

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-15

УДК: 616.74:616.36-004:621.3.088.6

ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ D ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК З НУТРИТИВНИМ СТАНОМ І ВИЖИВАННЯМ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Ткаченко Т. В., Мороз Л. В., Шевчук С. В., Пентюк Л. О.

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

Відповідальний за листування:
e-mail: tatiana.tkachenko88@gmail.com

Статтю отримано 29 грудня 2022 р.; прийнято до друку 26 січня 2023 р.

Анотація. Оцінка прогнозу є критично важливою при цирозі печінки (ЦП). Дефіцит вітаміну D розглядається як імовірний несприятливий чинник. Мета дослідження - оцінити рівень вітаміну D у хворих на ЦП, встановити поширеність його дефіциту, визначити зв'язок із тяжкістю ЦП, нутритивним станом та виживанням пацієнтів. У дослідження було залучено 95 хворих на ЦП, 61 чоловік та 34 жінки (вік 50,1±1,15 років). Нутритивний стан оцінювали за прогностичним нутритивним індексом (Onodera's Prognostic Nutritional Index, Onodera's PNI). Вміст 25(OH)D₃ у сироватці крові визначали імуноферментним методом. Статистичний аналіз проводили в SPSS v 21.0. Встановлено, що недостатня забезпеченість вітаміном D виявлялась у 9% хворих на ЦП, дефіцит - у 74%, критичний дефіцит у 15% хворих. Декомпенсація ЦП супроводжувалась поглибленням дефіциту вітаміну D. Вміст 25(OH)D₃ у сироватці крові корелював з Child-Turcotte-Pugh та Model For End-Stage Liver Disease ($r = -0,481$, $-0,487$, відповідно, $p < 0,001$). Найнижчі рівні 25(OH)D₃ реєстрували у пацієнтів з тяжким та рефрактерним асцитом, печінковою енцефалопатією та значною гіпоальбумінемією. Нутритивну недостатність виявляли у 34,7% хворих на декомпенсований ЦП, яка асоціювалась із дефіцитом вітаміну D. Вміст 25(OH)D₃ корелював з Onodera's PNI ($r = 0,679$, $p < 0,001$). Рівень 25(OH)D₃ добре прогнозував однорічну смертність хворих на ЦП (AUC 0,708, $p = 0,004$). Зниження концентрації 25(OH)D₃ до 12,5 нг/мл слід розглядати як ідентифікатор несприятливого прогнозу. Таким чином, дефіцит вітаміну D має місце у більшості на ЦП, асоціювався з важкістю захворювання печінки, нутритивною недостатністю та зменшенням виживаності. Подальші дослідження необхідні щоб визначити, чи може суплементція вітаміну D покращити виживаність хворих на ЦП.

Ключові слова: вітамін D, мальнутриція, виживаність, цироз печінки.

Вступ

Цироз печінки (ЦП) є термінальним захворюванням, прогресування якого обумовлює розвиток тяжких ускладнень, зниження якості та тривалості життя. Загальна смертність хворих на ЦП коливається від 3,4% на рік у компенсованій стадії до 67% на рік у декомпенсованій стадії захворювання [25]. Об'єктивна оцінка прогнозу та визначення факторів, що промотують прогресування ЦП, є критично важливими для прийняття клінічних рішень щодо тактики лікування. Традиційні системи оцінки Child-Turcotte-Pugh (CTP) та Model For End-Stage Liver Disease (MELD) дозволяють прогнозувати виживання менш, ніж у 80% випадків та не враховують вплив інших вагомих прогноз-модифікуючих ускладнень ЦП, таких як гостра декомпенсація, бактеріальні інфекції, системне запалення, мальнутриція та саркопенія [4, 8, 20, 24]. Нутритивна недостатність є типовим ускладненням ЦП, що розвивається на тлі зменшення споживання їжі, порушення травлення, зменшення всмоктування та дефіциту макро- та мікронутрієнтів, глибоких порушень метаболізму та асоціюється із збільшенням частоти декомпенсації ЦП, госпіталізацій і смерті хворих [14, 24].

Вітамін D є плейотропним гормоном, що регулює не лише метаболізм кісткової та м'язової тканин, але і проліферацію та диференціацію клітин, модулює імунні та запальні реакції, пригнічує туморогенез [17]. Метааналіз 11 обсерваційних досліджень, що залучив понад 60 тисяч пацієнтів, засвідчив, що низька забезпеченість вітаміном D асоціюється з підвищенням ризику смерті в

загальній популяції [29]. Частота дефіциту вітаміну D в Європі є значною та коливається від 20% у країнах Північної Європи до 60% у країнах Західної, Південної та Східної Європи [13]. Частота дефіциту вітаміну D в Україні станом на 2012 рік сягала 81,8% [18].

Роль вітаміну D у прогресуванні захворювань печінки мало вивчена. Результати кількох нещодавніх досліджень свідчать, що його дефіцит може розглядатись як імовірний чинник несприятливого прогнозу при ЦП. Зокрема продемонстровано, що низька забезпеченість вітаміном D асоціюється з більшою частотою інфекційних ускладнень, печінкової енцефалопатії, спонтанного бактеріального перитоніту, та, імовірно, більшою смертністю хворих [12, 19, 27, 28]. Зменшення споживання та всмоктування жиророзчинних вітамінів, зменшення синтезу білків транспортерів (альбуміну та вітамін-D-зв'язуючого протеїну), порушення гідроксильовання вітаміну D до 25-гідроксिवітаміну D₃ (25(OH)D₃) у печінці, посилення катаболізму активної форми вітаміну D кальцитріолу у хворих на ЦП створює умови для формування дефіциту цього гормону [10]. Сьогодні відсутні дані щодо реальної забезпеченості вітаміном D хворих на ЦП в Україні. Також не відомо, чи пов'язаний дефіцит вітаміну D у хворих на ЦП з нутритивною недостатністю та важкістю основного захворювання. Залишається невизначеним, чи пов'язаний рівень вітаміну D з виживанням хворих на ЦП незалежно від традиційних прогностичних інструментів CTP та MELD.

Тому метою дослідження стало оцінити рівень вітаміну D у хворих на ЦП української популяції, встановити поширеність його дефіциту та визначити зв'язок із тяжкістю основного захворювання, нутритивним станом та виживанням пацієнтів.

Матеріали та методи

У рамках проспективного дослідження протягом 2021-2022 років було обстежено 95 хворих на ЦП, 61 чоловік та 34 жінки (середній вік $50,1 \pm 1,15$ років). Усі пацієнти були поінформовані щодо завдань дослідження та надали письмову інформовану згоду на участь. При виконанні дослідження автори дотримувались основних біоетичних норм Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), Директиви ЄЕС №609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. (протокол №8 від 19 грудня 2022). Критеріями включення у дослідження були згода пацієнта та встановлений діагноз ЦП печінки вірусної або алкогольної етіології. Критеріями виключення були ЦП іншої етіології, хронічна хвороба нирок, ВІЛ-інфекція, вагітність і лактація, встановлений діагноз остеопорозу або низькоенергетичний перелом в анамнезі, суплементція дефіциту вітаміну D. ЦП вірусної (HCV) етіології був діагностований у 51 хворого, ЦП етанолової етіології - у 44 хворих. Згідно класифікації G. D'Amico et al. (2018) [4] компенсований ЦП мали 25 пацієнтів, декомпенсований ЦП - 70 пацієнтів. Клінічна характеристика обстежених хворих представлена у таблиці 1. Подальше спостереження за хворими становило 12 місяців. Протягом цього часу 21 хворий (22,1%) помер від ускладнень ЦП.

Нутритивний стан пацієнтів оцінювали за допомогою прогностичного нутритивного індексу, запропонованого T. Onodera et al. (1984) (Onodera's Prognostic Nutritional Index, Onodera's PNI) та в подальшому валідизованого у хворих на термінальні захворювання печінки [15, 23].

Onodera's PNI розраховували за формулою:

$10 \times \text{альбумін сироватки крові (г/дл)} + 0,005 \times \text{абсолютна кількість лімфоцитів у периферичній крові (ммЗ)}.$

Значення Onodera's PNI < 37 розцінювали як нутритивну недостатність [23].

Забезпеченість вітаміном D оцінювали за рівнем метаболіту $25(\text{OH})\text{D}_3$, концентрація якого відображає як екзогенне надходження та засвоєння, так і ендогенний синтез [7].

Вміст $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу (EUROIMMUN, Німеччина) у комерційній лабораторії Synevo. Рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові < 30 нг/мл розцінювали як оптимальний, 21-29 нг/мл - як недостатній, 10-20 нг/мл - як дефіцит, < 10 нг/мл - як критичний дефіцит вітаміну D [7].

Статистичний аналіз даних проводили, використовую-

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ЦП ($M \pm m, \%$).

Показники	Усі хворі на ЦП, n=95	Компенсований ЦП, n=25	Декомпенсований ЦП, n=70
Вік, роки	$50,1 \pm 1,15$	$45,8 \pm 2,32$	$51,6 \pm 1,28^*$
Жінки, n (%)	34 (35,8)	10 (40,0)	24 (34,3)
Чоловіки, n (%)	61 (64,2)	15 (60,0)	46 (65,7)
Етіологія ЦП, n (%):			
- Вірусна, HCV	44 (46,3)	15 (60,0)	29 (41,4)
- Алкогольна	51 (53,7)	10 (40,0)	41 (58,6)
СТР	$8,96 \pm 0,27$	$5,76 \pm 0,19$	$10,1 \pm 0,24^*$
MELD	$15,4 \pm 0,50$	$11,16 \pm 0,71$	$16,9 \pm 0,51^*$
Асцит, n (%):			
- 1 ступеню	28 (29,5)	0 (0)	28 (40,0)
- 2 - 3 ступеню	36 (37,8)	0 (0)	36 (51,4)
- рефрактерний	14 (14,7)	0 (0)	14 (20,0)
Печінкова енцефалопатія, n (%):			
- I - II стадія	22 (23,2)	0 (0)	22 (31,4)
- III - IV стадія	9 (9,47)	0 (0)	9 (12,9)
Загальний білірубін сироватки крові, мкмоль/л	$34,2$ (29,0 - 38,4)	$29,5$ (26,8 - 33,4)	$41,5$ (30,0 - 60,0)*
АЛТ сироватки крові, мкмоль/л*год	$1,10 \pm 0,06$	$1,60 \pm 0,09$	$0,92 \pm 0,06^*$
АСТ сироватки крові, мкмоль/л*год	$1,15 \pm 0,06$	$1,61 \pm 0,10$	$0,98 \pm 0,06^*$
Загальний холестерин сироватки крові, мкмоль/л	$4,45 \pm 0,06$	$4,55 \pm 0,11$	$4,41 \pm 0,07$
Протромбіновий тест, МНВ	1,99 (1,65 - 2,22)	1,62 (1,41 - 1,71)	2,11 (1,74 - 2,40)*
Альбумін сироватки крові, г/л	$34,2 \pm 0,54$	$38,9 \pm 0,92$	$32,5 \pm 0,52^*$
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	83,6 (65,0 - 87,0)	70,9 (57,5 - 75,0)	88,1 (66,8 - 90,5)*
Померло за 1 рік, n (%)	21 (22,1)	1 (4,00)	20 (28,6)*

Примітки: * - $p < 0,05$ щодо групи Компенсований ЦП.

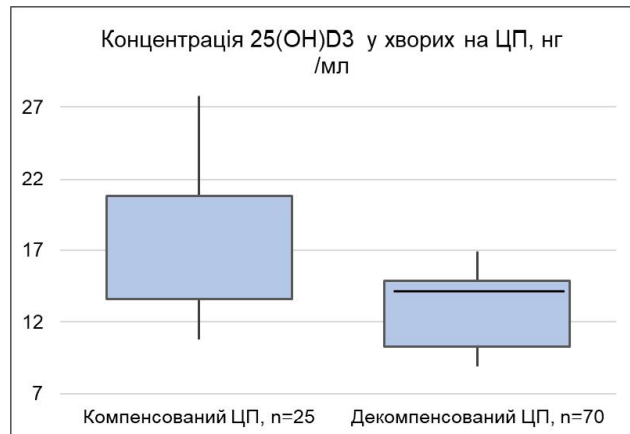
ючи SPSS ver. 21.0 (©SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Розраховували середнє значення, стандартну похибку середнього. Для визначення розподілу рівнів $25(\text{OH})\text{D}_3$ у хворих на ЦП був застосований метод перцентилів. Для визначення різниці між групами застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента та непараметричний U-критерій Манна-Вітні, для оцінки зв'язку між показниками - кореляційний аналіз Спірмена, для аналізу частоти змін - критерій Фішера. Прогностичну цінність рівня $25(\text{OH})\text{D}_3$, Onodera's PNI, СТР та MELD вивчали в ROC аналізі. Оптимальну точку відсікання концентрації $25(\text{OH})\text{D}_3$ розраховували за індексом Юдена (Youden's index). Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Результати представлені як $M \pm m$, Me (P25 - P75).

Дослідження виконано в рамках НДР "Оптимізація курації хворих з розповсюдженими захворюваннями внутрішніх органів з урахуванням генетичних, функці-



Рис. 1. Забезпеченість вітаміном D та концентрація 25(OH)D₃ у сироватці крові хворих на ЦП.

Примітка: верхня і нижня межа боксів відповідають P25 та P75, лінії за межами боксів відповідають P10 та P90, лінія всередині боксу відповідає P50.



ональних, метаболічних чинників, психічного статусу, параметрів якості життя та фармакоекономічних показників", № держреєстрації 0121U108280 від 11.02.2021 р.

Результати

Середній вміст 25(OH)D₃ у сироватці крові обстежених хворих становив 14,0±0,47 нг/мл, а Me (P25 - P75) відповідали 13,3 (10,8-16,2) нг/мл. Оптимальний рівень 25(OH)D₃ визначався лише у 2 (2,1%) обстежених нами хворих, у той час як у 70 (73,6%) мав місце дефіцит, а у 14 (14,7%) - критичний дефіцит вітаміну D (рис. 1). Пацієнти з вірусним (HCV) та етаноловим ЦП мали зіставні рівні 25(OH)D₃ у сироватці крові. Рівень вітаміну D не був пов'язаний із статтю хворих (14,4±0,57 нг/мл у чоловіків проти 13,4±0,83 нг/мл у жінок, $p>0,05$), проте виявляв залежність від віку хворих (16,0±1,05 нг/мл у осіб молодше 46 років проти 13,1±0,43 у старших осіб, $p<0,02$). Вміст 25(OH)D₃ мав слабкий кореляційний зв'язок з віком хворих (коефіцієнт кореляції $r = -0,267$, $p<0,01$). Хворі на декомпенсований ЦП мали нижчий рівень 25(OH)D₃, ніж хворі на компенсований ЦП (12,5 (13,6-20,8) проти 16,2 (13,6-20,8) нг/мл, відповідно, $p<0,05$).

Нами було встановлено, що прогресування ЦП, збільшення тяжкості портальної гіпертензії та печінкової недостатності асоціюється з поглибленням дефіциту вітаміну D. Як видно з таблиці 2, найнижчі рівні 25(OH)D₃ реєструвались у пацієнтів з масивним і рефрактерним до парацентезу та діуретичної терапії асцитом, печінковою енцефалопатією та виразною гіпоальбумінемією. Вміст 25(OH)D₃ обернено корелював з бальною шкалою тяжкості ЦП СТР та прогностичною шкалою MELD ($r = -0,481$, $-0,487$, відповідно, $p<0,001$).

Нутритивна недостатність, визначена за допомогою інструмента Onodera's PNI, мала місце у 33 (34,7%) усіх обстежених нами хворих, зокрема у 1 (5%) хворого на компенсований та у 32 (42,7%) хворих на декомпенсований ЦП. Пацієнти з мальнутрицією мали достовірно ниж-

Таблиця 2. Вміст 25(OH)D₃ у сироватці крові хворих на ЦП залежно від тяжкості основного захворювання.

Показники			M±m	p
СТР	1	клас А, n = 20	17,5±1,13	$p_{1,2} = 0,030$ $p_{1,3} = 0,000$ $p_{2,3} = 0,002$
	2	клас В, n = 39	14,5±0,71	
	3	клас С, n = 36	11,7±0,50	
MELD	4	≤ 20, n = 79	14,6±0,53	$p_{4,5} = 0,000$
	5	> 20, n = 16	11,2±0,60	
Асцит	6	відсутній, n = 31	16,8±1,00	$p_{6,7} = 0,037$ $p_{6,8} = 0,000$ $p_{7,8} = 0,002$
	7	1 ступеню, n = 28	14,2±0,66	
	8	2-3 ступеню, n = 36	11,6±0,47	
	9	нерефрактерний, n = 81	14,3±0,53	$p_{9,10} = 0,015$
	10	рефрактерний, n = 14	12,1±0,69	
Печінкова енцефалопатія	11	відсутня, n = 64	14,7±0,63	$p_{11,12} = 0,012$
	12	I - IV стадії, n = 31	12,6±0,58	
Альбумін сироватки крові	13	≥30 г/л, n = 68	15,3±0,55	$p_{13,14} = 0,000$
	14	<30 г/л, n = 27	10,9±0,56	

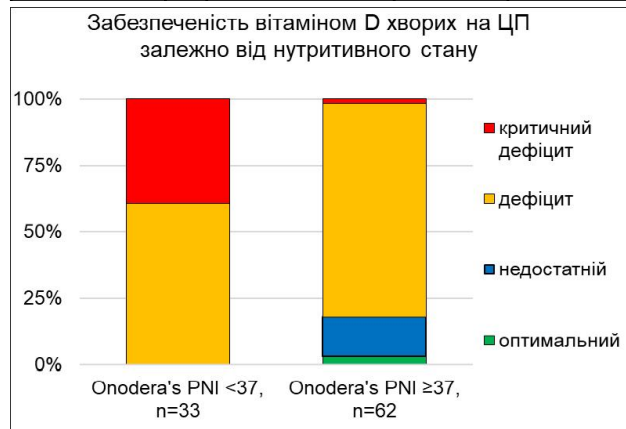


Рис. 2. Забезпеченість вітаміном D хворих на ЦП з мальнутрицією та задовільним нутритивним станом

Таблиця 3. CTP, MELD, Onodera's PNI та вміст 25(OH)D₃ у сироватці крові хворих на ЦП, які вижили та померли протягом 12 місяців.

Показники	Померли, n = 21	Вижили, n = 74	p
CTP	11,0±0,53	8,38±0,28	p = 0,000
MELD	19,4±1,17	14,3±0,47	p = 0,000
Onodera's PNI	37,1±0,66	40,4±1,32	p = 0,021
Мальнутриція (Onodera's PNI < 37), n (%)	12 (57,1%)	21 (28,4%)	p = 0,019
25(OH)D ₃ , нг/мл	11,8±0,86	14,7±0,54	p = 0,011
Дефіцит вітаміну D (25(OH)D ₃ 10 - 20 нг/мл), n (%)	12 (57,1%)	58 (78,4%)	p = 0,089
Критичний дефіцит вітаміну D (25(OH)D ₃ < 10 нг/мл), n (%)	9 (42,9%)	7 (9,46%)	p = 0,001

Таблиця 4. Прогностичне значення CTP, MELD, Onodera's PNI та 25(OH)D₃ у передбаченні летального випадку у хворих на ЦП.

Шкала оцінки	AUC	p	95% CI
CTP (бали, від 5 до 15)	0,781	0,000	0,670-0,893
MELD (значення, від 6 до 40)	0,804	0,000	0,691-0,917
Onodera's PNI (значення від 51,2 до 28,6)	0,660	0,026	0,520-0,800
25(OH)D ₃ (значення від 32,2 до 6,50 нг/мл)	0,708	0,004	0,574-0,842

статний рівень - у 2 (3,23%) та 9 (14,5%) хворих відповідно. Рівень 25(OH)D₃ у сироватці крові виявляв помірний кореляційний зв'язок з Onodera's PNI ($r=0,679$, $p<0,001$).

Протягом 12 місяців подальшого спостереження від ускладнень ЦП помер 21 (22,1%) хворий. Наявність нутритивної недостатності та дефіциту вітаміну D асоціювалась з погіршенням виживання хворих (табл. 3). При первинному обстеженні у пацієнтів, які померли протягом року, рівень 25(OH)D₃ був достовірно меншим, а частота критичного дефіциту вітаміну D достовірно вищою, ніж у пацієнтів, які вижили. Мальнутриція виявлялась достовірно частіше у пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання.

Прогностична цінність 25(OH)D₃ та Onodera's PNI була визначена нами в ROC аналізі та зіставлена з прогностичною цінністю традиційних систем оцінки, CTP та MELD (рис. 3). Як видно з таблиці 4, CTP та MELD демонстрували високу здатність прогнозувати летальний випадок у хворих на ЦП. Інструмент оцінки нутритивного стану Onodera's PNI та рівень 25(OH)D₃ дозволяли прогнозувати річну смертність у 66% та 71% випадків, відповідно, та не поступалися у прогностичній цінності CTP та MELD. Обрана за критерієм Юдена точка відсікання концентрації 25(OH)D₃ у сироватці крові для несприятливого прогнозу становила 12,5 нг/мл (чутливість 71,4%, специфічність 67,6%).

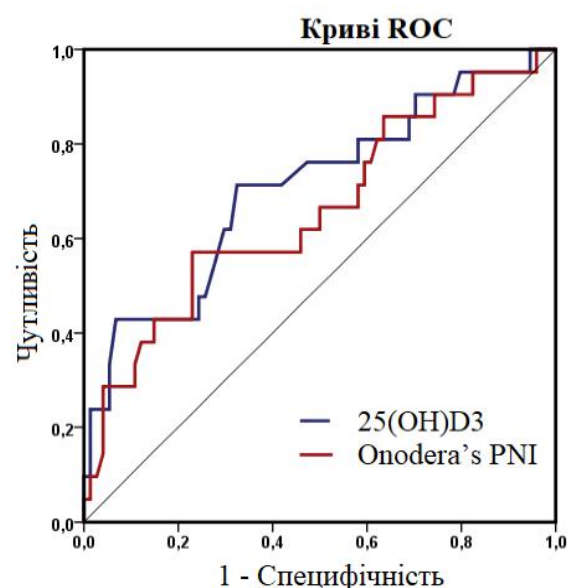
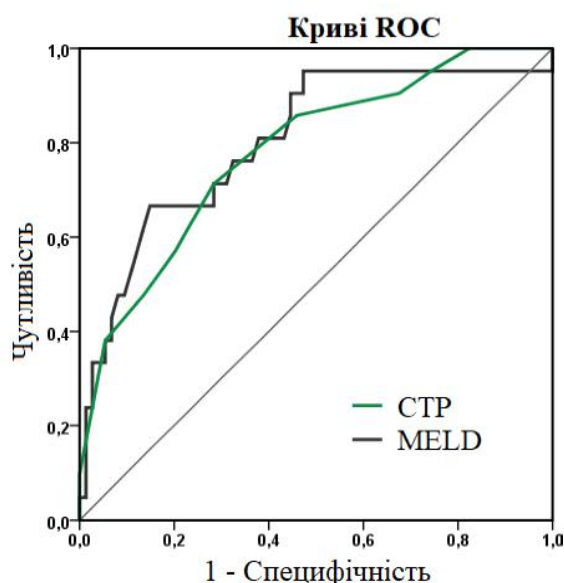


Рис. 3. Прогнозування однорічної смертності у хворих на ЦП за допомогою CTP, MELD, Onodera's PNI та рівня 25(OH)D₃ у сироватці крові.

чий рівень 25(OH)D₃, ніж пацієнти із задовільним нутритивним станом (11,1±0,51 нг/мл проти з 15,6±0,58 нг/мл, $p=0,000$). Усі пацієнти з мальнутрицією мали дефіцит або критичний дефіцит вітаміну D, 20 (60,6%) та 13 (39,4%), відповідно, (рис. 2). У той же час у групі хворих із задовільним нутритивним станом критичний дефіцит був виявлений лише в 1 (1,61%) хворого, а оптимальний і недо-

Обговорення

Забезпеченість вітаміном D у загальній популяції має суттєві географічні відмінності, оскільки інсоляція є основним джерелом поповнення вітаміну D [18]. Ми показали, що 15% обстежених нами хворих на ЦП української популяції мали критичний дефіцит, 74% хворих - дефіцит, 9% хворих - недостатню забезпеченість вітаміном D, а

середній вміст $25(\text{OH})\text{D}_3$ становив $14,0 \pm 0,47$ нг/мл. Зіставні з нашими результати були отримані в австрійському дослідженні R. Paternostro et al. (2017). Було встановлено, що у 76,4% хворих на ЦП рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ не перевищував 20 нг/мл, а у 40% хворих - 10 нг/мл [16]. Китайське дослідження W. Gao et al. (2022) продемонструвало, що дефіцит вітаміну D визначався у 78% хворих на хронічний гепатит B, у 93% хворих на ЦП та у 97% хворих на гепатоцелюлярну карциному [6]. У той же час у хворих на ЦП Північної Македонії дефіцит вітаміну D визначався рідше, у 48,9%, а середня концентрація $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові становила $17,7 \pm 13,3$ нг/мл [3].

Наші дані свідчать, що декомпенсація ЦП, поглиблення портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної недостатності асоціюються із збільшенням дефіциту вітаміну D. Вміст $25(\text{OH})\text{D}_3$ у пацієнтів найбільш прогностично несприятливих груп, таких ЦП класу C за CTP та MELD >20 балів, був низьким та становив, відповідно, $11,7 \pm 0,50$ та $11,2 \pm 0,60$ нг/мл. Вкрай низькі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ виявлялись у пацієнтів з тяжкою гіпоальбумемією, маніфестною печінковою енцефалопатією, значним або рефрактерним асцитом. Нами було встановлено, що сироватковий рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ обернено корелює з бальною шкалою тяжкості CTP та прогностичною шкалою MELD. Зв'язок між тяжкістю ЦП та дефіцитом вітаміну D був продемонстрований і у кількох нещодавніх дослідженнях. Зокрема було показано, що низькі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ у хворих на ЦП асоціювались з більшою частотою гострого ураження нирок і гепаторенального синдрому, спонтанного бактеріального перитоніту, печінкової енцефалопатії та масивного асцити [5, 9, 11, 26]. Негативний кореляційний зв'язок між тяжкістю ЦП за MELD та рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ також був встановлений у дослідженні S. Lin et al. (2022) [12].

Наші дані підтверджують значну поширеність мальнутриції у хворих на декомпенсований ЦП. Декомпенсація ЦП створює передумови до порушення практично усіх етапів живлення, - споживання, травлення, всмоктування, транспортування, засвоєння, метаболізму нутрієнтів і детоксикації продуктів обміну. Дефіцит споживання їжі пов'язаний зі зміною смаку, апетиту, раннім насиченням, нудотою, когнітивними порушеннями при печінковій енцефалопатії, "несмачністю" їжі при обмеженні солі. Порушення травлення та всмоктування обумовлені розвитком ентеропатії портальної гіпертензії, надмірним бактеріальним ростом, холестазом, тривалим прийомом лактулози [22]. Глибокі зміни стосуються і метаболізму вуглеводів, синтезу та катаболізму білків, біотрансформації активних речовин [2]. Ми показали, що дефіцит вітаміну D у хворих на ЦП тісно пов'язаний з нутритивною недостатністю. Усі пацієнти з мальнутрицією мали дефіцит або критичний дефіцит вітаміну D, а середній вміст $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові цих хворих був достовірно меншим, ніж у хворих із задовільним нутритивним станом. Також було встановлено, що

сироватковий рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ тісно корелює з прогностичним нутритивним індексом Onodera's PNI. Оскільки при ЦП може мати місце як зменшення надходження вітаміну D з їжею, так і мальабсорбція, порушення транспорту та біотрансформації вітаміну D у печінці [10], його дефіцит може розглядатись як компонент нутритивної недостатності.

Відомі сьогодні літературні дані щодо прогностичної цінності дефіциту вітаміну D у хворих на ЦП є суперечливими. Раніше R. Anty et al. (2014) продемонстрували, що тяжкий дефіцит вітаміну D асоціювався з розвитком інфекційних ускладнень, але не смертністю хворих на ЦП [1]. Натомість у дослідженнях C.S. Stokes et al. (2014) та F. Finkelmeier et al. (2015) у регресійному аналізі було показано, що рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ менше 6 нг/мл був незалежним предиктором смертності хворих на ЦП [5, 21].

Наші дані дозволяють вважати, що виразний дефіцит вітаміну D можна розглядати, як несприятливий прогностичний чинник однорічної виживаності хворих на ЦП. Зокрема було встановлено, що критично низькі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ реєструвались у 42,9% хворих, які померли протягом 12 місяців, проти 9,5% хворих, які вижили. В ROC аналізі було встановлено, що прогностична цінність рівня $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові достовірно не відрізняється від традиційних інструментів оцінки прогнозу CTP та MELD та може слугувати додатковим інструментом оцінки. Нещодавно T.H. Kim et al. (2020) продемонстрували, що тяжкий дефіцит вітаміну D у пацієнтів з ЦП асоціювався з низькою виживаністю хворих незалежно від MELD та CTP, а комбінована модель шкали MELD та тяжкого дефіциту вітаміну D мала більшу прогностичну цінність, ніж класична модель MELD [9].

Таким чином, виразний дефіцит вітаміну D має місце у більшості на ЦП та асоціюється не лише з важкістю захворювання печінки та нутритивною недостатністю, але і є маркером несприятливого прогнозу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Недостатня забезпеченість вітаміном D виявляється у 98% хворих на ЦП української популяції, при цьому 74% хворих мають дефіцит, а 15% хворих - критичний дефіцит $25(\text{OH})\text{D}_3$.

2. Декомпенсація ЦП супроводжується поглибленням дефіциту вітаміну D. Вміст $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові корелює з CTP та MELD ($r = -0,481$, $-0,487$, відповідно, $p < 0,001$). Найнижчі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ реєструються у пацієнтів з тяжким і рефрактерним асцитом, печінковою енцефалопатією та значною гіпоальбуміемією.

3. Нутритивна недостатність виявляється у 34,7% хворих на декомпенсований ЦП та асоціюється із глибоким дефіцитом вітаміну D. Рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові корелює з нутритивним прогностичним індексом Onodera's PNI ($r = 0,679$, $p < 0,001$).

4. Рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові є надійним інструментом прогнозування річної смертності хворих

на ЦП (0,708, $p = 0,004$). Зниження рівня 25(OH)D₃ до 12,5 нг/мл слід розглядати як ідентифікатор несприятливого прогнозу.

Подальші проспективні дослідження необхідні щоб визначити, чи може суплементція вітаміну D покращити виживання хворих на ЦП.

Список посилань - References

- [1] Anty, R., Tonohouan, M., Ferrari-Panaia, P., Piche, T., Pariente, A., Anstee, Q. M., ... & Tran, A. (2014). Low Levels of 25-Hydroxy Vitamin D are Independently Associated with the Risk of Bacterial Infection in Cirrhotic Patients. *Clinical and translational gastroenterology*, 5(5), e56. <https://doi.org/10.1038/ctg.2014.6>
- [2] Chapman, B., Sinclair, M., Gow, P. J., & Testro, A. G. (2020). Malnutrition in cirrhosis: More food for thought. *World journal of hepatology*, 12(11), 883-896. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i11.883>
- [3] Curakova Ristovska, E., & Genadieva-Dimitrova, M. (2022). Prognostic value of von-Willebrand factor in patients with liver cirrhosis and its relation to other prognostic indicators. *World journal of hepatology*, 14(4), 812-826. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i4.812>
- [4] D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of hepatology*, 68(3), 563-576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>
- [5] Finkelmeier, F., Kronenberger, B., Zeuzem, S., Piiper, A., & Waidmann, O. (2015). Low 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis. *PLoS one*, 10(6), e0132119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132119>
- [6] Gao, W., Wei, L., Zhao, J., Yang, X., Han, Y., Liu, Y., Duan, Z., & Xu, B. (2022). The Measurement of 25-Hydroxyvitamin-D in Chronic HBV Patients Using LC-MS/MS. *Clinical laboratory*, 68(7), 10.7754/Clin.Lab.2021.211034. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.211034>
- [7] 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 and metabolism*, 96(7), 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [8] Kim, H. J., & Lee, H. W. (2013). Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clinical and molecular hepatology*, 19(2), 105-115. <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.2.105>
- [9] Kim, T. H., Yun, S. G., Choi, J., Goh, H. G., Lee, H. A., Yim, S. Y., ... & Um, S. H. (2020). Differential Impact of Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Levels on the Prognosis of Patients with Liver Cirrhosis According to MELD and Child-Pugh Scores. *Journal of Korean medical science*, 35(19), e129. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e129>
- [10] Konstantakis, C., Tselekouni, P., Kalafateli, M., & Triantos, C. (2016). Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Annals of gastroenterology*, 29(3), 297-306. <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0037>
- [11] Kumar, P., Chaudhry, S., Dev, N., Kumar, R., & Singh, G. (2020). Serum 25-hydroxyvitamin D level in patients with chronic liver disease and its correlation with hepatic encephalopathy: A cross-sectional study. *Journal of family medicine and primary care*, 9(2), 798-803. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1084_19
- [12] Lin, S., Wang, W., Shi, L., Yang, X., Chen, Y., Liu, X., ... & Zhang, X. (2022). Severe Vitamin D Deficiency Is Strongly Associated with Liver Dysfunction and Disease Severity in Hepatitis B Virus Related Cirrhosis and Liver Failure Patients. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 68(1), 16-22. <https://doi.org/10.3177/jnsv.68.16>
- [13] Lips, P., Cashman, K. D., Lamberg-Allardt, C., Bischoff-Ferrari, H. A., Obermayer-Pietsch, B., Bianchi, M. L., ... & Bouillon, R. (2019). Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European journal of endocrinology*, 180(4), 23-54. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736>
- [14] Maharshi, S., Sharma, B. C., & Srivastava, S. (2015). Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 30(10), 1507-1513. <https://doi.org/10.1111/jgh.12999>
- [15] Onodera, T., Goseki, N., & Kosaki, G. (1984). Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai zasshi*, 85(9), 1001-1005.
- [16] Paternostro, R., Wagner, D., Reiberger, T., Mandorfer, M., Schwarzer, R., Ferlitsch, M., ... & Ferlitsch, A. (2017). Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. *Wiener klinische Wochenschrift*, 129(1-2), 8-15. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1127-1>
- [17] Pop, T. L., Sirbe, C., Benta, G., Mititelu, A., & Grama, A. (2022). The Role of Vitamin D and Vitamin D Binding Protein in Chronic Liver Diseases. *International journal of molecular sciences*, 23(18), 10705. <https://doi.org/10.3390/ijms231810705>
- [18] Povorozyuk, V. V., & Balatska, N. I. (2013). Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку [Vitamin D deficiency in the population of Ukraine and risk factors for its development]. *Репродуктивна ендокринологія - Reproductive Endocrinology*, 5(5), 7-13.
- [19] Ramadan, H. K., Makhlof, N. A., Mahmoud, A. A., Abd Elrhman, M., & El-Masry, M. A. (2019). Role of vitamin D deficiency as a risk factor for infections in cirrhotic patients. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 43(1), 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.09.001>
- [20] Sacleux, S. C., & Samuel, D. (2019). A Critical Review of MELD as a Reliable Tool for Transplant Prioritization. *Seminars in liver disease*, 39(4), 403-413. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688750>
- [21] Stokes, C. S., Krawczyk, M., Reichel, C., Lammert, F., & Grønhaug, F. (2014). Vitamin D deficiency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis. *European journal of clinical investigation*, 44(2), 176-183. <https://doi.org/10.1111/eci.12205>
- [22] Tandon, P., Raman, M., Mourtzakis, M., & Merli, M. (2017). A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 65(3), 1044-1057. <https://doi.org/10.1002/hep.29003>
- [23] Tanemura, A., Mizuno, S., Hayasaki, A., Gyoten, K., Fujii, T., Iizawa, Y., ... & Isaji, S. (2020). Onodera's prognostic nutritional index is a strong prognostic indicator for patients with hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy, especially patients with preserved liver function. *BMC surgery*, 20(1), 261. <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00917-2>
- [24] Traub, J., Reiss, L., Aliwa, B., & Stadlbauer, V. (2021). Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*, 13(2), 540. <https://doi.org/10.3390/nu13020540>
- [25] Tsochatzis Kim, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *Lancet* (London, England), 383(9930), 1749-1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
- [26] Vidot, H., Potter, A., Cheng, R., Allman-Farinelli, M., & Shackel, N. (2017). Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *World journal of*

- hepatology*, 9(10), 510-518. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i10.510>
- [27] Volker, D., Grunhage, F., Wagenpfeil, S., Lammert, F., & Stokes, C. S. (2019). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality risk in patients with liver cirrhosis: a protocol for a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Systematic reviews*, 8(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-0988-6>
- [28] Yousif, M. M., Sadek, A. M. E. M., Farrag, H. A., Selim, F. O., Hamed, E. F., & Salama, R. I. (2019). Associated vitamin D deficiency is a risk factor for the complication of HCV-related liver cirrhosis including hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis. *Internal and emergency medicine*, 14(5), 753-761. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02042-2>
- [29] Zittermann, A., Iodice, S., Pilz, S., Grant, W. B., Bagnardi, V., & Gandini, S. (2012). Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *The American journal of clinical nutrition*, 95(1), 91-100. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.014779>

VITAMIN D SUPPLY AND ITS RELATIONSHIP WITH NUTRITIONAL STATUS AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Tkachenko T. V., Moroz L. V., Shevchuk S. V., Pentiuk L. O.

Annotation. Prognosis assessment is critical for liver cirrhosis (LC). Vitamin D deficiency is considered a possible unfavorable factor. The aim of the study was to assess the level of vitamin D in LC patients, to establish the prevalence of its deficiency, and to determine the relationship with the severity of LC, nutritional status, and patient survival. 95 LC patients, 61 men, and 34 women (age 50.1 ± 1.15 years) were enrolled in the prospective study. The nutritional status was assessed using Onodera's Prognostic Nutritional Index (Onodera's PNI). The serum 25(OH)D₃ was determined by enzyme immunoassay. Statistical analysis was performed in SPSS v 21.0. It was established that vitamin D insufficient supply was present in 9% of LC patients, deficiency - in 74%, and severe deficiency - in 15% of patients. LC decompensation was accompanied by a worsening of vitamin D deficiency. The serum 25(OH)D₃ was correlated with Child-Turcotte-Pugh and Model For End-Stage Liver Disease ($r = -0.481, -0.487$, respectively, $p < 0.001$). The lowest 25(OH)D₃ levels were in patients with severe and refractory ascites, hepatic encephalopathy, and significant hypoalbuminemia. Malnutrition was found in 34.7% of decompensated patients and was associated with severe vitamin D deficiency. The 25(OH)D₃ was correlated with Onodera's PNI ($r = 0.679, p < 0.001$). The 25(OH)D₃ had a good predictive value for the 1-year mortality (AUC 0.708, $p = 0.004$). The 25(OH)D₃ less than 12.5 ng/ml should be considered a marker of a poor prognosis. Thus, vitamin D deficiency is highly prevalent in LC patients. It is associated with the severity of liver disease, malnutrition, and poor prognosis. Further studies are needed to determine whether vitamin D supplementation can improve survival in LC patients.

Keywords: vitamin D, malnutrition, survival, liver cirrhosis.