

УДК 616.36-002-036.12-053.2:615.356

В.С. Березенко, О.М. Ткалик, М.Б. Дыба, В.В. Крат, Х.З. Михайлюк Особливості забезпеченості вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом С

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):76-81; doi 10.15574/PP.2018.75.76

Мета — вивчити особливості забезпеченості вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом С залежно від віку, статі, пори року, регіону проживання та активності гепатиту.

Пацієнти та методи. Обстежено 28 дітей з хронічним вірусним гепатитом С за період 2015–2018 рр. Проведено комплекс лабораторних тестів відповідно до протоколу. Для виявлення забезпеченості вітаміном D визначено концентрацію 25(OH)D у сироватці крові. Оцінено особливості забезпеченості вітаміном D дітей залежно від статі, віку, пори року, регіону проживання та від активності гепатиту.

Результати. У більшості дітей — 60,7% (n=17) — виявлено зниження рівня вітаміну D, з яких недостатність — у 28,6% (n=8) обстежених, а дефіцит — у 32,1% (n=9). Оптимальний рівень вітаміну D відмічено у 39,3% (n=11) дітей. Середній рівень вітаміну D у дітей з хронічним вірусним гепатитом С становив 23,05 [15,44–38,05] нг/мл та знаходився в полі його недостатності. Встановлено, що оптимальний рівень вітаміну D вірогідно частіше спостерігався в дітей з неактивним гепатитом порівняно з групою дітей з показниками АЛТ>3N ($\chi^2=3,97$, p=0,04). Визначено значущий негативний кореляційний зв'язок між активністю гепатиту та вмістом вітаміну D у сироватці крові дітей з хронічним вірусним гепатитом С (R=0,4; p=0,03). Стать, вік, регіон проживання та пора року не впливали на рівень вітаміну D в обстежених дітей (p>0,05).

Висновки. У більшості (60,7%) дітей з хронічним вірусним гепатитом С встановлено знижену концентрацію 25(OH)D у сироватці крові. Показано, що забезпеченість вітаміном D дітей із цією недугою має зворотний кореляційний зв'язок із біохімічною активністю гепатиту (за показниками трансаминаз). Не виявлено статистично значущої різниці між показниками забезпеченості вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом С залежно від статі, віку, пори року та регіону проживання.

Ключові слова: діти, хронічний вірусний гепатит С, вітамін D, активність гепатиту.

Features of vitamin D status in children with chronic hepatitis C

V.S. Berezenko, O.M. Tkalyk, M.B. Dyba, V.V. Krat, K.Z. Mykhayluk

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

Objective: to study features of vitamin D status of children with chronic hepatitis C depending upon age, gender, seasonality, place of residence and activity of hepatitis.

Materials and methods. In total 28 children with chronic hepatitis C were examined during the period of 2015-2018. A complex of laboratory tests in accordance with the protocol was conducted. To verify the vitamin D status, the 25(OH)D3 serum concentration was determined. The peculiarities of vitamin D status in children depending upon gender, age, seasonality, place of residence were studied, as well as the activity of hepatitis.

Results. In the majority of children that made up 60.7% (n=17) a vitamin D level decrease was detected, in 28.6% (n=8) of which insufficiency was diagnosed and deficiency - in 32.1% (n=9). The optimum vitamin D level was found in 39.3% (n=11) of children. The average vitamin D level in children with chronic hepatitis C constituted 23.05 [15.44-38.05] ng/mL and showed its insufficiency. It was found that the optimum vitamin D level was significantly more frequently observed in children with inactive hepatitis as compared to the group of children with ALT>3N ($\chi^2=3.97$, p=0.04). A significant negative correlation was found between the activity of hepatitis and vitamin D concentration in the blood serum of children with chronic hepatitis C (R=0.4; p=0.03). No influence of gender, age, place of residence and seasonality on the vitamin D status in the examined children with chronic hepatitis C (p>0.05) revealed.

Conclusions. In the majority (60.7%) of children with chronic hepatitis C, a reduced 25(OH)D in serum was revealed. It is shown that vitamin D status in children with this disease had an inverse correlation with the biochemical activity of hepatitis (according to transaminases level). There was no statistically significant difference between the vitamin D status of children with chronic hepatitis C, depending upon gender, age, seasonality and place of residence.

Key words: children, chronic hepatitis C, vitamin D, hepatitis activity.

Особенности обеспечения витамином D детей с хроническим вирусным гепатитом С

В.С. Березенко, Е.Н. Ткалик, М.Б. Дыба, В.В. Крат, К.З. Михайлюк

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — изучить особенности обеспечения витамином D детей с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от возраста, пола, времени года, региона проживания и активности гепатита.

Пациенты и методы. Обследованы 28 детей с хроническим вирусным гепатитом С за период 2015–2018 гг. Проведен комплекс лабораторных тестов в соответствии с протоколом. Для выявления обеспечения витамином D определена концентрация 25(OH)D в сыворотке крови детей. Исследованы особенности обеспечения витамином D детей с вирусным гепатитом С в зависимости от пола, возраста, времени года, региона проживания и от активности гепатита.

Результаты. У большинства детей — 60,7% (n=17) — выявлено снижение уровня витамина D, среди которых недостаточность — у 28,6% (n=8) обследованных, а дефицит — у 32,1% (n=9). Оптимальный уровень витамина D отмечен у 39,3% (n=11) детей. Средняя концентрация витамина D у детей с хроническим вирусным гепатитом С составила 23,05 [15,44–38,05] нг/мл и находилась в поле его недостаточности. Установлено, что оптимальный показатель витамина D достоверно чаще имел место у детей с неактивным гепатитом в сравнении с группой детей с показателями АЛТ>3N ($\chi^2=3,97$, p=0,04). Установлена значимая обратная корреляционная связь между активностью гепатита и показателем витамина D в сыворотке крови детей с хроническим вирусным гепатитом С (R=0,4; p=0,03). Пол, возраст, регион проживания и время года не влияли на концентрацию витамина D в обследованной группе детей с хроническим вирусным гепатитом С (p>0,05).

Выводы. У большинства (60,7%) детей с хроническим вирусным гепатитом С выявлено снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Обеспеченность витамином D у детей с хроническим вирусным гепатитом С имеет обратную корреляционную связь с биохимической активностью гепатита (по показателям трансаминаз). Не установлена статистически значимая разница между показателями обеспечения витамином D детей с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от пола, возраста, времени года и региона проживания.

Ключевые слова: дети, хронический вирусный гепатит С, витамин D, активность гепатита.

Вивчення вітаміну D та його метаболізму триває понад століття. Останнім часом інтерес до вітаміну D обумовлений саме його некальціємічними ефектами, що реалізуються через рецептори вітаміну D (VDR), які є в більшості тканин та клітин організму людини [1, 2]. Встановлено тісний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та розвитком онкологічної патології, цукрового діабету, ожиріння, захворювань серцево-судинної патології та автоімунних захворювань [2, 3, 18]. Дефіцит вітаміну D поширений у пацієнтів із хронічною патологією печінки незалежно від етіології [9, 12, 19]. Вітамін D відіграє роль у розвитку фіброзу та запальних реакцій печінки. У багатьох експериментальних дослідженнях показано, що вітамін D може зменшувати синтез колагену та профібротичні фактори, а також має імуномодулюючий вплив на Т-лімфоцити [12, 13]. У нещодавніх дослідженнях виявлено антифібротичні ефекти вітаміну D на первинний трансформуючий фактор росту людини b та стимуляцію зірчастих клітин печінки [15].

За результатами фундаментальних і клінічних досліджень, хронічне запалення та порушення вродженого імунітету на фоні дефіциту вітаміну D значно знижує резистентність організму до бактеріальних і вірусних агентів [4]. У багатьох дослідженнях встановлено, що вітамін D-індуковані механізми, пов'язані з протимікробною та противірусною активністю, включають у себе модуляцію вродженої імунної відповіді (інтерферони), підвищення синтезу рівня кателецидину (LL-37) [5, 6] та вплив на експресію microRNA [7].

У дослідженні Matsumura T. et al. (2012 р.) встановлено, що 25(OH)D пригнічує продукцію вірусу гепатиту С. У культурі клітин, інфікованій вірусом гепатиту С, виявлено дозозалежний вплив 25(OH)D на синтез антигену вірусу гепатиту С. Так, інгібуючий вплив 25(OH)D реалізувався на стадії збірки вірусного комплексу. В іншому дослідженні продемонстровано інгібуючий вплив 25(OH)D на реплікацію вірусу гепатиту С [16]. За іншими даними, дефіцит вітаміну D асоційований із хронізацією вірусного гепатиту С (ХВГ С) та погіршеною відповіддю на противірусну терапію (ПВТ) [8, 10, 11]. Під час метааналізу 11 клінічних досліджень показано, що у 71% пацієнтів із ХВГ С рівень вітаміну D у сироватці крові був достовірно нижчим порівняно з групою контролю, а також встановлено, що вищі темпи спонтанного кліренсу спостерігалися у хворих

із ХВГ С із рівнем вітаміну D понад 30 нг/мл (OR=1,57, 95% ДІ: 1,12–2,2) та у хворих, які отримували суплементацию вітаміном D (OR=4,59; 95% ДІ: 1,67–12,63), і не залежали від генотипу вірусу [20].

В іншому дослідженні встановлено, що низька концентрація вітаміну D у сироватці крові хворих на ХВГ С асоційована з виразним фіброзом та погіршеною відповіддю на стандартну ПВТ інтерфероном і рибавірином. Так, у 167 пацієнтів із ХВГ С після ПВТ низькі концентрації вітаміну D корелювали з підвищеним ризиком некрозу гепатоцитів (p=0,04) та виразним фіброзом (F3, F4 по METAVIR) [17].

За даними метааналізу 7 рандомізованих контрольованих досліджень (n=548), ПВТ ХВГ С була ефективнішою на фоні суплементации вітаміном D. Додавання вітаміну D до стандартної ПВТ (пегільований інтерферон та рибавірин) протягом 24 тижнів сприяло підвищенню її ефективності на 30% (OR 1,30, 95% ДІ 1,04–1,62) порівняно з терапією без включення вітаміну D [14].

Проведені дослідження стосуються переважно дорослих пацієнтів із ХВГ С. У дітей питання щодо впливу забезпеченості вітаміном D на перебіг ХВГ С недостатньо вивчене. Дослідження та публікації поодинокі, що й визначило напрям нашого дослідження.

Мета дослідження – вивчити особливості забезпеченості вітаміном D дітей з ХВГ С залежно від віку, статі, пори року, регіону проживання та активності гепатиту.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в Центрі дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». У період 2015–2018 рр. обстежено 28 дітей з ХВГ С віком 3–18 років. Критерієм включення у дослідження була наявність ХВГ С у дітей, які не отримували препаратів кальцію та вітаміну D протягом попередніх 6 місяців.

В обстеженій групі дітей проведено загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, імунологічне дослідження). З метою встановлення діагнозу досліджено маркери вірусного гепатиту С: анти-HCV IgM, анти-HCV IgG та ПЛР RNA HCV із визначенням генотипу.

Для виключення хронічного вірусного гепатиту В визначено маркери інфікування вірусом гепатиту В (імуноаналіз – HBsAg, анти-HBeAg,

анти-НВсIgG та ПЛР DNA HBV). З метою виключення вірусного гепатиту А досліджено наявність анти-НАV IgG та IgM. Інші захворювання печінки виключено за допомогою визначення рівня альфа-1-антитрипсину, церулоплазміну в сироватці крові, добової екскреції міді з сечею та маркерів автоімунного гепатиту — ANA, anti-SMA, anti-LKM-1. Інструментальні методи дослідження включали проведення ультразвукового дослідження органів черевної порожнини на ультразвуковому апараті MyLab (EsaoteS.p.A, Іспанія). Крім того, активність гепатиту оцінено за референтними значеннями локальної лабораторії. Підвищеними вважалися рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) ≥ 40 ОД/л, аспартатамінотрансферази (АСТ) ≥ 41 ОД/л. Мінімальна активність характеризувалася підвищенням АЛТ до 3 норм, низька — до 5 норм, помірна — до 10 норм, висока — понад 10 норм.

Критерієм забезпеченості вітаміном D служувало визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові за класифікацією, прийнятою Міжнародним інститутом медицини (Institute of Medicine) та Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Commite) (2011 р.). Відповідно до зазначеної класифікації, дефіцит вітаміну D у дітей та дорослих розглядають як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові (≤ 20 нг/мл, або 50 нмоль/л); недостатність вітаміну D визначають при рівні 25(OH)D у сироватці крові від 21 до 29 нг/мл (тобто від 50,1 до 74,9 нмоль/л); достатній рівень вітаміну D при показнику 25(OH)D у сироватці крові ≥ 30 нг/мл (або 75 нмоль/л). Для визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові використано електрохемілюмінесцентний метод на апараті Elecsys 2010 (RochDiagnostics, Німеччина) тест-системами Cobas e 411. Сироваткові рівні загального 25(OH)D, які можна визначити за цим методом, знаходяться в межах 7,5–175 нмоль/л, коефіцієнт варіації — у межах 3,0%. Для уточнення залежності рівня вітаміну D від інсоляції календарний рік умовно розподілено на місяці з низькою інсоляцією (листопад — березень) та місяці з високою інсоляцією (квітень — жовтень) із поправкою на те, що діти, госпіталізовані до відділення у березні, мали дефіцит інсоляції після зимових місяців, а діти, госпіталізовані в жовтні, отримували інсоляцію в літні місяці.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол досліджен-

ня ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Отримані дані статистично опрацьовані з використанням пакету програм Statistica 6.1. Обчислено медіану (Me) та інтерквартильні інтервали (UQ-LQ). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховано за допомогою критерію Фішера (двосторонній). Для оцінки напрямку, сили та значущості кореляційного зв'язку використано кореляційний аналіз Спірмена. Відмінності вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

В обстеженій групі дітей з ХВГ С середній вік становив 9 [7–12] років. За гендерним розподілом переважали хлопчики — 64,3% (n=18), а дівчаток було 35,7% (n=10) ($\chi^2=4,57$; $p=0,03$). Більшість мали 1-й генотип вірусу — 67,9% (n=19), а 3-й генотип діагностовано у 32,1% (n=9) ($\chi^2=7,14$, $p=0,007$).

Середнє значення вітаміну D у сироватці крові дітей з ХВГ С становило 23,025 [15,44–38,03] нг/мл, що свідчило про недостатність вітаміну D.

Знижена концентрація вітаміну D виявлялася в 60,7% (n=17) обстежених, оптимальний рівень — у 39,4% (n=11), ($p > 0,05$). У групі дітей зі зниженими показниками вітаміну D дефіцит та недостатність реєструвалися майже з однаковою частотою — 32,1% (n=9) та 28,6% (n=8) відповідно ($p > 0,05$). Схематично отримані дані наведено на рис. 1.

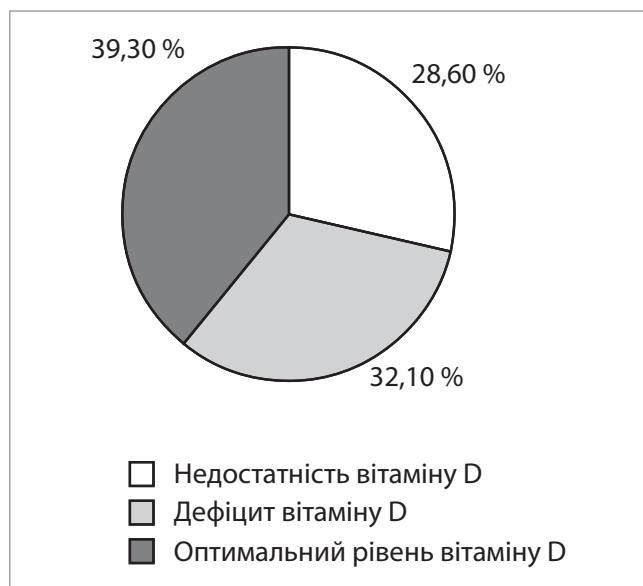


Рис. 1. Забезпеченість вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом С

Таблиця 1

Забезпеченість вітаміном D (нг/мл) дітей з хронічним вірусним гепатитом С залежно від регіону проживання, абс. (%), Me [UQ-LQ], нг/мл

Рівень забезпеченості вітаміном D	Регіон проживання				
	західний (n=6)	східний (n=1)	північний (n=8)	південний (n=7)	центральний (n=6)
Середній	25,04 [21–31,58]	17	26,22 [13,76–41,6]	22,05 [12,9–42,3]	22,47 [8–32,9]
Дефіцит	1 (16,7)	1 (100)	4 (50)	2 (28,6)	2 (33,3)
Недостатність	3 (50)	—	—	3 (42,8)	2 (33,3)
Оптимальний рівень	2 (33,3)	—	4 (50)	2 (28,6)	2 (33,3)

Аналіз забезпеченості вітаміном D залежно від віку дітей з ХВГ С показав, що найвищий рівень вітаміну D у сироватці крові реєструвався в дітей молодшого віку (3–5 років), медіана становила 31,58 [17,98–43,98] нг/мл, найнижчий – у дітей старшого віку (11–18 років) – 18,97 [12,93–42,35] нг/мл, а в дітей середнього віку (6–10 років) – 22,05 [20,67–28,26] нг/мл. Не виявлено вірогідної різниці щодо рівня 25(ОН)D у сироватці крові між хлопчиками та дівчатками в загальній групі обстежених та між віковими категоріями ($p>0,05$). Це може бути пов'язано з невеликою кількістю дітей у кожній віковій підгрупі на даному етапі дослідження.

Аналіз забезпеченості вітаміном D дітей з ХВГ С залежно від регіону проживання виявив, що на всій території України в досліджуваних групах дітей спостерігався дефіцит вітаміну D. Частка дефіциту 25(ОН)D у сироватці крові дітей з ХВГ С західного регіону становила 16,7%, центрального – 33,3%, північного – 50%, південного – 28,6%. Зі східної частини України обстежено лише 1 пацієнта, в якого виявлено дефіцит вітаміну D, що становило 100% (табл. 1). За результатами проведеного аналізу не виявлено статистично значущої різниці в забезпеченості вітаміном D дітей з ХВГ С залежно від регіону проживання.

Оцінка впливу сезонного чинника на концентрацію 25(ОН)D у сироватці крові дітей з ХВГ С показала, що середній рівень вітаміну D протягом року мав коливання. Так, у місяці з найменшою інсоляцією більшість дітей мали дефіцит та недостатність вітаміну D, медіана показника становила 21 [12,93–32,91] нг/мл,

а влітку – 31,58 [17,98–42,35] нг/мл (табл. 4). Найнижчий рівень концентрації 25(ОН)D у сироватці крові спостерігався у зимовий період (у місяці з найменшою інсоляцією). Оптимальний рівень вітаміну D узимку відмічався у 26,3%, улітку – у 55,5% ($\chi^2=2,27$, $p>0,05$), дітей (табл. 2). Частка дефіциту вітаміну D узимку та влітку в дітей з ХВГ С була майже однаковою та становила 36,8% та 33,3% відповідно ($\chi^2=0,03$, $p>0,05$). Недостатність вітаміну D узимку відмічалася у 36,8%, улітку – у 11,2% обстежених ($p>0,05$). Не встановлено статистично достовірної різниці в забезпеченості вітаміном D хворих на ХГС залежно від пори року.

Аналіз забезпеченості вітаміном D залежно від активності гепатиту за даними печінкових проб (табл. 3) засвідчив, що середня концентрація вітаміну D у дітей з ХВГ С була найвищою в дітей з неактивним гепатитом і становила 31,58 [24–35,85] нг/мл. У дітей з ХВГ С з активним гепатитом середні показники вітаміну D були нижчими та медіана складала в дітей з мінімальною активністю гепатиту 21,93 [20,67–42,35] нг/мл, помірною – 17 [7,5–29,5] нг/мл, а найнижчу концентрацію 25(ОН)D зареєстровано при підвищених показниках АЛТ до 5 N. Результати дослідження наведено в таблиці 3.

Дефіцит вітаміну D частіше діагностувався в дітей з гепатитом із мінімальною та низькою активністю, але без вірогідності у зв'язку з малою чисельністю у групах дослідження ($p>0,05$). Встановлено, що оптимальний рівень вітаміну D вірогідно частіше відмічався в дітей

Таблиця 2

Забезпеченість вітаміном D (нг/мл) дітей з хронічним гепатитом С залежно від пори року

Рівень забезпеченості вітаміном D	Пора року	
	весняно-літний період (n=9)	осінньо-зимовий період (n=19)
Середній	31,58 [17,98–42,35]	21,0 [12,93–32,91]
Оптимальний	5 (55,5)	5 (26,3)
Недостатність	1 (11,2)	7 (36,8)
Дефіцит	3 (33,3)	7 (36,8)

Таблиця 3

Забезпеченість вітаміном D (нг/мл) дітей з хронічним вірусним гепатитом C залежно від біохімічної активності, абс. (%), Ме [UQ-LQ]

Рівень забезпеченості вітаміном D	Біохімічна активність			
	неактивний гепатит (n=5)	мінімальна (n=14)	низька (n=5)	помірна (n=4)
Середній	31,58 [24–35,85]	21,93 [20,67–42,35]	12,93 [10,23–12,93]	17 [7,5–29,5]
Оптимальний	3 (60,0)*	2 (14,3)	2 (75,0)	1 (25,0)
Недостатність	1 (20,0)	2 (5,0)	2 (75,0)	1 (25,0)
Дефіцит	1 (20,0)	2 (75,0)	2 (75,0)	2 (50,0)

Примітка: * – відмінність вірогідна (p<0,05).

Таблиця 4

Кореляційні (R) зв'язки між показниками активності гепатиту, показниками печінкових проб та концентрації вітаміну D у дітей з хронічним вірусним гепатитом C

Показник функціонального стану печінки	Концентрація вітаміну D, нг/мл	
	Спірмена R	p
АЛТ, Од/л	-0,4	0,03
АСТ, Од/л	-0,4	0,03
Загальний білірубін, мкмоль/л	-0,12	0,5
Лужна фосфатаза, Од	-0,10	0,6
Загальний білок, г/л	-0,18	0,3
γ-глобуліни, %	-0,15	0,4

з неактивним гепатитом порівняно з групою дітей з показниками АЛТ>3N ($\chi^2=3,97$, p=0,04).

За результатами кореляційного аналізу Спірмена (табл. 4) встановлено значущий негативний зв'язок між активністю гепатиту за показниками цитолізу та вмістом вітаміну D у сироватці крові дітей з ХВГ С. Отримані дані наведено в таблиці

4. За іншими показниками функціонального стану печінки не встановлено значущих кореляційних зв'язків із рівнем вітаміну D.

Таким чином, концентрація вітаміну D знижується у сироватці крові хворих на ХВГ С з активним перебігом гепатиту.

Висновки

У більшості (60,7%) дітей з ХВГ С встановлено знижену концентрацію 25(OH)D у сироватці крові.

Забезпеченість вітаміном D у дітей хворих на ХВГ С має зворотний кореляційний зв'язок із біохімічною активністю гепатиту (за показниками трансаміназ).

Не встановлено статистично значущої різниці між показниками забезпеченості вітаміном D дітей з ХВГ С залежно від статі, віку, пори року та регіону проживання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березенко ВС, Михайлюк ХЗ, Шадрін ВО, Крат ВВ. (2018). Особливості забезпеченості вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом. Перинатологія і педіатрія. 1 (73): 92–97.
2. Громова ОА, Торшин ІЮ. (2017). Вітамін D — смена парадигми. Москва: ГЭОТАР-Медиа.
3. Поворознюк ВВ, Плутовські П. (2014). Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: ВД «Заславський О.Ю.»: 256.
4. Adams JS, Hewison M. (2008, Feb.). Un expected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 4 (2): 80–90.
5. Beard JA, Bearden A, Striker R. (2011). Vitamin D and the anti-viral state. J. Clin. Virol. 50; 3: 194–200.
6. D'Aldebert E, Biyeeme Bi M ve MJ, Mergey M, Wendum D, Firrincieli D, Coilly A, Fouassier L, Corpechot C, Poupon R, Housset C, Chignard N. (2009, Apr.). Bile salts control the antimicrobial peptide ca the lecithin throughout clear receptors in the human biliary epithelium. Gastroenterology. 136 (4): 1435–1443.
7. Duan X, Guan Y, Li Y et al. (2015). Vitamin D potentiates the inhibitory effect of microRNA-130a in hepatitis C virus replication independent of type I interferon signaling pathway. Mediators Inflamm. 2015. ID 508989.
8. Eltayeb AA, Abdou MAA, Abdel AM. (2015). Vitamin D status and viral response to therapy in hepatitis C infected children. World J. Gastroenterol. 21 (4): 1284–1291.
9. Gascon-Barre M, Demers C, Mirshahi A, Neron S, Zalzal S, Nanci A. (2003, May). The normal liver harbors the vitamin D nuclear receptor in non parenchymal and biliary epithelial cells. Hepatology. 37 (5): 1034–1042.
10. Garcia-Alvarez M, Pineda-Tenor D, Jimenez-Sousa MA et al. (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.
11. Huang JF, Ko YM, Huang CF et al. (2017). 25-Hydroxyvitamin D suppresses hepatitis C virus replication and contributes to rapid virological response of treatment efficacy. Hepatol. Res. 47; 13: 1383–1389.
12. Iruzubieta P, Teran A, Crespo J, Fabrega E. (2014, Dec.). Vitamin D deficiency in chronic liver disease. World J Hepatol. 27; 6 (12): 901–915.
13. Kamen DL, Tangpricha V. (2010). Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. J. Mol. Med. 88: 441–450.
14. Kim HB, Myung SK, Lee YJ, Park BJ. (2017). Efficacy of vitamin D supplementation in combination with conventional antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. J. Hum. Nutr. Diet.
15. Kitson MT, Roberts SK. (2012). D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. Journal of Hepatology. 57: 897–909.

-
16. Matsumura T, Kato T, Sugiyama N et al. (2012). 25-Hydroxy vitamin D3 suppresses hepatitis C virus production. *Hepatology*. 56; 4: 1231—1239.
 17. Petta S, Camma C, Scazzone C. (2010). Low vitamin D serum levels related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010. 51; 4: 1158—1167.
 18. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, Grant WB, Holick MF, Dekker JM. (2011, Nov.). Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 75 (5): 575—584.
 19. Rahman AH, Branch AD. (2013). Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 58: 184—189.
 20. Villar LM, Del Campo JA. (2013). Raunchily Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World. J. Gastroenterol.* 19; 35: 5917—5924.
-

Сведения об авторах:

Березенко Валентина Сергеевна — д. мед. н., проф., руководитель отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины», зав. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Ткалик Елена Николаевна — к.мед.н., н.с. отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Дыба Марина Борисовна — к.мед.н., ст.н.с. отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Михайлюк Христина Зеновьевна — врач ординатор отделения детской гепатологии, аспирант ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины», ассистент каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Крат Виктория Васильевна — мл.н.с. отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Статья поступила в редакцию 15.06.2018 г.; принята в печать 29.08.2018 г.