

УДК 616.36-002-036.12-053.2:612.015.6

Антипкин Ю.Г., Березенко В.С., Дыба М.Б., Ткалик Е.Н., Крат В.В., Михайлюк К.З.
Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой
НАМН Украины, Киев, Украина

Antipikin Yu., Berezenko V., Dyba M., Tkalik E., Krat V., Mikhailuk K.
Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician E.M. Lukyanova
of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Сравнительная оценка обеспеченности витамином D детей с хроническим вирусным и аутоиммунным гепатитом

Comparative Assessment of the Availability of Vitamin D in Children with Chronic Viral and Autoimmune Hepatitis

Резюме

Введение. В статье представлены данные исследования обеспеченности витамином D у детей с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ), С (ХГС) и аутоиммунным гепатитом (АГ) в зависимости от пола, возраста, сезонности, биохимической активности гепатита и стадии фиброза печени по METAVIR.

Цель. Изучить особенности обеспеченности витамином D у детей с хроническими вирусными гепатитами В, С и аутоиммунным гепатитом в зависимости от пола, возраста, сезонности, биохимической активности гепатита и стадии фиброза.

Материалы и методы. Изучена обеспеченность витамином D у детей с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) (n=30), хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) (n=30), аутоиммунным гепатитом (АГ) (n=30). Все дети не получали препараты витамина D на протяжении 12 месяцев до исследования. Для определения концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови использовался электрохемилюминесцентный анализатор Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Германия), тест-системы Cobas e 411. Стадию фиброза печени определяли с помощью пункционной биопсии печени с морфологическим исследованием биоптатов. Определение жесткости печени проводилось методом эластографии сдвиговой волны паренхимы печени на сканере «Радмир ULTIMA».

Результаты и обсуждение. Установлено, что оптимальный уровень витамина D имели 26,7% (n=24) обследованных; недостаточность – 22,2% (n=20); дефицит – 48,9% (n=46). Дети с ХГС и ХГВ в сравнении с пациентами с АГ имели достоверно более высокие средние значения 25(ОН)D (23,4 [17,98–40,21] нг/мл, 20,5 [10,9–30,1] нг/мл, 15,5 [10,9–20] нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Дефицит витамина D достоверно чаще имели дети с АГ, чем с ХГВ и ХГС, – 76,7%, 46,7% и 30,0% соответственно. У детей с ХГ концентрация витамина D в сыворотке крови зависела от биохимической активности гепатита ($R = -0,4$; $p = 0,03$) и стадии фиброза ($R = -0,37$; $p = 0,04$).

Заключение. Результаты проведенного исследования показали различия в обеспеченности витамином D детей в зависимости от этиологии ХГ. Установлена взаимосвязь концентрации витамина D в сыворотке крови с биохимической активностью гепатита и фиброзом печени по METAVIR.

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

Abstract

Introduction. The article presents the data of studies on availability of vitamin D in children with chronic viral hepatitis B (CHB), C (CHC), and autoimmune hepatitis (AH) depending on gender, age, season, biochemical activity of hepatitis and liver fibrosis, according to METAVIR.

Purpose. To study the characteristics of vitamin D provision in children with chronic viral hepatitis B, C, and autoimmune hepatitis, depending on gender, age, season, biochemical activity of hepatitis, and fibrosis stage.

Materials and methods. The availability of vitamin D in children with chronic viral hepatitis B (CHB) (n=30), chronic viral hepatitis C (CHC) (n=30), and autoimmune hepatitis (AH) (n=30) was studied. All children did not receive vitamin D supplements for 12 months before the study. To determine the concentration of 25 (OH) D in the serum, there was used the Elecsys 2010 electrochemiluminescent analyzer (Roche Diagnostics, Germany), the test system Sobas 411. The stage of liver fibrosis was determined using liver biopsy with the morphological study of the biopsy samples. Determination of rigidity of the liver was carried out with the method of elastography of the shear wave of the liver parenchyma on the scanner "Radmir ULTIMA".

Results and discussion. The optimal level of vitamin D was observed in 26.7% (n=24) of patients; failure – 22.2% (n=20); deficiency – 48.9% (n=46). Children with CHC and CHB in comparison with patients with AH had significantly higher average values: 25 (OH) D (23.4 [17.98–40.21] ng/ml, 20.5 [10.9–30.1] ng/ml, 15.5 [10.9–20] ng/ml, respectively, $p < 0.05$). Vitamin D deficiency was observed significantly more often among children with AH than with CHB and CHC – 76.7%, 46.7%, and 30.0%, respectively. In children with CH, the concentration of vitamin D in the serum depended on the biochemical activity of hepatitis ($R = -0.4$; $p = 0.03$) and the stage of fibrosis ($R = -0.37$; $p = 0.04$).

Conclusion. The results of the study showed the differences in availability of vitamin D in children, depending on the etiology of chronic hepatitis. The relationship between the concentration of vitamin D in blood and biochemical activity of hepatitis and liver fibrosis (according to METAVIR) was revealed.

Keywords: vitamin D, children, chronic viral hepatitis B, chronic viral hepatitis C, autoimmune hepatitis, hepatitis activity, fibrosis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что обмен витамина D является одним из самых изученных физиологических процессов в организме, в последние годы возрастает научный интерес к дефициту витамина D как к фактору, который может влиять на возникновение и течение заболевания, ускорять прогрессирование патологических процессов и негативно отражаться на эффективности терапии [1–3].

Ряд исследований показал, что низкая концентрация гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови увеличивает риск общей смертности [4, 5]. Дефицит витамина D также был связан с риском ранней смертности у пациентов с хроническими болезнями печени [6–9], активностью воспаления [10–13], степенью фиброза печени [14–17] и с развитием таких осложнений, как бактериальная инфекция [18] и портальная гипертензия [20]. Однако причинно-следственные связи между дефицитом витамина D и тяжестью хронических заболеваний печени остаются недостаточно изученными.

В Украине 13,6% населения имеют недостаточность витамина D и 81,8% – дефицит витамина D, среди детского населения частота дефицита витамина D составляет 88,5% [21–23]. В научной литературе имеются единичные публикации, посвященные особенностям обеспеченности витамином D детей с хроническими заболеваниями печени и его влиянию на течение и прогрессирование хронических гепатитов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности обеспеченности витамином D у детей с хроническими вирусными гепатитами В, С и аутоиммунным гепатитом в зависимости от пола, возраста, сезонности, биохимической активности гепатита и стадии фиброза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование обеспеченности витамином D у детей с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) (n=30), хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) (n=30), аутоиммунным гепатитом (АГ) (n=30). Все дети, включенные в исследование, не получали препаратов витамина D на протяжении 12 месяцев до исследования. Для верификации диагноза, в соответствии с современными протоколами, использовались данные анамнеза, клинического течения заболевания, лабораторные (биохимические исследования крови, иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция), инструментальные методы. Минимальная активность характеризовалась повышением трансаминаз до 1,5–2 норм, низкая (слабо выраженная) – до 3–5 норм, умеренная – повышение АЛТ и АСТ до 6–10 норм, высокая – выше 10 норм [19]. Для определения концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови использовался электрохемилюминесцентный анализатор Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Германия), тест-системы Cobas e 411. Сывороточные концентрации общего 25(ОН)D находились в границах 7,5–175 нмоль/л, коэффициент вариации составил 3,0%.

В соответствии с рекомендациями 2011 г. Института медицины (Institute of Medicine) и Комитета эндокринологов по созданию клинических рекомендаций по клинической практике (Endocrine Practice Guidelines Commite) дефицит витамина D у детей и взрослых – это клинический синдром, обусловленный низкой концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови (ниже 20 нг/мл или 50 нмоль/л). Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови от 21 нг/мл до 29 нг/мл (50,1 нмоль/л до 74,9 нмоль/л) свидетельствует о недостаточности витамина D. Достаточной концентрацией витамина D считается показатель 25(ОН)D в сыворотке крови более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [24].

Стадию фиброза печени определяли неинвазивными и инвазивными методами. Всем детям проведена эластография печени и 25 пациентам – пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием биоптатов. Определение жесткости печени проводилось методом эластографии сдвиговой волны паренхимы печени на сканере «Радмир ULTIMA» в участке правых межреберных промежутков с помощью трансабдоминального низкочастотного датчика и высокочастотного датчика для поверхностных структур. Медианное значение измерений

характеризовало эластичность паренхимы печени, результат рассчитывался в килопаскалях (кПа).

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью пакета программ Statistica 6.1 и программы SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA). Общестатистический анализ включал вычисление медианы (Me) и интерквартильных интервалов (UQ-LQ). Лабораторные показатели представлены в виде арифметических данных (среднее значение ($M \pm m$) стандартная ошибка среднего (SEM)). Для номинальных переменных связь рассчитывалась с помощью критерия Пирсона (χ^2) и критерия Фишера (двусторонний); проводилась оценка значимости различий средних в независимых выборках по критерию Манна – Уитни. Для оценки направления, силы и значимости корреляционной связи между разными признаками использовался непараметрический корреляционный анализ Тау Кендалла (τ).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группы, включенные в исследование, не имели достоверных отличий по возрасту и полу ($p > 0,05$). Дети с АГ имели достоверно выше показатели АЛТ, чем дети с ХГВ и ХГС, 658 [184–1386] МО/мл, 80 [44–125] МО/мл и 77,5 [45–123] МО/мл соответственно ($p < 0,05$ как с группой ХГС, так и с ХГВ), что характерно для клинического течения этих заболеваний. Также установлено, что в группе детей с АГ был достоверно выше показатель жесткости печени по данным эластографии – 11,3 [9,1–25] кПа, чем в группе с вирусными гепатитами: у детей с ХГС – 6,4 [5,3–6,9] кПа, в группе ХГВ – 7,1 [6,2–8] кПа ($p < 0,05$) (табл. 1).

Характеристика групп детей с хроническими гепатитами (ХГ) представлена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика включенных в исследование детей, Me (LQ-UQ), абс. ч. (%)

Показатель	Группа детей с ХГ (n=90)		
	ХГС, n=30	ХГВ, n=30	АГ, n=30
1	2	3	4
Пол: мальчики девочки	20 (66,7) 10 (33,3)	16 (53,3) 14 (46,7)	11 (37,0) 19 (63,0)
Возраст, годы:			
3–5	9 [6–12] 6 (20,0)	8,5 [3–17] 7 (23,3)	12 [8–15] 2 (7,0)
6–8	8 (26,7)	8 (26,7)	9 (30,0)
9–18	16 (53,3)	15 (50,0)	19 (63,0)
Длительность заболевания, месяцы	41 [12–108]	42 [6–192]	10,5 [4–20]
АЛТ, МО/мл	77,5 [45–123]	80 [44–125]	658 [184–1386]
Эластография, кПа	6,4 [5,3–6,9]	7,1 [6,2–8]	11,3 [9,1–25]
Стадия фиброза по METAVIR:			
F0–1	13 (43,3)	17 (56,7)	2 (6,0)
F2	9 (30,0)	8 (26,7)	8 (27,0)
F3	5 (16,7)	2 (6,7)	8 (27,0)
F4	3 (10,0)	3 (10,0)	12 (40,0)

Прогрессирующее течение ХГ (стадию фиброза >2 степени по Metavir) имели 93% пациентов с АГ, 43% детей с ХГВ и 57% – с ХГС.

Исследование обеспеченности витамином D детей с ХГ показало, что оптимальный уровень витамина D имели 26,7% (n=24) детей с ХГ; недостаточность витамина D – 22,2% (n=20); дефицит витамина D – 48,9% (n=46) (p<0,05).

Дети с ХГС и ХГВ имели достоверно более высокие средние значения концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови – 23,4 [17,98–40,21] нг/мл и 20,5 [10,9–30,1] нг/мл соответственно, чем дети с АГ – 15,5 [10,9–20] нг/мл, p<0,05 (табл. 2).

Оптимальный уровень витамина D имели 40,0% (n=12) детей с ХГС, 26,7% (n=8) пациентов с ХГВ и только 13% (n=4) пациентов с АГ.

Дефицит витамина D зарегистрирован у 30,0% (n=9) детей с ХГС, у 46,7% (n=14) детей с ХГВ и у 76,7% (n=23) пациентов с АГ.

Таким образом, достоверной разницы в обеспеченности витамином D между группами детей с ХГВ и ХГС не установлено, в то же время дети с АГ достоверно чаще имели дефицит витамина D в сравнении как с детьми с ХГВ (p<0,05), так и с ХГС (p<0,05).

Анализ обеспеченности витамином D у детей с ХГВ в зависимости от возраста показал, что наивысшие показатели концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови были у детей младшего возраста (3–5 лет), медиана составляла 25 [12–29,9] нг/мл, а наименьшие – у детей старшего возраста (11–18 лет) – 18,05 [9,5–31,47] нг/мл, у детей 6–10 лет – 21,4 [13,02–32,2] нг/мл, однако разница между возрастными группами достоверна. В группе пациентов с ХГС установлена подобная тенденция – более высокие показатели концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови имели место у детей младшего возраста (3–5 лет) – 31,58 [17,98–43,98] нг/мл, а более низкие – у детей старшего возраста (11–18 лет) – 18,97 [12,93–42,35] нг/мл, у детей 6–10 лет – 22,05 [20,67–28,26] нг/мл (p>0,05).

У пациентов с АГ более низкие показатели 25(ОН)D наблюдались у пациентов в возрасте 10–18 лет. Не было установлено достоверных различий между возрастными подгруппами (p>0,05). Это может быть связано с небольшой численностью исследуемых групп.

Оценка влияния сезонного фактора на концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови детей с ХГВ показала, что большинство детей, которым

Таблица 2
Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови у обследованных детей, Ме (LQ-UQ), абс. ч. (%)

Показатель, нг/мл	Значения показателя в группах детей с заболеваниями печени (n=90)		
	ХГС, n=30	ХГВ, n=30	АГ, n=30
25(ОН)D	23,4 [17,98–40,21]	20,5 [10,9–30,1]	15,5 [10,9–20]*
>30	12 (40,0)	8 (26,7)	4 (13,0)
20–30	9 (30,0)	8 (26,7)	3 (10,0)
10–20	7 (23,3)**	7 (23,3)***	18 (60,0)
<10	2 (6,7)	7 (23,3)	5 (17,0)

Примечания:

* отличие достоверно между группами ХГВ и АГ (p<0,05);

** отличие достоверно между группами ХГС и АГ (p<0,05);

*** отличие достоверно между группами ХГВ и АГ (p<0,05).

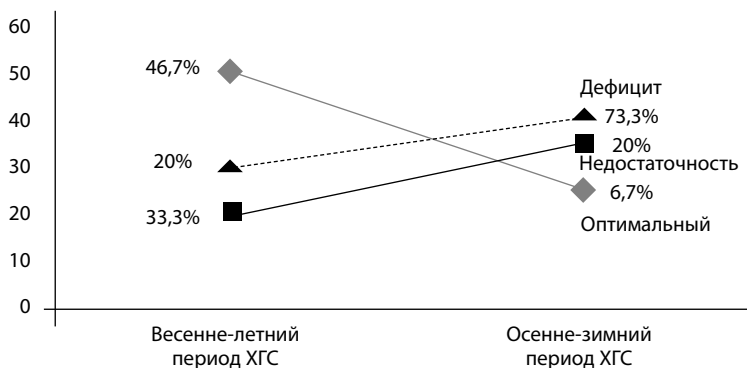


Рис. 1. Обеспеченность витамином D детей с ХГВ в зависимости от времени года, %

забор крови был проведен в зимний период, имели дефицит и недостаточность витамина D, медиана концентрации 25(OH)D составила 12,9 [7,88–20,32] нг/мл, а в летний период – 29,94 [20,67–33,02] нг/мл ($p < 0,05$). Оптимальный показатель витамина D в зимний период определялся только у одного пациента с ХГВ (6,7%), летом – у 46,7% ($n=7$) ($\chi^2=6,14$, $p < 0,05$).

Недостаточность витамина D в зимний период в группе ХГВ имели 20,0% ($n=3$), в летний период – 33,3% ($n=5$) обследованных ($p > 0,05$). Дефицит витамина D зимой имели 73,3% обследованных ($n=11$), летом – 20,0% ($n=3$) ($\chi^2=8,57$, $p < 0,05$) (рис. 1).

В группе детей с ХГС оптимальный уровень витамина D зимой определялся у 25,0% детей, летом – у 50,0% ($\chi^2=2,27$, $p > 0,05$). Дефицит витамина D зимой и летом имели 40,0% и 30,0% детей с ХГС соответственно ($\chi^2=0,03$, $p > 0,05$). Недостаточность витамина D в зимний период имела место у 35,0% детей, в летний – у 20,0% ($p > 0,05$) (рис. 2).

Не установлено статистически достоверной разницы в обеспеченности витамином D у пациентов с ХГВ в зависимости от времени года.

Оценка влияния сезонного фактора на концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови детей с АГ показала, что средний уровень

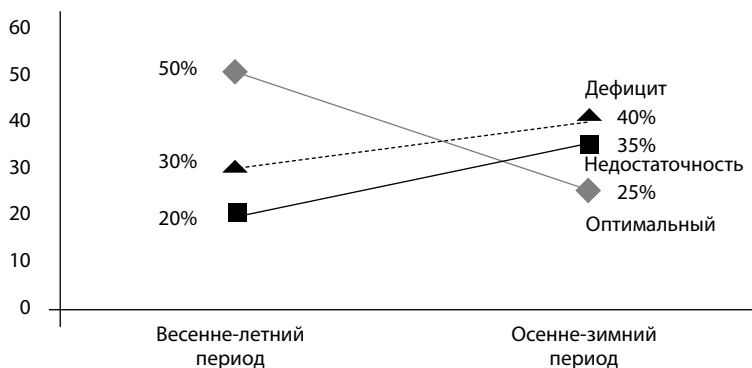


Рис. 2. Обеспеченность витамином D детей с ХГС в зависимости от времени года, %

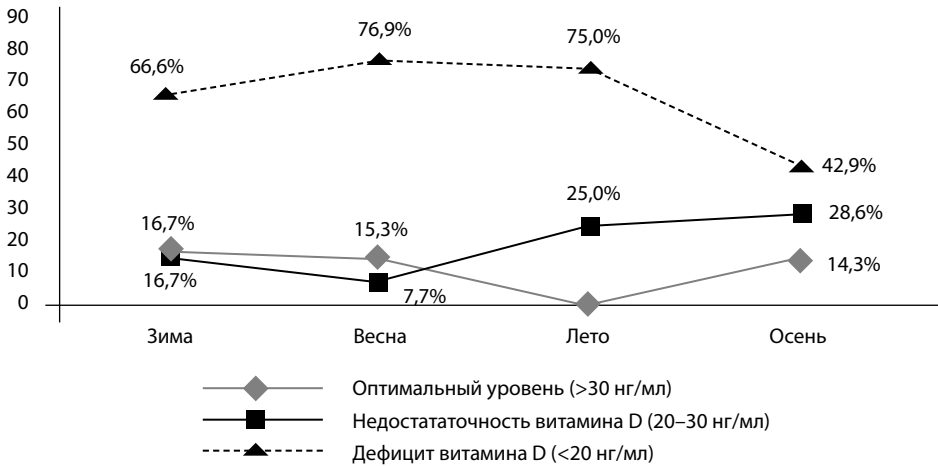


Рис. 3. Обеспеченность витамином D детей с АГ в зависимости от времени года

концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на протяжении года находился в зоне дефицита независимо от времени года. Так, зимой средний уровень концентрации 25(OH)D в сыворотке крови составлял 18,5 нг/мл, весной – 10,86 нг/мл, летом и осенью – 19,5 нг/мл и 19,2 нг/мл соответственно. Процентное соотношение обеспеченности витамином D детей с АГ в зависимости от сезонности представлено на рис. 3.

Средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке крови детей с АГ в зависимости от времени года составила: зимой – 18,5 нг/мл, весной – 10,86 нг/мл, летом – 19,5 нг/мл, осенью – 19,2 нг/мл. Не установлено статистически достоверной разницы в обеспеченности витамином D детей с АГ в зависимости от времени года ($p > 0,05$). Наиболее низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с АГ наблюдались весной. Доля дефицита витамина D весной у детей с АГ составила 76,9%, летом – 75,0%, а осенью и зимой – 42,9% и 66,6% соответственно ($\chi^2 = 1,11$, $p > 0,05$). Оптимальный уровень витамина D зимой определялся у 16,7% детей, весной – у 15,3%, осенью – у 14,3%, а летом – ни у одного из обследованных.

Анализ обеспеченности витамином D детей с ХГВ в зависимости от биохимической активности гепатита показал, что средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке крови была выше у детей с неактивным гепатитом и составила 20 [11,4–30,05] нг/мл. У детей с активным ХГВ средние показатели концентрации 25(OH)D в сыворотке крови были более низкие и медиана составила 14,69 [4,45–31,57] нг/мл ($p > 0,05$).

Был проведен ранговый корреляционный анализ между показателями концентрации 25(OH)D и показателями функционального состояния печени (общий билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтрансфераза) и стадией фиброза печени (табл. 3). По результатам проведенного анализа не установлено значимой связи между показателями функционального состояния печени и концентрацией витамина D в сыворотке крови детей с ХГВ.

Таблица 3

Корреляционные (R) связи между показателями активности гепатита, показателями печеночных проб и концентрацией витамина D у детей с ХГВ и ХГС

Показатели функционального состояния печени	Значения корреляционной (R) связи между показателями активности хронического гепатита В, С и концентрации витамина D, нг/мл			
	ХГВ		ХГС	
	Спирмена R	p	Спирмена R	p
АЛТ, Ед/л	-0,24	0,06	-0,4	0,03
АСТ, Ед/л	-0,14	0,2	-0,4	0,03
Общий билирубин, мкмоль/л	-0,18	0,5	-0,12	0,5
Щелочная фосфатаза, Ед/л	-0,16	0,6	-0,10	0,6
Общий белок, г/л	-0,17	0,5	-0,18	0,3
γ-глобулины, %	-0,11	0,4	-0,15	0,4
Стадия фиброза	-0,28	0,03	-0,29	0,04

Анализ обеспеченности витамином D в группе пациентов с ХГС в зависимости от активности гепатита установил подобную тенденцию. Так, средняя концентрация витамина D была более высокой у детей с неактивным ХГС и составила 31,58 [24–35,85] нг/мл. У детей с активным ХГС средние показатели 25(ОН)D в сыворотке крови были более низкие и медиана составляла 21,93 [20,67–42,35] нг/мл. Установлено, что оптимальный уровень витамина D достоверно чаще имел место у детей с неактивным ХГС в сравнении с группой детей с показателями АЛТ >3 норм ($\chi^2=3,97$, $p=0,04$).

По результатам корреляционного анализа Спирмена установлена значимая обратная связь между активностью гепатита по показателям цитолиза и концентрацией витамина D у детей с ХГС. Так, у детей с ХГ концентрация витамина D в сыворотке крови зависела от биохимической активности гепатита ($R=-0,4$; $p=0,03$) и стадии фиброза ($R=-0,37$; $p=0,04$).

По другим показателям функционального состояния печени значимые корреляционные связи с концентрацией витамина D у детей с ХГС не были установлены.

При анализе обеспеченности витамином D у детей с АГ в зависимости от биохимической активности гепатита установлено, что средняя концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови у детей с минимальной активностью составила 30,09 [11,88–2,18] нг/мл, у детей с низкой активностью – 10 [4,34–22,76] нг/мл, умеренной – 13,4 [8,48–18,46] нг/мл, с высокой активностью – 12,64 [10,85–17,02] нг/мл. Установлена статистически значимая связь ($p<0,01$) между биохимической активностью АГ и дефицитом витамина D. Дефицит витамина D статистически достоверно чаще диагностировался у детей с высокоактивным АГ ($\chi^2=12,59$; $p<0,01$ между группами детей с минимальной и высокой биохимической активностью).

Не выявлено статистически достоверной разницы ($p>0,05$) в концентрации 25(ОН)D у детей с АГ в подгруппах с низкой, умеренной и высокой биохимической активностью АГ.

Анализ обеспеченности витамином D у детей с ХГ в зависимости от стадии фиброза печени показал, что дети со стадией фиброза F0–1

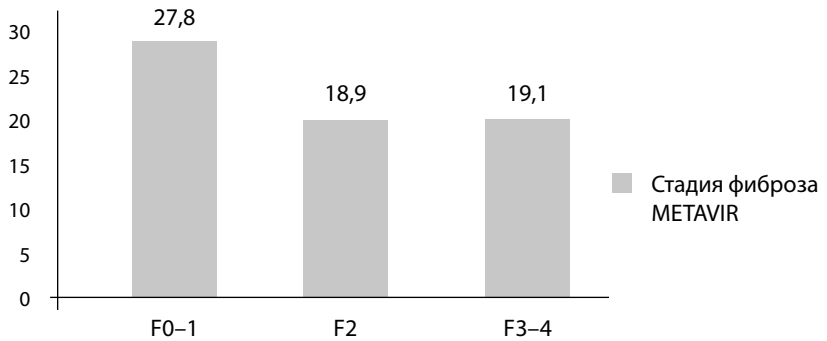


Рис. 4. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ХГС в зависимости от стадии фиброза, нг/мл

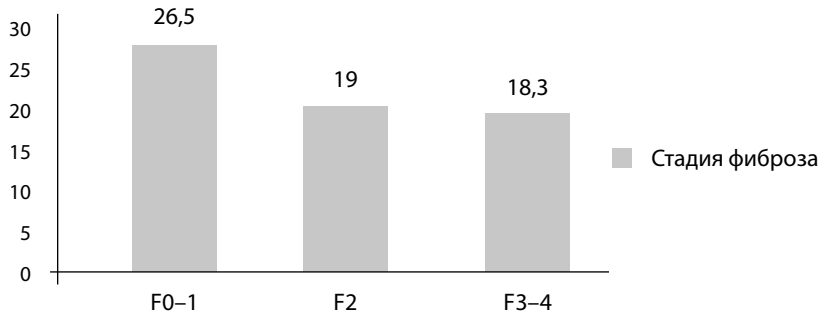


Рис. 5. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ХГВ в зависимости от стадии фиброза, нг/мл

по METAVIR имели достоверно выше показатели 25(OH)D в сыворотке крови, чем дети с прогрессирующим ХГ.

Показатель концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ХГС и стадией фиброза F0-1 по METAVIR (n=23) составил 27,8 [18,4–40,7] нг/мл, а у пациентов со стадией фиброза F2 – 18,9 [10,15–26,9] нг/мл, со стадией фиброза F3-4 по METAVIR – 19,1 [9–24, 6] нг/мл ($p > 0,05$ между группами F2 и F3-4 по METAVIR) (рис. 4).

Среднее значение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ХГВ со стадией фиброза F0-1 (n=18) составило 26,5 [19,2–38,4] нг/мл, со стадией фиброза F2 по METAVIR (n=7) – 19,0 [9,11–25,8] нг/мл, у детей с F3-4 по METAVIR (n=5) – 18,3 [11,3–21,1] нг/мл ($p < 0,05$ между группой детей со стадией фиброза F0-1 и F3-4) (рис. 5).

Среднее значение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей с АГ со стадией фиброза F1 (n=2) составило 26,5 [21–32,1] нг/мл, со стадией фиброза F2 по METAVIR (n=8) – 12,0 [9,11–13,8] нг/мл, со стадией фиброза F3 по METAVIR (n=8) – 15,3 [11,3–19] нг/мл ($p < 0,05$ между группой детей со стадией фиброза F1 и F3), F4 по METAVIR (n=12) – 16,4 [11,1–19,4] нг/мл ($p < 0,05$ между группой детей со стадией фиброза F1 и F4). Не выявлено статистически достоверной разницы в обеспеченности витамином D среди детей со стадиями фиброза F3 и F4 ($p > 0,05$).

Только 6,7% (n=2) детей с АГ со стадией фиброза F1–F2 по METAVIR имели оптимальные значения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, и ни один ребенок со стадией фиброза F3–F4. Дефицит витамина D имели 56,7% (n=17) детей с прогрессирующим течением АГ (F3–4).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали различия в обеспеченности витамином D детей в зависимости от этиологии ХГ. Дети с АГ в отличие от ХГ вирусной этиологии имеют достоверно низкие показатели концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Кроме этого, у пациентов с АГ не выявлено сезонного колебания концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Вероятно, это обусловлено более глубоким нарушением метаболизма 25(OH)D у пациентов с прогрессирующим течением заболевания. В то же время у детей с ХГ вирусной этиологии выявлено естественное сезонное увеличение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в летнее время. Выявленная в ходе исследования корреляционная связь между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови с биохимической активностью ХГ и стадией фиброза печени требует проведения дальнейших исследований с включением большего количества пациентов для подтверждения полученных результатов и уточнения роли дефицита витамина D в прогрессировании хронических гепатитов у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Peterlik M., Cross H.S. (2005) Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest.*, 35 (5), pp. 290–304.
2. Looker A.C., Dawson-Hughes B., Calvo M.S., Gunter E.W., Sahyoun N.R. (2002) Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*, 30 (5), pp. 771–7.
3. Heaney R.P. (2005) The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 97 (1–2), pp. 13–9. Epub 2005 Jul 18.
4. Afzal Azim, Armin Ahmed, Subhash Yadav, Arvind K Baronia, Mohan Gurjar, Madan M Godbole, Banani Poddar and Ratender K Singh (2013) Prevalence of vitamin D deficiency in critically ill patients and its influence on outcome: experience from a tertiary care centre in North India (an observational study). *J Intensive Care*, 1 (1), 14.
5. Pilz S., Tomaschitz A., März W., Drechsler C., Ritz E., Zittermann A., Cavalier E., Pieber T.R., Lappe J.M., Grant W.B., Holick M.F., Dekker J.M. (2011) Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75 (5), pp. 575–84.
6. Thacher T.D., Clarke B.L. (2011) Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.*, 86 (1), pp. 50–60.
7. Trépo E., Ouziel R., Pradat P., Momozawa Y., Quertinmont E., Gervy C., Gustot T., Degré D., Vercruysee V., Deltenre P., Verset L., Gulbis B. (2013) Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol.*, 59 (2), pp. 344–50.
8. Putz-Bankuti C., Pilz S., Stojakovic T., Scharnagl H., Pieber T.R., Trauner M., Obermayer-Pietsch B., Stauber R.E. (2012) Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease. *Liver Int.*, 32 (5), pp. 845–51.

9. Targher G., Bertolini L., Scala L., Cigolini M., Zenari L., Falezza G., Arcaro G. (2007) Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 17 (7), pp. 517–24.
10. Petta S., Cammà C., Scazzone C., Tripodo C., Di Marco V., Bono A., Cabibi D., Licata G., Porcasi R., Marchesini G., Craxi A. (2010) Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 51 (4), pp. 1158–67.
11. Adams J.S., Hewison M. (2008) Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.*, 4 (2), pp. 80–90.
12. Abramovitch S., Dahan-Bachar L., Sharvit E., Weisman Y., Ben Tov A., Brazowski E., Reif S. (2011) Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut*, 60 (12), pp. 1728–37.
13. Neeman R., Abramovitch S., Sharvit E., Elad-Sfadia G., Haklai R., Kloog Y., Reif S. (2014) Vitamin D and S-farnesylthiosalicylic acid have a synergistic effect on hepatic stellate cells proliferation. *Dig Dis Sci.*, 59 (10), pp. 2462–9.
14. Holick M.F. (2009) Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.*, 19 (2), pp. 73–8.
15. Amal Mohamed Ahmed, Maha Abdel Ghany, Gehan Lotfy Abdel Hakeem, Aya Kamal, Rania Khattab, Asmaa Abdalla, Laila El Morsi Abou El Fotoh, Abdel Azeem El Mazary, Madiha Abdalla Sayed, and Ashraf Mohamed Abdel Fadil (2016) Assessment of Vitamin D status in a group of Egyptian children with non alcoholic fatty liver disease (multicenter study). *Nutr Metab (Lond)*, 13, 53.
16. Adams J.S., Hewison M. (2008) Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.*, 4 (2), pp. 80–90.
17. Neeman R., Abramovitch S., Sharvit E., Elad-Sfadia G., Haklai R., Kloog Y., Reif S. (2014) Vitamin D and S-farnesylthiosalicylic acid have a synergistic effect on hepatic stellate cells proliferation. *Dig Dis Sci.*, 59 (10), pp. 2462–9.
18. Malham M., Jørgensen S.P., Ott P., Agnholt J., Vilstrup H., Borre M., Dahlerup J.F. (2011) Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol.*, 21, 17 (7), pp. 922–5.
19. Ludwig J., McFarlane I.G., Raketa J., Alvarez, Bianchi F.B., Bianchi L., Berroughs A., Chapman R.W. (1995) Terminology of chronic hepatitis. *American Journal of Gastroenterology*, vol. 90, no 2, pp. 181–189.
20. Rodolphe Anty Quentin M. Anstee Philippe Gual Albert Tran (2014) Prophylaxis of bacterial infections in cirrhosis: Is an optimal 25-OH vitamin D level required? *Journal of Hepatology*, vol. 61, pp. 962–966.
21. Povoroznyuk V., Pludovs'ki P. (2014) *Defitsit ta nedostatnist' vitaminu D: epidemiologiya, diagnostika, profilaktika ta likuvannya* [Deficiency and insufficiency of the vitamin D: epidemiology, diagnostics, prevention, and treatment]. Donets'k.
22. Rasheed H., Hegazy R.A., Gawdat H.I., Mehaney D.A. (2016) Serum vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphism in mycosis fungoides patients: a case control study. *PLoS One*, 11 (6). doi: 10.1371/journal.pone.0158014.
23. Kvashnina L. (2013) Imunomodulyuyuchi efekt vitaminu D u ditei [Immunomodulating effect of the vitamin D in children]. *Zdorov'ya ditini*, 7 (50).
24. Holick M.F. (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrine Metab.*, 96 (7), pp. 1911–30.

Поступила/Received: 24.04.2019

Контакты/Contacts: elena.tkalik@gmail.com