

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© 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 рибавірину 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  $\geq 30$  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 <sub>10</sub> 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  $\chi^2$ , 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<br>(35,8-43,5)*              | 32,3<br>(29,8-35,5)* ** | 26,8<br>(25,55-37,1)* ** | 19,3<br>(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 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).

#### 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., Singhanian, 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.