



УДК 616.36-002.2:577.118  
DOI 10.24144/1998-6475.2022.57.38-49

## ЦИНК ЯК ПРЕДИКТОР СТУПЕНЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Сіткарь А. Д.<sup>1</sup>, Дербак М. А.<sup>2</sup>

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, <sup>1</sup>кафедра біохімії та фармакології, <sup>2</sup>кафедра факультетської терапії, м. Ужгород

**Резюме.** Вступ. Близько 1% населення світу інфіковані вірусом гепатиту С. Основною клінічною формою даної інфекції є хронічний гепатит С (ХГС), який формується в середньому у 70% хворих. Порухення обміну речовин, зумовлене хронічним перебігом HCV-інфекції, включає і зміни в метаболізмі мікроелементів, зокрема цинку (Zn). Порухення гомеостазу Zn при ХГС, що пов'язане із окислювальним стресом та запаленням, може посилювати реплікацію HCV і фіброз печінки та знижувати ефективність противірусної терапії. Тому питання асоціації вмісту Zn у крові з перебігом ХГС залишається актуальним.

**Мета дослідження.** Оцінити зв'язок між рівнем Zn сироватки крові та виразністю ураження печінки у хворих на ХГС.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходились 148 амбулаторних пацієнтів із верифікованим діагнозом ХГС. Визначали рівень Zn у сироватці крові. Також аналізували такі біохімічні показники крові, як загальний білірубін, загальний білок, альбумін, активність аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази. Ступінь фіброзу печінки визначали за даними неінвазивних методів діагностики: у 55,4% (82/148) пацієнтів за даними методу діагностики Fibro/ActiTest, а у 44,6% (66/148) пацієнтів – за результатами методу непрямой фіброеластометрії печінки. Фіброз печінки оцінювали по шкалі METAVIR. Ступінь активності патологічного процесу визначали за рівнем підвищення АлАТ за міжнародною класифікацією захворювань печінки. Вікову категоризацію пацієнтів проводили згідно з критеріями WHO. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Статистичний аналіз виконали у програмі jamovi 2.2.5.

**Результати досліджень.** Встановлено, що середній рівень Zn сироватки крові у обстежених хворих складав 0,643 (0,549; 0,802) мг/л, а частка хворих на ХГС, у яких рівень Zn був нижче норми, становила 28,4% (42/148) із найнижчим показником 0,370 мг/л, при середньому контролі 0,720 (0,645; 0,835) мг/л. Рівень Zn не залежав від статі та віку ( $p > 0,05$ ). Знайдено помірний ступінь негативної кореляції між рівнем Zn сироватки та ступенем фіброзу печінки ( $\rho = -0,365$ ,  $p < 0,001$ ), слабкі ступені негативної кореляції між рівнем Zn та активністю АлАТ ( $\rho = -0,207$ ,  $p = 0,012$ ), АсАТ ( $\rho = -0,229$ ,  $p = 0,005$ ) і  $\gamma$ -ГТП ( $\rho = -0,188$ ,  $p = 0,022$ ), та слабкий ступінь позитивної кореляції між рівнем Zn та рівнем альбуміну ( $\rho = -0,262$ ,  $p = 0,001$ ). Розподіл хворих залежно від ступеню фіброзу печінки був таким: ступінь F0 (відсутність фіброзу) мали 20,9% (31/148) хворих, ступінь F1 – 18,2% (27/148) хворих, ступінь F2 – 21,6% (32/148), ступінь F3 – 14,2% (21/148), ступінь F4 – 25,0% (37/148). У 35,8% (53/148) хворих активність запального процесу була відсутня, у 50,7% (75/148) хворих спостерігали мінімальну активність, а у 13,5% (20/148) – помірну. Середній рівень Zn сироватки був статистично вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів із вищим ступенем фіброзу та активністю запального процесу. Результати регресійного аналізу вказали на вплив рівнів Zn сироватки на ступінь фіброзу печінки: при нижчих його рівнях ступінь фіброзу вищий.

**Висновки.** Існує зв'язок між рівнем Zn сироватки крові та виразністю ураження печінки, а саме – ступенем фіброзу і активністю запалення. Рівень Zn сироватки є незалежним предиктором фіброзу печінки. Це може бути використано для визначення ступеня фіброзу в асоціації з іншими показниками, що створює передумови для подальших досліджень.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, цинк, ураження печінки.

**Zinc as a predictor of the liver fibrosis degree in patients with chronic hepatitis C**

Sitkar A.D., Derbak M.A.

**Abstract.** Introduction. About 1% of the world's population is infected with the hepatitis C virus. The main clinical form of this infection is chronic hepatitis C (CHC), which develops in an average of 70% of pa-

tients. Metabolic disorders caused by the chronic course of HCV infection include changes in the metabolism of trace elements, particularly zinc (Zn). Disruption of Zn homeostasis in HCV associated with oxidative stress and inflammation may enhance HCV replication and liver fibrosis and reduce the efficacy of antiviral therapy. Therefore, the problem of the association of Zn content in the blood with the course of CHC remains relevant.

**Aim of study.** To assess the relationship between serum Zn level and severity of liver damage in patients with CHC.

**Materials and methods.** 148 outpatients with a verified diagnosis of CHC were under observation. The level of Zn in blood serum was determined. Blood biochemical parameters such as total bilirubin, total protein, albumin, activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and  $\gamma$ -glutamyl transferase were also analyzed. The degree of liver fibrosis was determined according to the data of non-invasive diagnostic methods: in 55.4% (82/148) of patients according to the Fibro/ActiTest diagnostic method, and in 44.6% (66/148) of patients according to the results of the method of indirect fibroelastometry of the liver. Liver fibrosis was assessed using the METAVIR scale. The degree of activity of the pathological process was determined by the level of ALT increase according to the international classification of liver diseases. Age categorization of patients was carried out according to WHO criteria. The control group consisted of 30 healthy people. Statistical analysis was performed in the jamovi 2.2.5.

**Results.** It was established that the average level of Zn in the blood serum of the examined patients was 0,643 (0,549; 0,802) mg/l, and the proportion of patients with CHC in whom the level of Zn was below the normal level was 28,4% (42/148) with the lowest indicator of 0,370 mg/l, with an average control of 0,720 (0,645; 0,835) mg/l. The level of Zn did not depend on sex and age ( $p > 0,05$ ). A moderate degree of negative correlation was found between the level of Zn in the serum and the degree of liver fibrosis ( $\rho = -0,365$ ,  $p < 0,001$ ), weak degrees of negative correlation between the level of Zn and the activity of ALT ( $\rho = -0,207$ ,  $p = 0,012$ ), AST ( $\rho = -0,229$ ,  $p = 0,005$ ) and GGT ( $\rho = -0,188$ ,  $p = 0,022$ ), and a weak degree of positive correlation between Zn level and albumin level ( $\rho = -0,262$ ,  $p = 0,001$ ). The distribution of patients depending on the degree of liver fibrosis was as follows: 20,9% (31/148) of patients had F0 degree (absence of fibrosis), F1 degree – 18,2% (27/148) of patients, F2 degree – 21,6% (32/148), grade F3 – 14,2% (21/148), grade F4 – 25,0% (37/148). 35,8% (53/148) of patients had no activity of the inflammatory process, 50,7% (75/148) had minimal activity, and 13,5% (20/148) had moderate activity. The mean serum Zn level was statistically significantly lower ( $p < 0,05$ ) in patients with a higher degree of fibrosis and the activity of the inflammatory process. The results of the regression analysis indicated the influence of serum Zn levels on the degree of liver fibrosis: with lower Zn levels, the degree of fibrosis is higher.

**Conclusions.** There is a relationship between the level of Zn in blood serum and the severity of liver damage, namely the degree of fibrosis and the activity of inflammation. Serum Zn level is an independent predictor of liver fibrosis. This can be used to determine the degree of fibrosis in association with other indicators, which creates prerequisites for further research.

**Key words:** chronic hepatitis C, zinc, liver damage.

## Вступ

За останніми глобальними оцінками, опублікованими у Global Hepatitis Report (2017), у 2015 році понад 71 млн людей мали хронічну HCV-інфекцію, що можна екстраполювати як 1% населення. Основною клінічною формою HCV-інфекції є хронічний гепатит С (ХГС), котрий формується в середньому в 70% інфікованих осіб, для 15-30% з яких впродовж 20 років існує ризик розвитку цирозу печінки [1, 2]. Хронічний перебіг захворювання безумовно призводить до змін у всьому метаболізмі, у тому числі у обміні мікроелементів, зокрема цинку (Zn), який є незамінним для нормальної роботи всього організму. Zn є кофактором понад 300 ферментів, бере участь у імунних процесах та антиоксидантному захисті, а його основний метаболізм відбувається в печінці [3]. Загалом дослідження показують, що при ХГС,

внаслідок опосередкованої HCV мітохондріальної дисфункції, наявність окислювального стресу порушує гомеостаз Zn, знижуючи його рівень, оскільки він є сигнальною молекулою та вторинним месенджером у окисно-відновних реакціях [4]. Зниження рівня Zn може бути і наслідком фіброзу печінки, який включає різні механізми. Порушення гомеостазу Zn, що пов'язане із запаленням, може посилювати реплікацію HCV і фіброз печінки та знижувати ефективність противірусної терапії [5]. Тому питання асоціації вмісту Zn у крові з перебігом ХГС залишається актуальним.

## Мета дослідження

Оцінити зв'язок між рівнем Zn сироватки крові та виразністю ураження печінки у хворих на ХГС.



### Матеріали та методи

Під спостереженням знаходились 148 амбулаторних пацієнтів із діагнозом ХГС. Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ХГС, що погодилися на спостереження. Критеріями виключення були: алкогольні, автоімунні й токсичні ураження печінки, цироз печінки, перенесений інфаркт міокарда в перші 6 місяців, захворювання органів дихання і шлунково-кишкового тракту в фазі загострення, декомпенсовані захворювання, захворювання нервової системи, психоемоційної сфери й ментальні порушення, що перешкоджають проведенню даного дослідження та рішення хворого припинити свою участь у дослідженні. У досліджуваних хворих були відсутні маркери інфікування іншими вірусами гепатитів (А, В, D, G, ТТ), високоспецифічні маркери автоімунного гепатиту/перехресного синдрому (анти-LKM-1, анти-SLA і анти-LC-1) та ВІЛ-інфекції. Усі пацієнти заперечували використання кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Усім пацієнтам були проведені клініко-лабораторні обстеження згідно зі стандартом медичної допомоги при гепатиті С у дорослих [6]. ХГС був виставлений за МКХ 10-го перегляду [7] та верифікований виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного та неструктурних білків HCV (antiHCV IgG +) серологічним методом ІФА, а також індикацією у крові досліджуваних РНК HCV + методом ПЛР з вірусним навантаженням та генотипуванням. Тестування проводилися на термоциклері з системою детекції продуктів ПЛР у режимі реального часу «iQ 5», Bio-Rad, США.

Загальні клінічні, біохімічні, серологічні та молекулярно-генетичні дослідження виконувалися у акредитованих лабораторіях: клініко-діагностичних лабораторіях обласної клінічної інфекційної лікарні (КНП «ОКІЛ» ЗОР) м. Ужгород та приватних лабораторіях «Діла» та «Астра-Діа». Визначали рівень Zn у сироватці крові пацієнтів. Також аналізували такі біохімічні показники крові: загальний білірубін (Заг. білірубін), загальний білок (Заг. білок), альбумін (Альб), активність аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та γ-глутамілтранспептидази (γ-ГТП).

Ступінь фіброзу печінки визначали за даними неінвазивних методів діагностики: у 55,4% (82/148) пацієнтів за даними методу діагностики Fibro/ActiTest (проводився в акредитованій лабораторії «Діла» згідно з критеріями, запропонованими розробниками методу), а у 44,6% (66/148) пацієнтів за результатами методу непрямої фіброеластометрії печінки (діагностичний апарат «FibroScan» 502 F01261 з датчиком M 7 70129, (Echosens, Франція), що проводився на базі КНП «Обласної клінічної інфекційної лікарні» ЗОР м. Ужгород). Фіброз печінки оцінювали за шкалою METAVIR, де ступінь F0 відповідає відсутності фіброзу, ступінь F1 – портальний фіброз без утворення септ, F2 – портальний фіброз із поодинокими септами, F3 – множинні порто-центральної септи без ознак цирозу, F4 – цироз печінки.

Ступінь активності патологічного процесу визначали за рівнем підвищення АЛАТ за міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994 р.).

Вікову категоризацію пацієнтів проводили згідно з критеріями ВООЗ. До групи пацієнтів молодого віку ввійшли особи від 18 до 44 років, середнього віку – від 45 до 59 років, похилого віку – від 60 до 74 років [8].

Для визначення тривалості ХГС проведено ретельний збір та аналіз епідеміологічного анамнезу з урахуванням шляхів і чинників, що сприяють інфікуванню. Найчастішими шляхами інфікування були хірургічні втручання і стоматологічні маніпуляції (21,6% і 28,8% відповідно), на проведення парентеральних маніпуляцій і гемотрансфузій у анамнезі вказували 16,3% і 14,9% пацієнтів відповідно. Кількість осіб, які вказували на інфікування під час виконання своїх професійних обов'язків становила 3,8%, а 4,2% пацієнтів вважала, що була інфікована під час незахищених статевих актів. У 10,4% пацієнтів шляхи інфікування встановити не вдалося. Тривалість ХГС у 76,4% хворих складала в середньому  $9,8 \pm 0,3$  року, а у 23,6% хворих – виявлений вперше. У всіх пацієнтів було виявлено HCV 1b генотипу.

Дослідження виконувалися за особистою підписаною згодою хворих та згідно з методичними рекомендаціями Гельсінської декларації (1975 р.) з перескладанням, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.), законам України, відповідним положенням ВООЗ і

схвалено локальною етичною комісією ДВНЗ «УжНУ» (протокол №6/4 від 07.09.2021 р.), а всі хто приймав участь були ознайомленими і, як наслідок, дали згоду в погоджувальному листі, структура якого відповідала офіційно узгодженим.

Статистичний аналіз виконали у програмі jamovi 2.2.5 із використанням U-критерію Манна-Уїтні,  $\chi^2$ -критерію Пірсона з поправкою Йейтса, критерію Краскала-Уолліса, коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Для побудови прогностичної моделі використовували ординальну логістичну регресію. Нормальність розподілу інтервальних змінних оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Оцінку сили зв'язку між змінними проводили за шкалою Чеддока. Середні значення зображали у вигляді  $M \pm SD$  та  $Me$  (Q1; Q3) залежно від розподілу даних. За критичний рівень вірогідності вважали  $\alpha=0,05$  [9].

### Результати досліджень

Серед хворих на ХГС частка чоловіків становила 49,3% (73/148), жінок – 50,7% (75/148), середній вік –  $47,0 \pm 11,7$  року. Віко-

вий розподіл був таким: частка хворих молодого віку становила 42,6% (63/148), середнього віку – 43,9% (65/148), похилого віку – 13,5% (20/148). Серед здорових осіб частка чоловіків становила 60,0% (18/30), жінок – 40,0% (12/30), середній вік –  $38,4 \pm 9,68$  року. У обстежених хворих мав місце латентний перебіг ХГС із наступними клінічними синдромами та симптомами: астеновегетативний, диспептичний, артралгії, загальна слабкість, зниження працездатності, періодично важкість у правому підребер'ї, свербіж шкіри, здуття живота, а у частки хворих – дерматологічні симптоми (випадіння волосся, ламкість нігтів, сухість та лущення шкіри), та з різним ступенем активності печінкових ферментів.

Середній рівень Zn сироватки у обстежених хворих складав 0,643 (0,549; 0,802) мг/л. Частка хворих на ХГС, у яких рівень Zn був нижче норми, становила 28,4% (42/148) із найнижчим показником 0,370 мг/л, при середньому контролі 0,720 (0,645; 0,835) мг/л. Дані лабораторних досліджень наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Середні значення досліджуваних лабораторних показників

| Показник                         | Хворі на ХГС<br>(n=148) | Здорові<br>(n=30)    | Норма            |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------|
| Zn                               | 0,643 (0,549; 0,802)    | 0,720 (0,645; 0,835) | 0,553-1,046 мг/л |
| Загальний білірубін              | 13,5 (10,1; 18,6)       | 14,0 (9,4; 17,7)     | 5-21 мкмоль/л    |
| $\gamma$ -глутамілтранспептидаза | 34,7 (22,8; 70,3)       | 34,0 (24,1; 41,1)    | 8-61 Од/л        |
| Аланінамінотрансфераза           | 63,0 (41,7; 115,0)      | 25,4 (11,9; 32,2)    | 4-41 Од/л        |
| Аспартатамінотрансфераза         | 52,5 (37,4; 89,5)       | 22,7 (14,8; 25,9)    | 4-31 Од/л        |
| Загальний білок                  | 70,5 (66,6; 75,5)       | 69,2 (64,1; 76,0)    | 57-82 г/л        |
| Альбумін                         | 40,1 (35,2; 44,5)       | 40,7 (36,9; 43,4)    | 35-50 г/л        |

Встановлено, що рівень Zn сироватки крові в обстежених пацієнтів не залежить від статі ( $U=2485$ ,  $p=0,333$ ) та віку ( $\chi^2=2,02$ ,  $df=2$ ,

$p=0,364$ ), середні значення якого зображені на рисунках 1 і 2 відповідно.

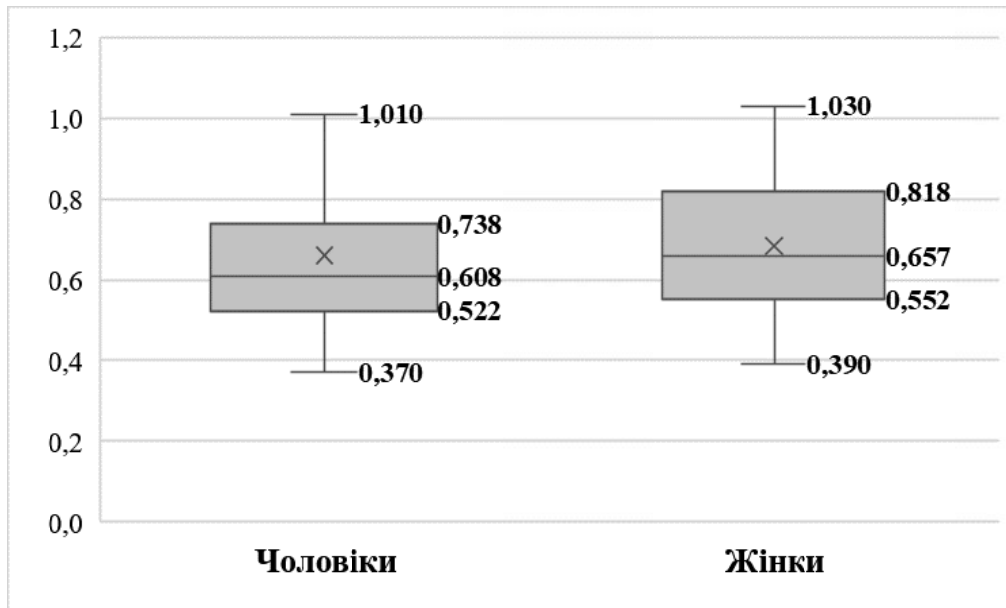


Рис. 1. Середні рівні Zn сироватки залежно від статі.

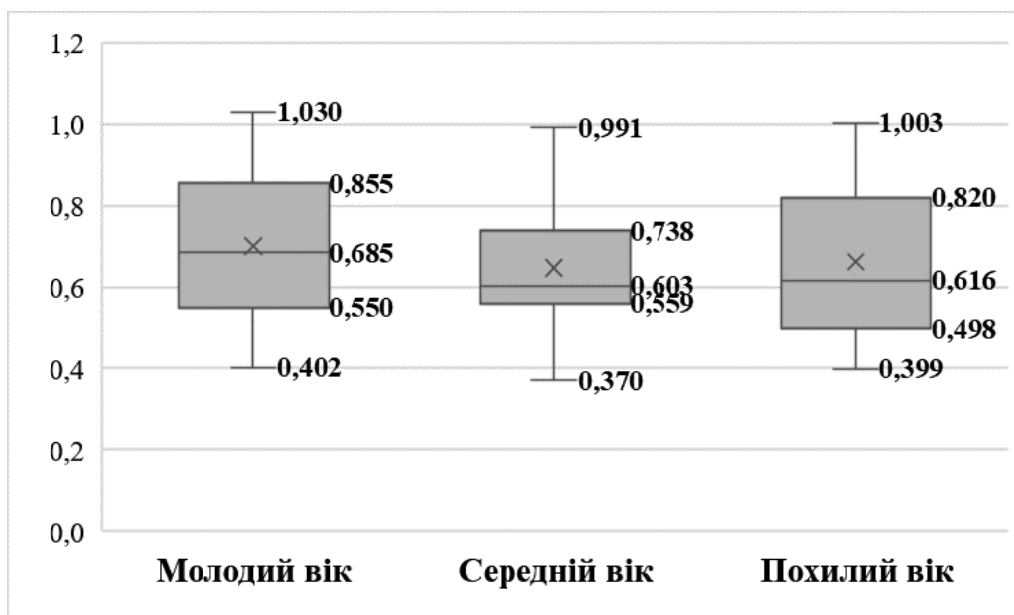


Рис. 2. Середні рівні Zn сироватки залежно від віку.

Під час проведеного аналізу взаємозв'язків між рівнем Zn сироватки, ступенем фіброзу та іншими лабораторними показниками знайдено помірний ступінь негативної кореляції між рівнем Zn сироватки та ступенем фіброзу печінки ( $\rho = -0,365$ ,  $p < 0,001$ ), слабкі ступені негативної кореляції між рівнем Zn та активністю АлАТ ( $\rho = -0,207$ ,  $p = 0,012$ ), АсАТ ( $\rho = -0,229$ ,  $p = 0,005$ ) і  $\gamma$ -ГТП ( $\rho = -0,188$ ,  $p = 0,022$ ), та слабкий ступінь пози-

тивної кореляції між рівнем Zn та рівнем альбуміну ( $\rho = -0,262$ ,  $p = 0,001$ ). Також ступінь фіброзу в обстежених хворих позитивно корелював з активністю АлАТ та АсАТ ( $\rho = 0,258$ ,  $p = 0,002$  та  $\rho = 0,490$ ,  $p < 0,001$ ), активністю  $\gamma$ -ГТП ( $\rho = 0,399$ ,  $p < 0,001$ ) і рівнем білірубіну ( $\rho = 0,437$ ,  $p < 0,001$ ). Напроти, між ступенем фіброзу та рівнем альбуміну встановлено негативний зв'язок помірної сили ( $\rho = -0,404$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

Кореляції між ступенем фіброзу печінки та лабораторними показниками

|                    |   | Zn               | Ступінь<br>фіброзу | АлАТ   | АсАТ   | γ-ГТП  | Заг.<br>білірубін | Заг.<br>білок | Альб |
|--------------------|---|------------------|--------------------|--------|--------|--------|-------------------|---------------|------|
| Zn                 | ρ | —                |                    |        |        |        |                   |               |      |
|                    | p | —                |                    |        |        |        |                   |               |      |
| Ступінь<br>фіброзу | ρ | <b>-0,365</b>    | —                  |        |        |        |                   |               |      |
|                    | p | <b>&lt;0,001</b> | —                  |        |        |        |                   |               |      |
| АлАТ               | ρ | <b>-0,207</b>    | 0,258              | —      |        |        |                   |               |      |
|                    | p | <b>0,012</b>     | 0,002              | —      |        |        |                   |               |      |
| АсАТ               | ρ | <b>-0,229</b>    | 0,490              | 0,826  | —      |        |                   |               |      |
|                    | p | <b>0,005</b>     | <0,001             | <0,001 | —      |        |                   |               |      |
| γ-ГТП              | ρ | <b>-0,188</b>    | 0,399              | 0,615  | 0,610  | —      |                   |               |      |
|                    | p | <b>0,022</b>     | <0,001             | <0,001 | <0,001 | —      |                   |               |      |
| Заг.<br>білірубін  | ρ | -0,048           | 0,437              | 0,215  | 0,374  | 0,246  | —                 |               |      |
|                    | p | 0,558            | <0,001             | 0,009  | <0,001 | 0,003  | —                 |               |      |
| Заг.<br>білок      | ρ | 0,158            | -0,160             | 0,053  | -0,125 | -0,068 | -0,026            | —             |      |
|                    | p | 0,055            | 0,052              | 0,526  | 0,131  | 0,413  | 0,758             | —             |      |
| Альб               | ρ | <b>0,262</b>     | -0,404             | -0,100 | -0,299 | -0,136 | -0,203            | 0,434         | —    |
|                    | p | <b>0,001</b>     | <0,001             | 0,226  | <0,001 | 0,099  | 0,013             | <0,001        | —    |

Розподіл хворих залежно від ступеня фіброзу печінки був таким: ступінь F0 (відсутність фіброзу) мали 20,9% (31/148) хворих, ступінь F1 – 18,2% (27/148) хворих, ступінь F2 – 21,6% (32/148), ступінь F3 – 14,2% (21/148), ступінь F4 – 25,0% (37/148). Для подальшого аналізу даних хворих було об'єд-

нано в наступні групи: F0 – 20,9% (31/148) хворих, F1-2 – 39,9% (59/148), F3-4 – 39,2% (58/148). У 35,8% (53/148) хворих активність запального процесу була відсутня, у 50,7% (75/148) хворих спостерігали мінімальну активність, а у 13,5% (20/148) – помірну (рис. 3).

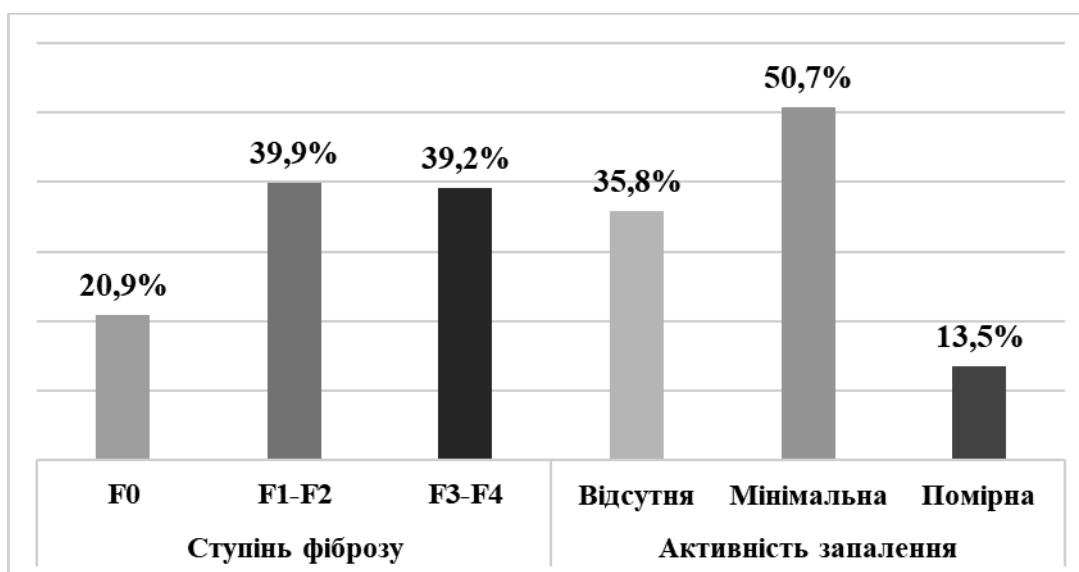


Рис. 3. Розподіл пацієнтів залежно від ступеня фіброзу печінки та активності запалення.



Знайдено статистично вірогідну різницю між досліджуваними групами у рівнях Zn сироватки залежно від ступеня фіброзу ( $\chi^2=17,1$ ,  $df=2$ ,  $p<0,001$ ) та ступеня ак-

тивності запального процесу ( $\chi^2=7,74$ ,  $df=2$ ,  $p=0,021$ ). Результати апостеріорного аналізу наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

**Результати попарного порівняння рівня Zn сироватки  
у досліджуваних групах**

|                    | Порівнювані групи |            | W     | р-значення |
|--------------------|-------------------|------------|-------|------------|
| Ступінь фіброзу    | F0                | F1-F2      | -3,18 | 0,063      |
|                    | F0                | F3-F4      | -5,26 | <0,001     |
|                    | F1-F2             | F3-F4      | -3,83 | 0,019      |
| Ступінь активності | Відсутня          | Мінімальна | -1,09 | 0,722      |
|                    | Відсутня          | Помірна    | -4,57 | 0,004      |
|                    | Мінімальна        | Помірна    | -4,14 | 0,010      |

Середні рівні Zn порівнюваних груп залежно від ступеня фіброзу та активності запалення зображені на рисунках 4 і 5 відповідно. Встановлено, що середній рівень Zn сироватки був статистично вірогідно нижчим ( $p<0,05$ ) у групах пацієнтів із вищим ступенем фіброзу та активністю запального процесу. Так, середній рівень Zn у пацієнтів із ступенем фіброзу F3-F4 був статистично вірогідно нижчим, порівняно із пацієнта-

ми із ступенем фіброзу F0 ( $p<0,001$ ) та F1-2 ( $p=0,019$ ). Також пацієнти з помірним ступенем запалення мали вірогідно нижчі рівні Zn сироватки, порівняно з пацієнтами з мінімальним запаленням ( $p=0,01$ ) або його відсутністю ( $p=0,004$ ). Різниця у середніх рівнях Zn між групами пацієнтів із ступенем фіброзу F0 і F1-2 та відсутнім і мінімальним запаленням встановлено не було.

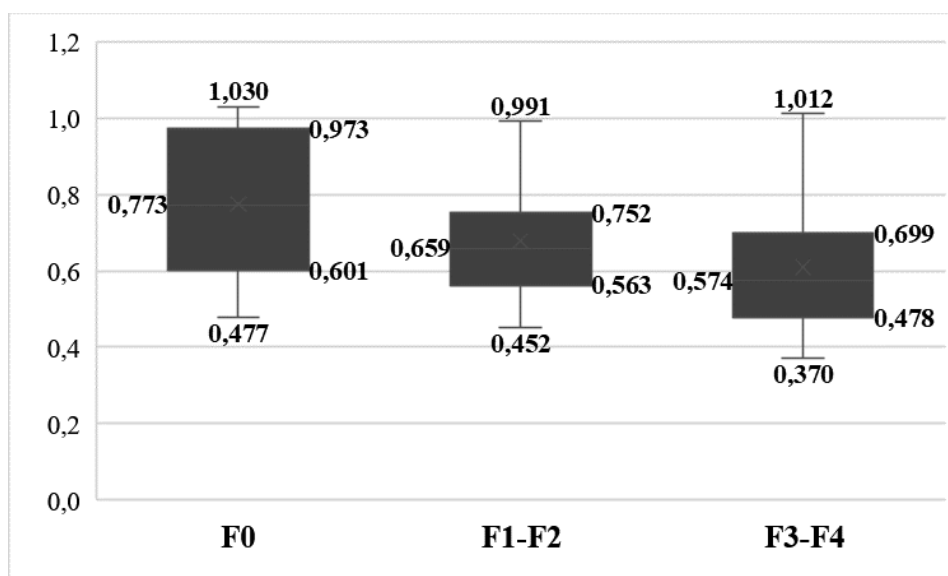


Рис. 4. Середні рівні Zn сироватки залежно від ступеня фіброзу.

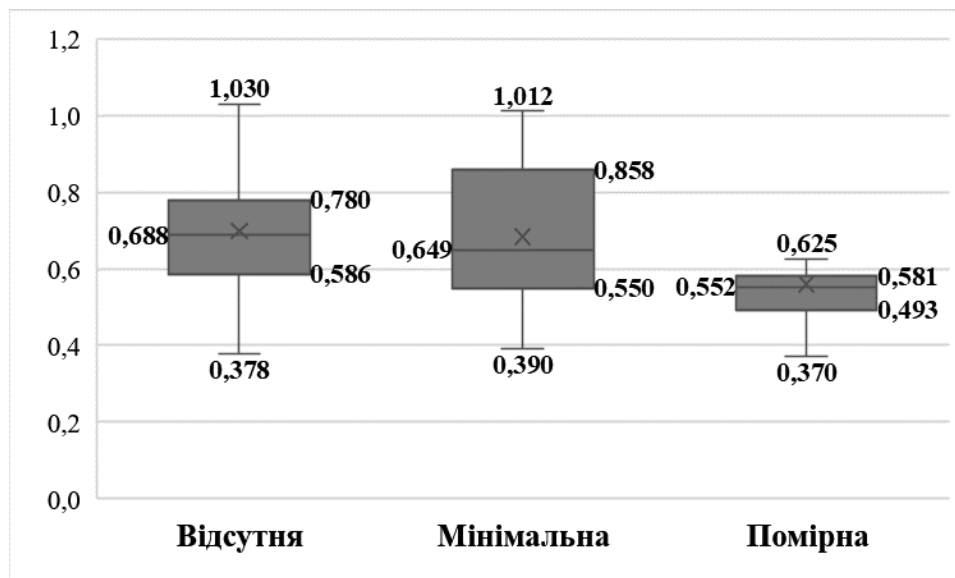


Рис. 5. Середні рівні Zn сироватки залежно від активності запалення.

Одно- та багатовимірний аналіз проведений із використанням ординальної логістичної регресії. Як залежну змінну взято ступінь фіброзу печінки у такій градації: F0, F1-F2 і F3-F4. Як незалежні змінні (предиктори) у прогностичну модель було включено такі показники: стать, вік, Zn сироватки, загальний білірубін, загальний білок, альбумін, активність АЛАТ, АсАТ та  $\gamma$ -ГТП.

За результатами одновимірного аналізу встановлено, що пацієнти старшо-

го віку мають статистично вірогідно більший ризик вищого ступеня фіброзу печінки. Це саме стосується показників АЛАТ, АсАТ,  $\gamma$ -ГТП та білірубіну. При збільшених їх рівнів шанс виявити вищий ступінь фіброзу більший. Протилежна ситуація з рівнем альбуміну, при нижчих його рівнях ступінь фіброзу вищий. Стать і рівень загального білку статистично вірогідного впливу не мали (табл. 4).

Таблиця 4

**Показники відношення шансів для асоціації між ступенем фіброзу печінки та статтю, віком і лабораторними показниками**

| Предиктор       | Одновимірний аналіз        |              |              |                  | Багатовимірний аналіз    |              |              |              |
|-----------------|----------------------------|--------------|--------------|------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                 | Нескорегований показник ВШ | 95% ДІ       |              | p                | Скорегований показник ВШ | 95% ДІ       |              | p            |
|                 |                            | Нижній       | Верхній      |                  |                          | Нижній       | Верхній      |              |
| Стать (чол-жін) | 1,11                       | 0,608        | 2,02         | 0,738            | 1,446                    | 0,679        | 3,122        | 0,342        |
| Вік (роки)      | 1,09                       | 1,06         | 1,12         | <0,001           | 1,100                    | 1,061        | 1,145        | <0,001       |
| АЛАТ            | 1,01                       | 1,00         | 1,01         | 0,010            | 1,009                    | 0,997        | 1,021        | 0,126        |
| АсАТ            | 1,01                       | 1,01         | 1,02         | <0,001           | 0,990                    | 0,966        | 1,005        | 0,187        |
| $\gamma$ -ГТП   | 1,01                       | 1,01         | 1,02         | <0,001           | 1,010                    | 1,001        | 1,023        | 0,055        |
| Заг. білірубін  | 1,08                       | 1,04         | 1,13         | <0,001           | 1,077                    | 1,021        | 1,140        | 0,008        |
| Заг. білок      | 0,974                      | 0,932        | 1,02         | 0,227            | 1,043                    | 0,986        | 1,106        | 0,147        |
| Альбумін        | 0,869                      | 0,820        | 0,918        | <0,001           | 0,868                    | 0,803        | 0,934        | <0,001       |
| <b>Zn</b>       | <b>0,013</b>               | <b>0,002</b> | <b>0,087</b> | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,022</b>             | <b>0,002</b> | <b>0,210</b> | <b>0,001</b> |

Примітка: ВШ – відношення шансів, 95% ДІ – 95% довірчий інтервал, p – рівень вірогідності.





Результати багатовимірної аналізу показали, що вік і показники загального білірубіну й альбуміну зберігають статистично вірогідний зв'язок із ступенем фіброзу печінки в асоціації з іншими досліджуваними предикторами.

Щодо рівня Zn сироватки, то як при одновимірному, так і при багатовимірному аналізі він зберіг статистично вірогідний, хоча і незначний, вплив на ступінь фіброзу печінки: при нижчих його рівнях ступінь фіброзу вищий.

Захворювання печінки впливають на травлення, засвоєння, депонування та метаболізм поживних речовин, що може призвести до дефіциту вітамінів і мікроелементів та білково-енергетичної недостатності. Не існує золотого стандарту діагностики харчового дефіциту у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, у тому числі нема достатньо досліджень харчового статусу пацієнтів з HCV без цирозу [10, 11]. У дослідженні Gottschall et al. 2015 [10] недостатнє споживання Zn та інших поживних речовин (Ca, Na, K, вітамін C) було виявлено у більш ніж половини пацієнтів з ХГС (але не цирозом). За результатами дослідження Pourhassan et al. 2015 [12], рівні сироваткового Zn були значно нижчими у пацієнтів із ХГС (але не цирозом) у порівнянні з контрольною групою. За результатами інших досліджень, середній рівень Zn знижується із прогресуванням фіброзу, цирозу та був асоційований із наявністю варикозно розширених вен стравоходу [13]. У дослідженні Suda et al. 2019 [14] дефіцит Zn спостерігався у 27 (87,1%) пацієнтів із ХГС, незважаючи на хороший функціональний стан печінки. У нашому дослідженні зниження рівня Zn спостерігали у 28,4% (42/148) пацієнтів.

У крові приблизно дві третини (60%) циркулюючого Zn зв'язується з альбуміном. При гіпоальбумінемії виникає зниження загальної концентрації Zn в сироватці крові [4, 15]. За даними нашого дослідження встановлено слабкий ступінь позитивної кореляції між рівнем Zn та рівнем альбуміну ( $\rho = -0,262$ ,  $p = 0,001$ ).

Постійна реплікація HCV призводить до сильної запальної відповіді, що характеризується великою кількістю активованих імунних клітин у печінці, а також підвищеними рівнями сироваткових амінотрансфераз і прозапальних цитокінів, таких як IL-6 і TNF- $\alpha$ . Як наслідок, хронічне пошкодження гепатоцитів,

опосередковане неефективною вродженою та адаптивною імунною відповіддю, сприяє розвитку фіброзу печінки, що зрештою призводить до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [16]. За даними дослідження Read et al. 2018 [17], пацієнти з ХГС мають низький рівень Zn в сироватці крові та низьку експресію металотіонеїну у печінці. Низька експресія металотіонеїну пов'язана з підвищеним фіброзом печінки, посиленням запального процесу та індексом гістологічної активності (NAI), що свідчить про захисну роль металотіонеїнів при хронічному запаленні [18]. У нашому дослідженні знайдено слабкі ступені негативної кореляції між рівнем Zn та активністю АлАТ ( $\rho = -0,207$ ,  $p = 0,012$ ), АсАТ ( $\rho = -0,229$ ,  $p = 0,005$ ) і  $\gamma$ -ГТП ( $\rho = -0,188$ ,  $p = 0,022$ ). Також встановлено, що середній рівень Zn сироватки був статистично вірогідно нижчим у пацієнтів із вищою активністю запального процесу ( $p = 0,021$ ).

Концентрація Zn у сироватці та гепатоцитах знижується у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, а виснаження запасів Zn, як припускають, прискорює процеси фіброгенезу [19]. Дефіцит Zn може сприяти активації зірчастих клітин печінки та виробленню колагену, посилюючи фіброз [20]. Zn пригнічує проліферацію та синтез колагену IV типу в зірчастих клітинах печінки шляхом збільшення експресії матриксної металопротеїнази 13 [21]. Zn також сприяє апоптозу зірчастих клітин печінки [22]. Крім того, Zn може пригнічувати фіброз печінки шляхом зниження активності лізилоксидази [20]. За результатами нашого дослідження встановлено помірний ступінь негативної кореляції між рівнем Zn сироватки та ступенем фіброзу печінки ( $\rho = -0,365$ ,  $p < 0,001$ ), а середній рівень Zn сироватки був статистично вірогідно нижчим у пацієнтів із вищим ступенем фіброзу ( $p < 0,001$ ). Такі дані узгоджуються з результатами досліджень Omran et al. 2017 [19], де рівень Zn сироватки крові у хворих на ХГС негативно корелював зі ступенем фіброзу печінки і був значно нижчим в міру прогресування фіброзу. Це вказує на зв'язок дефіциту Zn із виразністю ураження печінки.

У дослідженні Imai et al. 2014 [23] було показано, що рівень Zn сироватки є незалежним прогностичним фактором загальної виживаності пацієнтів з ХГС, а також показником функціонального стану печінки і ступеня фіброзу. Дані регресійного аналізу у нашому дослідженні вказують на вплив Zn сироват-

ки на ступінь фіброзу печінки: при нижчих його рівнях ступінь фіброзу вищий. Це вказує на те, що рівень Zn сироватки є незалежним предиктором фіброзу печінки, що може бути використано для визначення ступеня фіброзу в асоціації з іншими показниками.

### Висновки

Знайдено помірний ступінь негативної кореляції між рівнем Zn сироватки та ступенем фіброзу печінки ( $\rho = -0,365$ ,  $p < 0,001$ ), слабкі ступені негативної кореляції між рівнем Zn та активністю АлАТ ( $\rho = -0,207$ ,  $p = 0,012$ ), АсАТ ( $\rho = -0,229$ ,  $p = 0,005$ ) і  $\gamma$ -ГТП ( $\rho = -0,188$ ,

$p = 0,022$ ), та слабкий ступінь позитивної кореляції між рівнем Zn та рівнем альбуміну ( $\rho = -0,262$ ,  $p = 0,001$ ). Середній рівень Zn сироватки був статистично вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів із вищим ступенем фіброзу та активністю запального процесу, що вказує на зв'язок дефіциту Zn з виразністю ураження печінки. Отримані дані вказують на те, що рівень Zn сироватки є незалежним предиктором фіброзу печінки та може бути використаний для визначення ступеня фіброзу в асоціації з іншими показниками, що створює передумови для подальших досліджень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Сергеева ТА. Гепатит С в Україні: захворюваність, поширеність, серопревалентність, серомоніторинг. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2020;5(126):5-16. <https://kiai.com.ua/ua/archive/2020/5%28126%29/pages-5-16/gepatit-s-v-ukrayini-zahvoryuvanist-poshirenist-seroprevalentnist-seromonitoring>
2. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, Waked I, Alavian SM, Lee MH, Negro F, Abaalkhail F. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017 Mar 1;2(3):161-76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
3. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The role of micronutrients in the infection and subsequent response to hepatitis C virus. *Cells*. 2019 Jun 17;8(6):603. doi: 10.3390/cells8060603
4. Ko YL, Morihara D, Shibata K, Yamauchi R, Fukuda H, Kunimoto H, Takata K, Tanaka T, Inomata S, Yokoyama K, Takeyama Y. Factors attenuating zinc deficiency improvement in direct-acting antiviral agent-treated chronic hepatitis C virus infection. *Nutrients*. 2018 Nov 2;10(11):1620. doi: 10.3390/nu10111620
5. Guo CH, Chen PC, Ko WS. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2013;10(6):730. doi: 10.7150/ijms.6104. Print 2013
6. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 № 51 «Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті С у дорослих» <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0051282-21#Text>
7. International Classification of Diseases 10th Revision (англ.). World Health Organization. 2010. <https://icd.who.int/browse10/2010/en>
8. Dyussenbayev A. Age periods of human life. *Advances in Social Sciences Research Journal*. 2017 Apr 1;4(6). doi: 10.14738/assrj.46.2924
9. Petrie A, Sabin C. Medical statistics at a glance. John Wiley & Sons; 2019 Jul 23.
10. Gottschall CB, Pereira TG, Rabito EI, Álvares-Da-Silva MR. Nutritional status and dietary intake in non-cirrhotic adult chronic hepatitis C patients. *Arq Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;52(3):204-9. doi: 10.1590/S0004-28032015000300010
11. Ismail FW, Khan RA, Kamani L, Wadalawala AA, Shah HA, Hamid S, Jafri W. Nutritional status in patients with hepatitis C. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2012;22(3):139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414351/>
12. Pourhassan A, Fouladi DF, Samani SM, Morshedi Asl S. Serum Zinc and Haptoglobin in Noncirrhotic Azeri Patients with Chronic Active Hepatitis C: a Case-Control Study. *Biological trace element research*. 2015 Oct;167(2):187-93. doi: 10.1007/s12011-015-0309-4
13. Iwata K, Enomoto H, Nishiguchi S, Aizawa N, Sakai Y, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Takashima T, Saito M, Imanishi H. Serum zinc value in patients with hepatitis virus-related chronic liver disease: association with the histological degree of liver fibrosis and with the severity of varices in compensated cirrhosis. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2014;14-33. doi: 10.3164/jcbn.14-33



14. Suda T, Okawa O, Shirahashi R, Tokutomi N, Tamano M. Changes in serum zinc levels in hepatitis C patients before and after treatment with direct-acting antiviral agents. *Hepatology Research*. 2019 Nov;49(11):1353-6. doi: 10.1111/hepr.13409
15. Mohommad M, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):8-20. doi: 10.1177/0884533611433534
16. Read SA, Parnell G, Booth D, Douglas MW, George J, Ahlenstiel G. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. *Journal of viral hepatitis*. 2018 May;25(5):491-501. doi: 10.1111/jvh.12845
17. Read SA, O'Connor KS, Suppiah V, Ahlenstiel CL, Obeid S, Cook KM, Cunningham A, Douglas MW, Hogg PJ, Booth D, George J. Zinc is a potent and specific inhibitor of IFN- $\lambda$ 3 signalling. *Nature communications*. 2017 May 17;8(1):1-5. doi: 10.1038/ncomms15245
18. Carrera G, Paternain JL, Carrere N, Folch J, Courtade-Saïdi M, Orfila C, Vinel JP, Alric L, Pipy B. Hepatic metallothionein in patients with chronic hepatitis C: relationship with severity of liver disease and response to treatment. *The American journal of gastroenterology*. 2003 May 1;98(5):1142-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07403.x
19. Omran DA, Darweesh SK, Fouad H, Mahmoud M, Saif S, Fared A, Hassany M, Mobarak L, El-Tahawy MA, Yosry A. Serum zinc deficiency and its relation to liver fibrosis in chronic HCV: a real-life Egyptian study. *Biological Trace Element Research*. 2017 Sep;179(1):1-7. doi: 10.1007/s12011-017-0938-x
20. Attallah AM, Omran D, Abdelrazek MA, Hassany M, Saif S, Farid A, El Essawey R, Ghaffar MA, Aabdelghany M, Yosry A. IL28B rs12979860 polymorphism and zinc supplementation affect treatment outcome and liver fibrosis after direct-acting antiviral hepatitis C therapy. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2021 Dec;19(1):1-0. doi: 10.1186/s43141-021-00250-y
21. Kang M, Zhao L, Ren M, Deng M, Li C. Zinc mediated hepatic stellate cell collagen synthesis reduction through TGF- $\beta$  signaling pathway inhibition. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(11):20463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884962/>
22. Takahashi M, Saito H, Higashimoto M, Hibi T. Possible inhibitory effect of oral zinc supplementation on hepatic fibrosis through downregulation of TIMP-1: a pilot study. *Hepatology Research*. 2007 Jun;37(6):405-9. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00065.x
23. Imai K, Beppu T, Yamao T, Okabe H, Hayashi H, Nitta H, Hashimoto D, Mima K, Nakagawa S, Sakamoto K, Chikamoto A. Clinicopathological and prognostic significance of preoperative serum zinc status in patients with hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy. *Annals of surgical oncology*. 2014 Nov;21(12):3817-26. doi: 10.1245/s10434-014-3786-3

## REFERENCES

1. Sierhieieva TA. Hepatyt C v Ukraini: zakhvoriuvanist, poshyrenist, seroprevalentnist, seromonitorynh [Hepatitis C in Ukraine: morbidity, prevalence, seroprevalence, seromonitoring]. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2020;5(126):5-16. [in Ukrainian] <https://kiai.com.ua/ua/archive/2020/5%28126%29/pages-5-16/gepatit-s-v-ukrayini-zahvoryuvanist-poshyrenist-seroprevalentnist-seromonitoring>
2. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, Waked I, Alavian SM, Lee MH, Negro F, Abaalkhail F. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017 Mar 1;2(3):161-76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
3. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The role of micronutrients in the infection and subsequent response to hepatitis C virus. *Cells*. 2019 Jun 17;8(6):603. doi: 10.3390/cells8060603
4. Ko YL, Morihara D, Shibata K, Yamauchi R, Fukuda H, Kunimoto H, Takata K, Tanaka T, Inomata S, Yokoyama K, Takeyama Y. Factors attenuating zinc deficiency improvement in direct-acting antiviral agent-treated chronic hepatitis C virus infection. *Nutrients*. 2018 Nov 2;10(11):1620. doi: 10.3390/nu10111620
5. Guo CH, Chen PC, Ko WS. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2013;10(6):730. doi: 10.7150/ijms.6104. Print 2013
6. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.01.2021 № 51 «Pro zatverdzhennia standartiv medychnoi dopomohy pry virusnomu hepatyti C u doroslykh» [On the approval of health care standards for viral hepatitis C in adults] [in Ukrainian] <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0051282-21#Text>



7. International Classification of Diseases 10th Revision. World Health Organization. 2010. <https://icd.who.int/browse10/2010/en>
8. Dyussenbayev A. Age periods of human life. *Advances in Social Sciences Research Journal*. 2017 Apr 1;4(6). doi: 10.14738/assrj.46.2924
9. Petrie A, Sabin C. *Medical statistics at a glance*. John Wiley & Sons; 2019 Jul 23.
10. Gottschall CB, Pereira TG, Rabito EI, Álvares-Da-Silva MR. Nutritional status and dietary intake in non-cirrhotic adult chronic hepatitis C patients. *Arq Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;52(3):204-9. doi: 10.1590/S0004-28032015000300010
11. Ismail FW, Khan RA, Kamani L, Wadalawala AA, Shah HA, Hamid S, Jafri W. Nutritional status in patients with hepatitis C. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2012;22(3):139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414351/>
12. Pourhassan A, Fouladi DF, Samani SM, Morshedi Asl S. Serum Zinc and Haptoglobin in Noncirrhotic Azeri Patients with Chronic Active Hepatitis C: a Case-Control Study. *Biological trace element research*. 2015 Oct;167(2):187-93. doi: 10.1007/s12011-015-0309-4
13. Iwata K, Enomoto H, Nishiguchi S, Aizawa N, Sakai Y, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Takashima T, Saito M, Imanishi H. Serum zinc value in patients with hepatitis virus-related chronic liver disease: association with the histological degree of liver fibrosis and with the severity of varices in compensated cirrhosis. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2014;14-33. doi: 10.3164/jcbn.14-33
14. Suda T, Okawa O, Shirahashi R, Tokutomi N, Tamano M. Changes in serum zinc levels in hepatitis C patients before and after treatment with direct-acting antiviral agents. *Hepatology Research*. 2019 Nov;49(11):1353-6. doi: 10.1111/hepr.13409
15. Mohommad M, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):8-20. doi: 10.1177/0884533611433534
16. Read SA, Parnell G, Booth D, Douglas MW, George J, Ahlenstiel G. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. *Journal of viral hepatitis*. 2018 May;25(5):491-501. doi: 10.1111/jvh.12845
17. Read SA, O'Connor KS, Suppiah V, Ahlenstiel CL, Obeid S, Cook KM, Cunningham A, Douglas MW, Hogg PJ, Booth D, George J. Zinc is a potent and specific inhibitor of IFN- $\lambda$ 3 signalling. *Nature communications*. 2017 May 17;8(1):1-5. doi: 10.1038/ncomms15245
18. Carrera G, Paternain JL, Carrere N, Folch J, Courtade-Saïdi M, Orfila C, Vinel JP, Alric L, Pipy B. Hepatic metallothionein in patients with chronic hepatitis C: relationship with severity of liver disease and response to treatment. *The American journal of gastroenterology*. 2003 May 1;98(5):1142-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07403.x
19. Omran DA, Darweesh SK, Fouad H, Mahmoud M, Saif S, Fared A, Hassany M, Mobarak L, El-Tahawy MA, Yosry A. Serum zinc deficiency and its relation to liver fibrosis in chronic HCV: a real-life Egyptian study. *Biological Trace Element Research*. 2017 Sep;179(1):1-7. doi: 10.1007/s12011-017-0938-x
20. Attallah AM, Omran D, Abdelrazek MA, Hassany M, Saif S, Farid A, El Essawey R, Ghaffar MA, Aabdelghany M, Yosry A. IL28B rs12979860 polymorphism and zinc supplementation affect treatment outcome and liver fibrosis after direct-acting antiviral hepatitis C therapy. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2021 Dec;19(1):1-0. doi: 10.1186/s43141-021-00250-y
21. Kang M, Zhao L, Ren M, Deng M, Li C. Zinc mediated hepatic stellate cell collagen synthesis reduction through TGF- $\beta$  signaling pathway inhibition. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(11):20463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884962/>
22. Takahashi M, Saito H, Higashimoto M, Hibi T. Possible inhibitory effect of oral zinc supplementation on hepatic fibrosis through downregulation of TIMP-1: a pilot study. *Hepatology Research*. 2007 Jun;37(6):405-9. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00065.x
23. Imai K, Beppu T, Yamao T, Okabe H, Hayashi H, Nitta H, Hashimoto D, Mima K, Nakagawa S, Sakamoto K, Chikamoto A. Clinicopathological and prognostic significance of preoperative serum zinc status in patients with hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy. *Annals of surgical oncology*. 2014 Nov;21(12):3817-26. doi: 10.1245/s10434-014-3786-3

Отримано 12.10.2022 р.