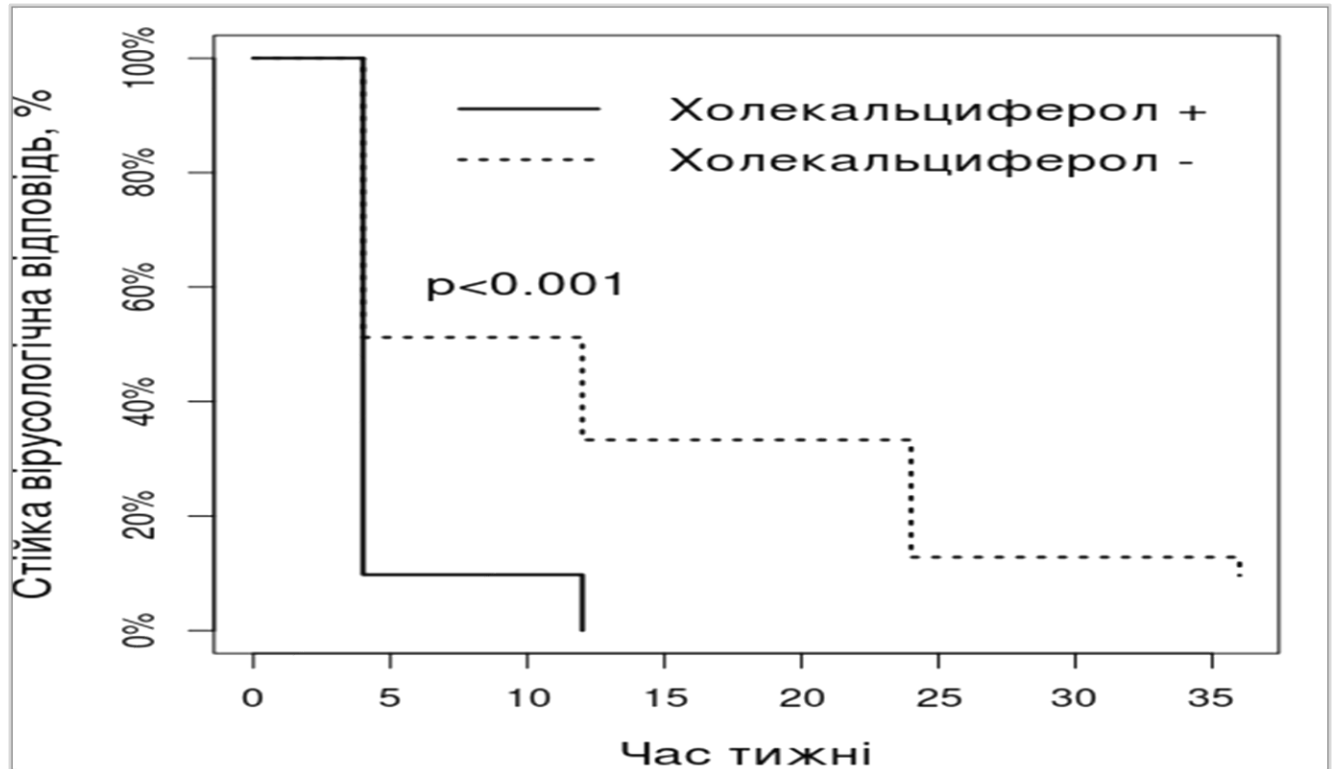


Рис. 7. Динаміка досягнення СВВ у хворих на ХВГС із субнормальним вмістом вітаміну D в сироватці крові залежно від додаткового застосування холекальциферолу при проведенні ПВТ

Для індивідуалізації оцінки ранньої елімінації вірусу було проведено обчислення за допомогою регресії Кокса. Результати проведеної регресії Кокса для вивчення вірогідності раннього досягнення негатизації HCV-RNA у хворих на ХВГС із субнормальним вмістом вітаміну D показали, що у пацієнтів групи І (ПВТ із додатковим призначенням холекальциферолу) вірогідність раннього виліковування була в 3 рази вищою, ніж у пацієнтів групи ІІ ($p < 0,001$) – (лише ПВТ) (табл. 5).

За результатами оцінки динаміки вмісту вітаміну D в крові хворих на ХВГС із субнормальним вмістом вітаміну D в крові до початку ПВТ залежно від проведеного лікування нами було встановлено, що у пацієнтів обох досліджуваних груп ПВТ супроводжувалася підвищенням вмісту вітаміну D в сироватці крові ($p < 0,05$), порівняно з відповідним показником до проведення лікування.

Проте лише в групі хворих, які додатково з протівірусним лікуванням отримували холекальциферол, вміст вітаміну D в крові піднявся до нормального рівня ($p < 0,001$, критерій Манна-Уїтні), а у групі хворих, що не отримували

холекальциферол, вміст вітаміну D залишився на недостатньому рівні ($p=0,02$, критерій Манна-Уїтні). Тобто включення холекальциферолу до комплексного протівірусного лікування хворих на ХВГС із субнормальним вмістом цього вітаміну до початку лікування сприяє підвищенню вмісту вітаміну D до нормального рівня ($p<0,001$) (рис. 8) та пришвидшує вірусологічну відповідь (табл. 5).

Таблиця 5 – Результати регресії Кокса для визначення вірогідності досягнення ранньої елімінації HCV-RNA залежно від додаткового призначення холекальциферолу хворим на ХВГС із субнормальним вмістом вітаміну D в сироватці крові

Групи	Відношення ризиків	Нижня межа ДІ	Верхня межа ДІ	p
I група, (n = 41) /II група, (n = 41)	0,32	0,19	0,53	< 0,001

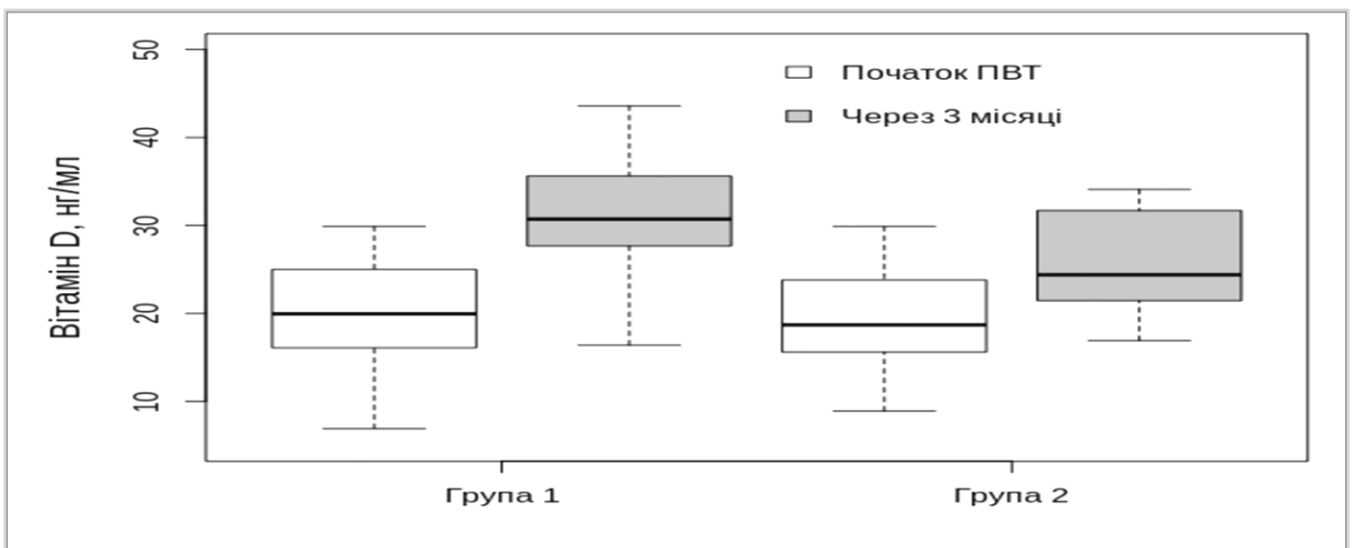


Рис. 8. Динаміка вмісту вітаміну D в сироватці крові хворих на ХВГС із субнормальним вмістом цього вітаміну до проведення лікування залежно від додаткового включення до ПВТ холекальциферолу Me (IQR: Q₂₅; Q₇₅)

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у підвищенні ефективності протівірусного лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С шляхом клініко-патогенетичного обґрунтування додаткового застосування перорального холекальциферолу на підставі з'ясування особливостей порушень метаболізму вітаміну D.

1. У хворих на хронічний вірусний гепатит С вміст вітаміну D в сироватці крові нижче ($p < 0,001$), ніж у здорових осіб, а рівень його зниження не залежить від віку та статі пацієнтів. Частота виявлення субоптимального рівня вітаміну D у хворих на хронічний вірусний гепатит С складає 82,0 % проти 36,7 % у здорових осіб ($p < 0,001$).
2. Вміст вітаміну D в сироватці крові хворих на хронічний вірусний гепатит С незалежно від пори року нижче, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$), а рівень його зниження не залежить від сезонності (відношення шансів = 1,22, довірчий інтервал (0,38-3,90). Дефіцит і недостатність вітаміну D стійко реєструються у більшості пацієнтів як в періоді осінь-зима – 78,6 %, так і весна-літо – 83,5 %, перевищуючи відповідні показники здорових осіб ($p < 0,001$). У хворих на хронічний вірусний гепатит С зниження надходження вітаміну D підтверджується обмеженням дієтичного режиму за рахунок зменшення ($p < 0,001$) споживання продуктів-донаторів за результатами анкетування.
3. У хворих на хронічний вірусний гепатит С за умов нормального вмісту вітаміну D в сироватці крові виразність некрозо-запальної активності в печінці вище, ніж у пацієнтів з недостатністю та дефіцитом цього вітаміну, що підтверджується більш вираженим синдромом цитолізу ($p = 0,03$) та вищою частотою реєстрації підвищеної активності АлАТ (83,3 % проти 53,7 %, $p = 0,02$). Інші показники функціонального стану печінки не залежать від змін вмісту вітаміну D в сироватці крові.
4. За наявності у хворих на хронічний вірусний гепатит С дефіциту та недостатності вітаміну D в сироватці крові збільшується частка пацієнтів з тяжким фіброзом печінки, що підтверджується нижчим співвідношенням пацієнтів зі стадіями F1-2:F3-4, порівняно з хворими, які мають нормальний показник вітаміну D в сироватці крові (1,2:1 проти 2,5:1) за результатами неінвазивних тестів.
5. Включення холекальциферолу до противірусного лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С з недостатністю та дефіцитом вітаміну D в сироватці крові збільшує вірогідність досягнення ранньої елімінації HCV-RNA ($p < 0,001$) та частоту формування стійкої вірусологічної відповіді ($p = 0,02$). За умов додаткового застосування холекальциферолу противірусна терапія супроводжується нормалізацією вмісту цього вітаміну. У пацієнтів, які отримували лише противірусну терапію, на момент завершення лікування вміст цього вітаміну залишався субнормальним ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для виділення хворих на хронічний вірусний гепатит С з високим ризиком відсутності формування стійкої вірусологічної відповіді при проведенні противірусної терапії доцільно визначати вміст вітаміну D в сироватці крові до початку лікування.
2. З метою ранньої діагностики порушень метаболізму вітаміну D у хворих на хронічний вірусний гепатит С доцільно проведення анкетування для

з'ясування чи є у пацієнта обмеження дієтичного режиму за рахунок зменшення споживання продуктів-донаторів вітаміну D.

3. Для підвищення ефективності противірусної терапії хворим на хронічний вірусний гепатит С з недостатністю та дефіцитом вітаміну D в сироватці крові доцільно додатково призначати перорально холекальциферол протягом 3-х місяців в дозах: 4000 МО/добу при недостатності вітаміну D, 8000 МО/добу при дефіциті вітаміну D. В подальшому провести повторне дослідження вмісту вітаміну D в сироватці крові та за необхідності провести корекцію дози.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Особливості вмісту вітаміну D при хронічному вірусному гепатиті С. Л.Р. Шостакович-Корецька, М.А. Ніколайчук, І.В. Будаєва, О.П. Шевченко-Макаренко, В.Д. Ткаченко. Актуальна інфектологія. 2016. № 4 (13). С. 57-59. *(Дисертантом виконано аналіз літературних джерел, проведено набір матеріалу, здійснено дослідження, сформульовано висновки).*
2. Аналіз частоти вживання продуктів, які містять вітамін D серед хворих на хронічний вірусний гепатит С та в групі здорових осіб. Л.Р. Шостакович-Корецька, М.А. Ніколайчук, І.В. Будаєва, В.Д. Ткаченко, А.А. Турчина, Н.А. Турчин. Гепатологія. 2019. № 3 (45). С. 42-52. *(Дисертантом проведено анкетування тематичних хворих, проаналізовано анкети, проведено статистичну обробку даних, формування висновків).*
3. Забезпеченість вітаміном D пацієнтів з хронічним гепатитом С. М.А. Ніколайчук, Л.Р. Шостакович-Корецька, І.В. Будаєва, О.П. Шевченко-Макаренко. Інфекційні хвороби. 2019. № 3 (97). С. 10-15. *(Дисертантом виконано ведення тематичних хворих, їх обстеження в динаміці, статистичну обробку даних, формування висновків).*
4. Порівняльний аналіз вмісту вітаміну D у хворих на хронічний вірусний гепатит С та здорових. Л.Р. Шостакович-Корецька, М.А. Ніколайчук, І.В. Будаєва, О.П. Шевченко-Макаренко, К.Ю. Литвин, С.В. Білецька. Медичні перспективи. 2019. Том XXIV. № 4. С. 99-109. *(Дисертантом проведено та узагальнено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів).*
5. Nikolaichuk M. Characteristics of biochemical values in patients with HCV infection before conducting antiviral therapy depending on vitamin D level. Modern Science – Moderní věda. Praha. Česká republika, Nemoros. 2020. № 1. P. 111-117. *(Дисертантом виконано ведення тематичних хворих, їх обстеження в динаміці, статистичну обробку даних, формування висновків).*
6. Взаимосвязь витамина D с генотипом, фиброзом, вирусной нагрузкой у больных с хроническим гепатитом С. Л.Р. Шостакович-Корецкая, М.А. Николайчук, И.В. Будаева, О.П. Шевченко-Макаренко, В.Д. Ткаченко. Клиническая инфектология и паразитология. 2020. Т. 9. № 1. С. 71-80. *(Дисертантом проведено набір*

матеріалу, статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на хронічний вірусний гепатит С у Дніпропетровську. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, М.А. Ніколайчук, В.Д. Ткаченко, О.А. Турчина. «Мечніковські читання 2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій»: Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, 12-13 травня 2016 року, м. Харків. Харків: Харківський національний медичний університет, 2016. С. 167-169. *(Дисертантом виконано аналіз літературних джерел)*.
8. Рівень вітаміну D у хворих на хронічний гепатит С. Л.Р. Шостакович-Корецька, М.А. Ніколайчук, О.П. Шевченко-Макаренко, І.В. Будаєва, В.Д. Ткаченко. «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах»: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 5-6 жовтня 2017 року, м. Житомир. Тернопіль: ТДМУ. «Укрмедкнига», 2017. С. 168-169. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, аналіз літературних джерел)*.
9. Vitamin D level in patients with Chronic Viral Hepatitis C. Nikolaichuk M., Shostakovych-Koretska L., Sheveleva E. 4th Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV: Abstracts, 11-12 October 2018, Prague, Czech Republic. Reviews in Antiviral Therapy & Infections Diseases. 2018. № 12. P. 48. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, статистична обробка даних, аналіз літературних джерел, підготовлено матеріали до друку)*.
10. Результати моніторингу противірусної терапії хворих на хронічні вірусні гепатити у Дніпропетровській області. О.П. Шевченко-Макаренко, Л.Р. Шостакович-Корецька, М.А. Ніколайчук, В.Д. Ткаченко. «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 4-5 квітня 2019 року, м. Київ. Актуальна інфектологія. 2019. Том 7. № 2. С. 83-84. *(Дисертантом виконано аналіз літературних джерел, проведена робота з медичною документацією)*.
11. New aspects of the impact of co-infection with hepatitis B virus and co-infection with human immunodeficiency virus on the probability of HCV spontaneous elimination among Ukrainian HCV-infected cohort. N. Zhandarova, T. Kyrychenko, A. Kiurdzhyieva, M. Nikolaichuk. 5th Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV: Abstracts, 19-20 September 2019, Vilnius, Lithuania. Reviews in Antiviral Therapy & Infections Diseases. 2019. № 9. P. 61. *(Дисертантом виконано аналіз літературних джерел)*.
12. Динаміка вірусологічної відповіді у хворих з хронічним вірусним гепатитом С при застосуванні препарату вітаміну D₃ разом з противірусною терапією. Ніколайчук М.А., Шостакович-Корецька Л.Р. «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції, 12-13 березня 2020 року, м. Харків. У 2-х т.

Харків: НФаУ, 2020. Т. 2. С. 405-407. (Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз, узагальнення та статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено матеріали до друку).

АНОТАЦІЯ

Ніколайчук М.А. Роль порушень метаболізму вітаміну D₃ у хворих на хронічний вірусний гепатит С та вплив перорального холекальциферолу на ефективність протівірусної терапії. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. Харків, 2020.

Мета дослідження – підвищити ефективність протівірусного лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С шляхом клініко-патогенетичного обґрунтування додаткового застосування перорального холекальциферолу на підставі з'ясування особливостей порушень метаболізму вітаміну D.

Виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження 100 хворих на ХВГС віком від 18 до 75 років та 30 здорових осіб. Визначено вміст вітаміну D в сироватці крові за допомогою імунохімічного з електрохемілюмінесцентною детекцією методу. Хворим на ХВГС із субнормальним рівнем вітаміну D в сироватці крові проведено протівірусне лікування та оцінена його ефективність залежно від додаткового застосування холекальциферолу.

За результатами проведених досліджень було встановлено, що у хворих на ХВГС вміст вітаміну D в сироватці крові був нижчий ($p < 0,001$), ніж у здорових осіб, а рівень його зниження не залежав від віку та статі пацієнтів, а також тривалості захворювання. Частота виявлення субоптимального рівня вітаміну D у хворих на ХВГС склала 82,0 % проти 36,7 % у здорових осіб ($p < 0,001$). Вміст вітаміну D в сироватці крові хворих на ХВГС незалежно від пори року виявився нижчим, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$), а рівень його зниження не залежав від сезонності (відношення шансів = 1.22, довірчій інтервал (0.38-3.90)). Дефіцит і недостатність вітаміну D стійко реєструвалися у більшості пацієнтів як в періоді осінь-зима – 78,6 %, так і весна-літо – 83,5 %, перевищуючи відповідні показники здорових осіб ($p < 0,001$). У хворих на ХВГС зниження надходження вітаміну D підтверджувалося даними щодо обмеження дієтичного режиму за рахунок зменшення ($p < 0,001$) споживання продуктів-донаторів за результатами анкетування.

Аналіз виразності некрозо-запальних змін в печінці та ступеня фіброзу печінки у хворих на ХВГС показав певну залежність від сироваткового рівня вітаміну D. Так, у хворих на ХВГС за умов нормального вмісту вітаміну D в сироватці крові виразність некрозо-запальної активності в печінці виявилася вище, ніж у пацієнтів з недостатністю та дефіцитом цього вітаміну, що підтверджувалося більш вираженим синдромом цитолізу ($p = 0,03$) та вищою частотою реєстрації підвищеної активності АлАТ (83,3 % проти 53,7 %, $p = 0,02$). Інші показники функціонального стану печінки не залежать від змін вмісту вітаміну D в сироватці крові. За наявності у хворих на ХВГС дефіциту та недостатності вітаміну D в

сироватці крові збільшувалася частка пацієнтів з тяжким фіброзом печінки, що підтверджувалося нижчим співвідношенням пацієнтів зі стадіями F1-2:F3-4, порівняно з хворими, які мали нормальний показник вітаміну D в сироватці крові (1,2:1 проти 2,5:1) за результатами неінвазивних тестів.

За результатами аналізу ефективності додаткового включення холекальциферолу до противірусного лікування хворих на ХВГС із субнормальним рівнем вітаміну D в сироватці крові було доведено доцільність зазначеної індивідуалізації терапії. Так, включення холекальциферолу до противірусного лікування хворих на ХВГС з недостатністю та дефіцитом вітаміну D в сироватці крові збільшувало вірогідність досягнення ранньої елімінації HCV-RNA ($p < 0,001$) та частоту формування стійкої вірусологічної відповіді ($p = 0,02$). За умов додаткового застосування холекальциферолу противірусна терапія супроводжувалася нормалізацією вмісту цього вітаміну. У пацієнтів, які отримували лише противірусну терапію, на момент завершення лікування вміст цього вітаміну залишався субнормальним ($p < 0,001$).

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, вітамін D, противірусне лікування.

АННОТАЦІЯ

Николайчук М.А. Роль порушений метаболізму вітаміна D₃ у больних хроническим вирусным гепатитом С и влияние перорального холекальциферола на эффективность противовирусной терапии. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины. Харьков, 2020.

Цель исследования – повысить эффективность противовирусного лечения больных хроническим вирусным гепатитом С путем клинико-патогенетического обоснования дополнительного применения перорального холекальциферола на основании выяснения особенностей нарушений метаболізму вітаміна D.

Выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование 100 больнх ХВГС в возрасте от 18 до 75 лет и 30 здоровых лиц. Определено содержание вітаміна D в сыворотке крови с помощью иммунохимического с электрохемилюминесцентной детекцией метода. Больным ХВГС с субнормальным уровнем вітаміна D в сыворотке крови проведено противовирусное лечение и оценена его эффективность в зависимости от дополнительного применения холекальциферола.

По результатам проведенных исследований было установлено, что у больнх ХВГС содержание вітаміна D в сыворотке крови был ниже ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц, а уровень его снижения не зависел от возраста и пола пациентов, а также длительности заболевания. Частота выявления субоптимального уровня вітаміна D у больнх ХВГС составила 82,0% против 36,7% у здоровых лиц ($p < 0,001$). Содержание вітаміна D в сыворотке крови больнх ХВГС независимо от времени года оказался ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), а уровень его снижения не зависел от сезонности (отношение шансов = 1,22, доверительной интервал (0,38-

3,90). Дефицит и недостаточность витамина D устойчиво регистрировались у большинства пациентов как в периоде осень-зима – 78,6%, так и весна-лето – 83,5%, превышая соответствующие показатели здоровых лиц ($p < 0,001$). У больных ХВГС снижение поступления витамина D подтверждалось данными об ограничении диетического режима за счет уменьшения ($p < 0,001$) потребление продуктов-донаторов по результатам анкетирования.

Анализ выраженности некроза-воспалительных изменений в печени и степени фиброза печени у больных ХВГС показал определенную зависимость от сывороточного уровня витамина D. У больных ХВГС в условиях нормального содержания витамина D в сыворотке крови выраженность некроза-воспалительной активности в печени оказалась выше, чем у пациентов с недостаточностью и дефицитом этого витамина, что подтверждалось более выраженным синдромом цитолиза ($p = 0,03$) и высокой частотой регистрации повышенной активности АЛАТ (83,3% против 53,7%, $p = 0,02$). Другие показатели функционального состояния печени не зависят от изменений содержания витамина D в сыворотке крови. При наличии у больных ХВГС дефицита и недостаточности витамина D в сыворотке крови увеличивалась доля пациентов с тяжелым фиброзом печени, что подтверждалось ниже соотношением пациентов со стадиями F1-2: F3-4, по сравнению с больными, которые имели нормальный показатель витамина D в сыворотке крови (1,2:1 против 2,5:1) по результатам неинвазивных тестов.

По результатам анализа эффективности дополнительного включения холекальциферола к противовирусному лечению больных ХВГС с субнормальным уровнем витамина D в сыворотке крови была доказана целесообразность указанной индивидуализации терапии. Включение холекальциферола к противовирусному лечению больных ХВГС с недостаточностью и дефицитом витамина D в сыворотке крови увеличивало вероятность достижения ранней элиминации HCV-RNA ($p < 0,001$) и частоту формирования устойчивого вирусологического ответа ($p = 0,02$). В условиях дополнительного применения холекальциферола противовирусная терапия сопровождалась нормализацией содержания этого витамина. У пациентов, получавших только противовирусную терапию, на момент завершения лечения содержание этого витамина оставался ниже нормального ($p < 0,001$).

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, витамин D, противовирусная терапия.

ANNOTATION

Nikolaichuk M.A Role of vitamin D₃ metabolism disturbances in patients with chronic viral hepatitis C and influence of oral cholecalciferol on efficacy of antiviral therapy. – Manuscript

The dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences (PhD) in specialty 14.01.13 – infectious diseases. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine. Kharkiv, 2020.

The aim of the study is to improve the effectiveness of antiviral treatment of patients with chronic viral hepatitis C by clinical and pathogenetic substantiation of

additional use of oral cholecalciferol based on finding out the peculiarities of vitamin D metabolism disorders.

A comprehensive complex clinical and laboratory examination of 100 patients with chronic viral hepatitis C at the age of 18 to 75 years and 30 healthy individuals was performed. The content of vitamin D in blood serum was determined by immunochemical with electrochemiluminescent detection method. Patients with HCV with subnormal levels of vitamin D in serum antiviral treatment was carried out and its effectiveness was assessed depending on the additional use of cholecalciferol.

According to the results of studies, it was found that patients with HCV was lower in serum vitamin D content ($p < 0.001$) than in healthy individuals, and the level of its reduction did not depend on the age and sex of patients, as well as the duration of the disease. Frequency of detection of suboptimal level of vitamin D in patients with HCV was 82,0% against 36,7% in healthy individuals ($p < 0.001$). The content of vitamin D in serum of patients with HCV regardless of the season was lower than in healthy individuals ($p < 0.05$), and the level of its reduction was not dependent on seasonality (ratio of chances = 1.22, confidence interval (0,38-3,90). Vitamin D deficiency and insufficiency were steadily registered in most patients both in Autumn-Winter – 78,6% and Spring-Summer – 83,5%, exceeding the corresponding indices of healthy individuals ($p < 0.001$). In patients with HCV, the decrease in intake of vitamin D was confirmed by the data on restriction of dietary regime due to the decrease ($p < 0.001$) in consumption of donor products by the results of the survey.

The analysis of severity of necrosis-inflammatory changes in the liver and degree of liver fibrosis in patients with HCV showed a certain dependence on serum level of vitamin D. Patients with HCV with the normal serum content of vitamin D, the severity of necrosis-inflammatory activity in the liver was higher than in patients with insufficiency and deficiency of this vitamin, which was confirmed by a more pronounced cytolysis syndrome ($p = 0,03$) and high frequency of registration of increased activity of ALT (83,3% vs. 53,7%, $p = 0,02$). Other indicators of the functional state of the liver do not depend on changes in the serum vitamin D content. In the presence of patients with HCV deficiency and deficiency of vitamin D in serum increased the proportion of patients with severe liver fibrosis, which was confirmed by a lower ratio of patients with stages F1-2: F3-4, compared with patients who had a normal rate of vitamin D in serum (1,2:1 vs. 2,5:1) by non-invasive tests.

According to the results of the analysis of the effectiveness of additional inclusion of cholecalciferol to antiviral treatment of patients with HCV with subnormal levels of vitamin D in the serum, the feasibility of this individualization of therapy was proved. Inclusion of cholecalciferol to antiviral treatment of patients with HCV with serum vitamin D deficiency and insufficiency in the blood serum increased the probability of achieving early elimination of HCV-RNA ($p < 0.001$) and the frequency of formation of a stable virologic response ($p = 0,02$). Anti-viral therapy was accompanied by normalization of the content of this vitamin in the conditions of additional use of cholecalciferol. Patients who went through antiviral therapy only, had the content of this vitamin remained below normal ($p < 0.001$) at the time of treatment completion.

Key words: chronic viral hepatitis C, vitamin D, antiviral treatment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АлАТ	– аланін-амінотрансфераза
АсАТ	– аспартат-амінотрансфераза
ПВТ	– противірусна терапія
СВВ	– стійка вірусологічна відповідь
ХВГС	– хронічний вірусний гепатит С
25(ОН)D	– 25-гідроксивітамін D; 25-гідроксикальциферол