

УДК 616.36-002-053.2:612.015.6

## В.С. Березенко<sup>1,2</sup>, Х.З. Михайлюк<sup>1,2</sup>, В.О. Шадрин<sup>2</sup>, В.В. Крат<sup>1</sup>

# Особливості забезпеченості вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ  
<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):92-97; doi 10.15574/PP.2018.73.92

**Мета** — вивчити особливості забезпеченості вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 30 дітей, хворих на аутоімунний гепатит, за період 2015–2017 рр. Усім дітям проведено комплекс лабораторних тестів відповідно до протоколу та пункційну біопсію печінки з морфологічним дослідженням біоптату. Для верифікації діагнозу дефіциту і недостатності вітаміну D визначено концентрацію 25(OH)D у сироватці крові. Оцінено особливості забезпеченості вітаміном D дітей, хворих на аутоімунний гепатит, залежно від активності захворювання, статі, віку, пори року, регіону проживання та ступеня активності гепатиту. У дослідження включено дітей, які не отримували препарати кальцію та вітамін D протягом 6 місяців.

**Результати.** Більшість дітей — 80,0% (n=24) — мали дефіцит вітаміну D, його недостатність відмічалася у 13,3% (n=4) обстежених, оптимальний рівень вітаміну D був у 6,7% (n=2) дітей. Середній рівень вітаміну D у дітей, хворих на аутоімунний гепатит, знаходився у полі дефіциту і становив 12,3 [10,0–19,84] нг/мл. Виявлено, що за результатами біохімічного дослідження крові діти з дефіцитом вітаміну D мали достовірно частіше високу активність запального процесу в печінці ( $\chi^2=12,59$ ;  $p<0,01$  між групою дітей з мінімальною та високою біохімічною активністю). Стать, вік, регіон проживання і пора року не впливають на рівень вітаміну D в обстежених дітей з аутоімунним гепатитом ( $p>0,05$ ).

**Висновки.** Рівень вітаміну D залежить від біохімічної активності гепатиту. Діти з високоактивним гепатитом мають достовірно нижчий рівень вітаміну D. Не виявлено статистично значущої різниці між показниками забезпеченості вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом залежно від статі, віку, пори року та регіону проживання.

**Ключові слова:** аутоімунний гепатит, діти, вітамін D, активність гепатиту.

## Features of vitamin D status in children with autoimmune hepatitis

V.S. Berezenko<sup>1,2</sup>, K.Z. Mykhayluk<sup>1,2</sup>, V.O. Shadrin<sup>2</sup>, V.V. Krat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Objective** — to study features of vitamin D status in children with autoimmune hepatitis.

**Material and methods.** In total 30 children with autoimmune hepatitis were examined during the period of 2015–2017. All children were provided with comprehensive laboratory tests in accordance with the protocol and puncture biopsy of the liver with a morphological study of the biopsy specimen. To verify the diagnosis of vitamin D deficiency, the 25(OH)D serum concentration was determined. The peculiarities of vitamin D status in children with autoimmune hepatitis depending upon the disease activity degree, gender, age, seasonality, and geographical location of place of residence were studied. The children who were not administered calcium and vitamin D supplementation for 6 months were enrolled.

**Results.** The majority of children — 80% (n=24) — had vitamin D deficiency, its insufficiency was noted in 13.3% (n=4) of those surveyed, optimal level of vitamin D revealed 6.7% (n=2) of children. The average level of vitamin D in children with autoimmune hepatitis was in the deficit and made up 12.3 [10.0–19.84] ng/mL. It was revealed that children with vitamin D deficiency had significantly higher activity of the inflammatory process in the liver ( $\chi^2=12.59$ ,  $p<0.01$  compared to the groups of children with minimal and high biochemical activity) according to the results of the biochemical blood analysis. No influence of gender, age, region of residence and seasonality on the vitamin D status in the examined children with autoimmune hepatitis ( $p>0.05$ ) detected.

**Conclusions.** The vitamin D levels depend upon the biochemical activity of hepatitis. Children with high activity of hepatitis have a significantly lower vitamin D level. There was no statistically significant difference between the vitamin D status of children with autoimmune hepatitis, depending upon gender, age, seasonality and place of residence.

**Key words:** autoimmune hepatitis, children, vitamin D, activity of hepatitis

## Особенности обеспечения витамином D детей с аутоиммунным гепатитом

В.С. Березенко<sup>1,2</sup>, Х.З. Михайлюк<sup>1,2</sup>, В.О. Шадрин<sup>2</sup>, В.В. Крат<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Цель** — изучить особенности обеспечения витамином D детей с аутоиммунным гепатитом.

**Пациенты и методы.** Обследованы 30 детей с аутоиммунным гепатитом за период 2015–2017 гг. Всем детям проведен комплекс лабораторных тестов согласно протоколу, пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием биоптата. Для верификации диагноза дефицита и недостаточности витамина D определена концентрация 25(OH)D в сыворотке крови. Оценены особенности уровня витамина D у детей с аутоиммунным гепатитом в зависимости от пола, возраста, времени года, региона проживания и степени активности гепатита. В исследование включены дети, которые не получали препараты кальция и витамин D в течение 6 месяцев.

**Результаты.** Большинство детей — 80,0% (n=24) — имели дефицит витамина D, его недостаточность отмечалась у 13,3% (n=4) обследованных, оптимальный уровень витамина D был у 6,7% (n=2) детей. Средний уровень концентрации витамина D у детей с аутоиммунным гепатитом составил 12,3 [10,0–19,84] нг/мл. Установлено, что по результатам биохимического исследования крови дети с дефицитом витамина D достоверно чаще имели высокую активность воспалительного процесса в печени ( $\chi^2=12,59$ ;  $p<0,01$ ). Пол, возраст, время года и регион проживания не влияли на уровень витамина D в обследованных детей с аутоиммунным гепатитом ( $p>0,05$ ).

**Выводы.** Концентрация витамина D у детей с аутоиммунным гепатитом зависит от биохимических маркеров активности воспалительного процесса в печени. Дети с высокоактивным гепатитом имели достоверно чаще низкий уровень витамина D. Не выявлена статистически значимая зависимость показателей уровня витамина D у детей с аутоиммунным гепатитом в зависимости от пола, возраста, времени года и региона проживания.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, витамин D, дети, активность гепатита.

Традиційна роль вітаміну D у фосфорнокальцієвому обміні на сьогодні доповнилася новими даними. Це дало змогу змінити погляд на його роль у розвитку різноманітних патологічних станів і захворювань. Установлено, що вітамін D бере участь у проліферації та диференціації клітин багатьох органів і тканин, у процесі модуляції імунної відповіді, функціональної активності серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, клітин м'язової тканини [3, 9, 17]. Виявлено зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком серцево-судинних, аутоімунних, неврологічних та дегенеративних захворювань, цукрового діабету і деяких видів раку: товстої кишки, передміхурової залози і раку молочної залози [3, 10, 15, 20]. Кілька досліджень у загальній популяції показали, що низька концентрація гідроксिवітаміну D (25(OH)D) значно підвищує ризик загальної смертності [4, 24]. За результатами досліджень, низький рівень 25(OH)D у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП) зустрічається в 90% випадків, а у третини з них відмічається тяжкий дефіцит (<5 нг/мл (12 нмоль/л) [6, 25], який корелює з гістологічними змінами, ступенем прогресування захворювання і розвитком фіброзу печінки, а також відповідно на лікування [8, 25].

За даними багатьох досліджень, сприятливий вплив вітаміну D при захворюваннях печінки обумовлений можливістю цього вітаміну активувати і регулювати вроджений та адаптивний імунітет, стимулюючи механізми, пов'язані з ліквідацією патогенів через секрецію кателіцидину і бета-дефензимів, хемотаксис і фагоцитоз макрофагів [21, 22]. Імуномодуляторні властивості вітаміну D реалізують біологічну дію через рецептори вітаміну D (VDR), які належать до суперсімейства ядерних рецепторів стероїдних гормонів та представлені в більш ніж 30 тканинах, у тому числі в печінці, острівцевих клітинах підшлункової залози, епітеліальних клітинах шлунково-кишкового тракту, активованих T- і B лімфоцитах, а також у моноцитах крові. VDR кодується геном VDR, для якого характерний генетичний поліморфізм, тобто існування різних алельних варіантів цього гена в популяції [23]. Обмін вітаміну D в організмі регулюється 900 видами генів, у тому числі тими, які відповідають за проліферацію, диференціювання клітин, апоптоз, ангиогенез та імуномодуляцію [1, 12, 14, 16, 23]. Впливаючи

на моноцити/макрофагдендритні клітини, T- і B-лімфоцити, вітамін D регулює їх проліферацію, дозрівання, активацію, секрецію ними різних чинників, у тому числі цитокінів [1].

В останні роки одним із тригерних факторів розвитку та прогресування аутоімунного гепатиту (АГ) вважають порушення обміну вітаміну D в організмі, як фактора, що може прискорювати прогресування патологічного процесу в печінці та негативно впливати на ефективність терапії [19]. Вітамін D здатний модулювати диференціювання і функцію антигенпрезентуючих клітин, що призводить до пригнічення надмірної активності потенційно агресивних T-лімфоцитів. Роль вітаміну D у диференціюванні T-хелперів (CD4+ -клітини) полягає в забезпеченні превалювання функції протизапальних їх субпопуляцій, до яких належать T-хелпери 2-го типу (Th-2) і T-регуляторні клітини (Treg), над прозапальними (T-хелпери 1-го і 17-го типів — Th-1, Th-17). Він також пригнічує диференціювання B-лімфоцитів у плазматичні клітини і синтез ними антитіл класу IgM, IgG та контролює цитотоксичну активність CD8+. Необхідною умовою реалізації функцій вітаміну D є адекватна забезпеченість ним організму. Прозапальна активація моноцитів і макрофагів активує локальний синтез вітаміну D за рахунок підвищеної експресії CYP27B1 і локального синтезу  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ , який пригнічує надмірну запальну відповідь [11, 18, 21, 26]. Майже 90% тканинних макрофагів знаходиться в печінці [5], тому синтез активного вітаміну D у печінці впливає на перебіг захворювання. Встановлено, що надмірна імунна відповідь може викликати пошкодження тканини печінки, а вітамін D сприяє адекватній імунній відповіді шляхом регуляції експресії декількох Toll-подібних рецепторів (TLR), і тим самим зменшується продукція прозапальних цитокінів [2].

На сьогоднішній день причинно-наслідковий зв'язок між дефіцитом вітаміну D і перебігом АГ є недостатньо вивченим. У науковій літературі є незначна кількість публікацій щодо забезпеченості вітаміном D дорослих, хворих на АГ. Однак ми не знайшли таких даних стосовно дітей з АГ, що й зумовило напрям нашої роботи.

**Мета** дослідження — вивчити особливості забезпеченості вітаміном D дітей з АГ залежно від статі, віку, пори року, регіону проживання та ступеня активності гепатиту.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в Центрі дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». У період 2015–2017 рр. обстежено 30 дітей, хворих на АГ, віком 1–18 років. Хлопчики становили 33,3% (n=10), а дівчатка – 66,7% (n=20).

Діагноз АГ встановлено відповідно до міжнародних рекомендацій (European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, 2015). Усім дітям, окрім загальноклінічних досліджень (загальний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові, імунологічне дослідження), визначено в сироватці крові аутоантитіла (ANA, Anti-LKM-1, Anti-SMA, Anti-LC1), проведено вірусологічне дослідження, для виключення вірусної природи захворювання (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBc IgG, ПЛР DNAHBV, анти-HCV IgG та ПЛР RNA HCV). Для виключення метаболічних захворювань досліджено рівень альфа-1 анти-трипсину, церулоплазмін у сироватці крові та добову екскрецію міді з сечею. Проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, щитоподібної залози на ультразвуковому апараті MyLab (Esaote S.p.A, Іспанія). З метою діагностики варикозно розширених вен стравоходу проведено фіброезофагогастро-дуоденоскопію на апараті OLYMPUS (SV-150). Для верифікації діагнозу виконано пункційну біопсію печінки з морфологічним та імуногістохімічним дослідженням біоптату печінки. Стадію фіброзу оцінено за шкалою METAVIR, активність гепатиту – за індексом гістологічної активності (ІГА) за Knodell. Окрім того, активність оцінено за референтними значеннями локальної лабораторії. Підвищеними вважалися рівні аланінамінотрансферази (АЛТ)  $\geq 40$  ОД/л, аспаргатамінотрансферази (АСТ)  $\geq 41$  ОД/л. Мінімальна активність характеризувалася підвищенням АЛТ до 3 норм, низька – до 5 норм, помірна – до 10 норм, висока – понад 10 норм [13].

У дослідження включено тих осіб, які не приймали препаратів кальцію і вітаміну D протягом 6 місяців.

Для визначення статусу вітаміну D використано класифікацію, прийняту Міжнародним інститутом медицини (Institute of Medicine) та Комітетом ендокринологів зі створення настанов з клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Commite) (2011 р.). Згідно з даною класифікацією, дефіцит вітаміну D

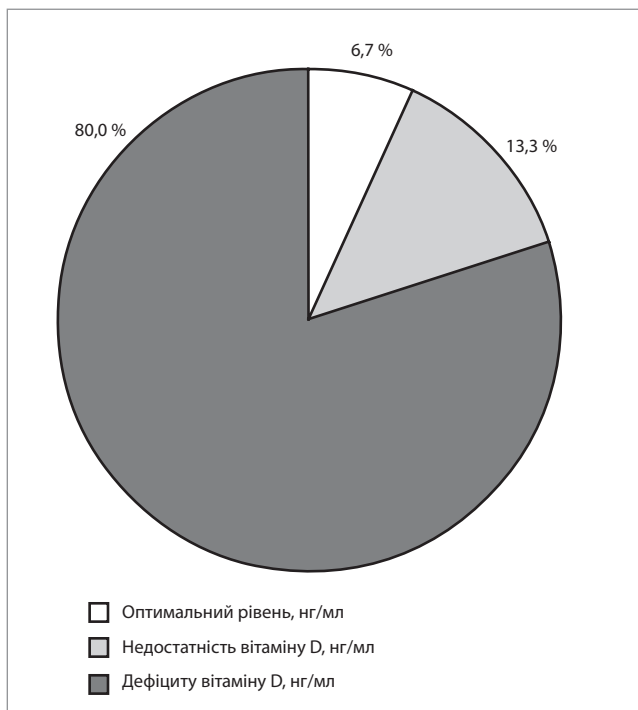
у дітей та дорослих розглядається як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(ОН)D у сироватці крові (менше 20 нг/мл, або 50 нмоль/л); недостатність вітаміну D визначається при рівні 25(ОН)D у сироватці крові від 21 до 29 нг/мл (тобто від 50,1 до 74,9 нмоль/л); достатній рівень вітаміну D при показнику 25(ОН)D у сироватці крові понад 30 нг/мл (або 75 нмоль/л). Для визначення рівня 25(ОН)D у сироватці крові використано електрохемілюмінесцентний метод на апараті Elecsys 2010 (Roch Diagnostics, Німеччина) тест-системами cobas e 411. Сироваткові рівні загального 25(ОН)D, які можна визначити за цим методом, знаходяться в межах 7,5–175 нмоль/л, коефіцієнт варіації – у межах 3,0%.

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); відмінності вважалися статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

В обстежених дітей з АГ маніфестація хвороби відбувалася в різні вікові періоди, але найчастіше – у пре- та пубертатний період, у віковій групі 10–18 років. Так, у 60,0% (n=18) дітей захворювання вперше діагностувалося у віці 10–18 років, у 30,0% (n=9) – у 5–10 років ( $\chi^2=6,0$ ;  $p < 0,05$  між групою 10–18 років та 5–10 років), і лише у 10,0% (n=3) – до 5 років ( $\chi^2=21,42$ ;  $p < 0,01$  між групою 10–18 років і до 5 років). В 1 дитини з АГ II типу гепатит маніфестував до 6-місячного віку. Середній вік хворих становив 11 [5,5–14] років. Серед обстежених дітей з АГ більшість (66,7% (n=20)) склали дівчатка, а хлопчики – 33,3% (n=10), ( $\chi^2=6,667$ ;  $p < 0,01$ ). В обстежених дітей перші прояви АГ частіше відмічалися у весняно-літній період – 56,6% (n=17) і 43,4% (n=13) відповідно ( $p > 0,05$ ), що враховано при оцінці забезпеченості вітаміном D.

Провідними біохімічними синдромами АГ були цитолітичний – у 100% (n=30) дітей, мезенхімально-запальний – у 100% (n=30), холестатичний – у 65,0% (n=17). У 43,3% (n=13) дітей з прогресуючим перебігом захворювання та клінічними ознаками формування цирозу печінки спостерігалася порушення синтетичної функції печінки.



**Рис. 1.** Забезпеченість вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом

За показниками трансаміназ, мінімальна активність гепатиту діагностувалася у 3 (10,0%) хворих, які на попередніх етапах лікування отримували імуносупресивну терапію, низька активність – у 4 (13,3%) обстежених, помірна – у 4 (13,3%), висока – у 19 (63,3%) дітей. Підвищення АСТ спостерігалось в усіх дітей. Підвищення гаммаглутамілтранспептидази (ГГТ), як маркер цитолітичного та холестатичного синдромів, відмічалось у 27 (90%) дітей.

Середній рівень вітаміну D в обстежених дітей становив 12,3 [10–19,84] нг/мл та знаходився в полі дефіциту. У 6,7% (n=2) відмічала-

ся оптимальна концентрація вітаміну D, недостатність – у 13,3% (n=4), дефіцит – у 80,0% (n=24), (рис. 1).

У групі дітей, які отримували імуносупресивну терапію в анамнезі, (n=10) середній рівень вітаміну D становив 17,19 [11,8–22,9] нг/мл. У дітей, які не отримували лікування, (n=20) рівень 25(OH)D склав 12,3 [10,0–19,84] нг/мл. Таким чином, у двох групах концентрація вітаміну D була в межах дефіциту, що не потребувало окремого аналізу і подальшого розподілу дітей на окремі підгрупи.

Аналіз забезпеченості вітаміном D залежно від активності гепатиту за даними печінкових проб (табл. 1) показав, що середня концентрація вітаміну D у дітей з мінімальною активністю склала 30,09 [11,88–2,18] нг/мл, у дітей з низькою активністю – 10 [4,34–22,76] нг/мл, помірною – 13,4 [8,48–18,46] нг/мл, з високою активністю – 12,64 [10,85–17,02] нг/мл. Виявлено статистично значущий зв'язок (p<0,01) між біохімічною активністю АГ та дефіцитом вітаміну D. Дефіцит вітаміну D статистично значуще частіше діагностувався в дітей з високоактивним АГ ( $\chi^2=12,59$ ; p<0,01 між групою дітей з мінімальною та високою біохімічною активністю).

Не встановлено статистично достовірної різниці (p>0,05) у рівні забезпеченості вітаміном D між групами дітей з низькою, помірною та високою біохімічною активністю.

У дітей з цирозом печінки (ЦП) і порушенням синтетичної функції – 43,4% (n=13) – середній рівень вітаміну D становив 10,85 [9,79–19,22 нг/мл]. У жодної дитини цієї групи не було оптимального рівня вітаміну D, тоді як рівень дефіциту становив 84,7% (n=11),

Таблиця 1

**Забезпеченість вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом залежно від біохімічної активності, абс. (%), Me [UQ-LQ]**

Рівень забезпеченості вітаміном D, нг/мл	Біохімічна активність			
	мінімальна (n=3)	низька (n=4)	помірна (n=4)	висока (n=19)
Середній	30,09 [11,88-2,18]	10 [4,34-22,76]	13,4 [8,48-18,46]	12,64 [10,85-17,02]
Оптимальний	2 (75,0) 31,13 [30,09-2,18]	–	–	–
Недостатність	–	1 (25,0) 22,76 [22,76-2,76]	1 (25,0) 22,31 [22,31-2,31]	2 (6,7) 23,03 [22,94-23,12]
Дефіцит	1 (25,0) 1,88 [11,8-11,88]	3 (75,0) 10 [5,21-19,22]	3 (75,0) 7,18 [4,34-9,79]	17 (56,7)* 12,13 [10,85-15,51]

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



Таблиця 2

**Забезпеченість вітаміном D дітей з автоімунним гепатитом залежно від наявності цирозу печінки, абс., %, Ме [UQ-LQ]**

Рівень забезпеченості вітаміном D, нг/мл	Хворі на АГ із ЦП (n=13)			Хворі на АГ без ЦП (n=17)		
	абс.	%	Ме [UQ-LQ]	абс.	%	Ме [UQ-LQ]
Дефіцит	11	84,7	10,8 [9-17,02]	13	76,4	12,64 [10,9-17,2]
Недостатність	2	15,3	22,5 [22,3-22,8]	2	11,8	22,94 [22,94-23,12]
Оптимальний рівень	-	-	-	2	11,8	30,09 [30,09-32,18]

Таблиця 3

**Частота дефіциту вітаміну D у дітей з автоімунним гепатитом залежно від регіону проживання, абс. (%), Ме [UQ-LQ]**

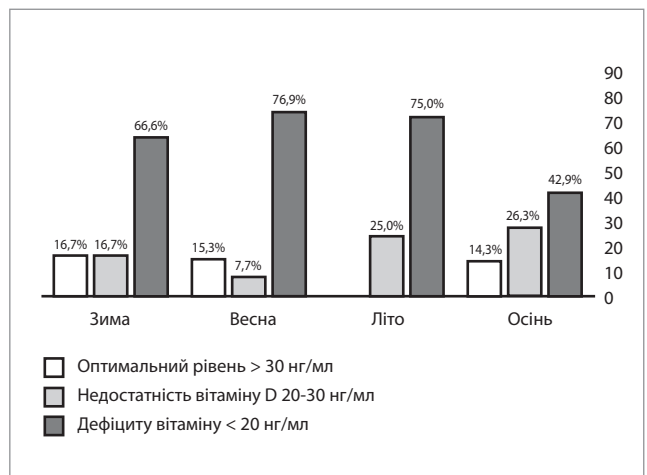
Рівень забезпеченості вітаміном D, нг/мл	Регіон проживання				
	північний (n=4)	південний (n=6)	західний (n=9)	східний (n=2)	центральный (n=9)
Середній	18,5 [13,9-21,5]	13,7 [9,8-23,1]	10,86 [7,24-32,2]	16,4 [10,0-22,8]	15,5 [15,0-19,8]
Дефіцит	3 (75,0) 17,0 [10,8-20,0]	4 (66,7) 10,8 [8,5-13,7]	6 (66,7) 9,04 [5,21-10,9]	1 (50,0) 10,0 [10,0-10,0]	7 (77,7) 15,2 [12,6-19,2]
Недостатність	1 (25,0) 22,9 [22,9-22,9]	1 (16,7) 23,1 [23,1-23,1]	—	1 (50,0) 22,8 [22,8-22,8]	2 (22,2) 21,8 [21,2-22,3]
Оптимальний	—	1 (16,7) 30,0 [30,0-30,0]	3 (33,3) 38,6 [32,2-50,9]	—	—

із них тяжкий дефіцит <10 нг/мл – у 53,8% (n=7). Середній рівень вітаміну D у групі дітей без проявів ЦП – 56,7% (n=17) – становив 12,64 [10,9–17,2]. Оптимальний рівень вітаміну D у даній групі відмічався в 11,8% (n=2), недостатність – у 11,8% (n=2), дефіцит – у 76,4% (n=13). Однак не виявлено статистично достовірної різниці в забезпеченості вітаміном D між групою дітей з ЦП та без ЦП (p>0,05), що може бути пов'язано з малою чисельністю досліджуваних груп (табл. 2).

Під час аналізу забезпеченості вітаміном D дітей з АГ залежно від регіону проживання встановлено, що на всій території України в досліджуваних групах дітей спостерігався дефіцит вітаміну D. Частка дефіциту 25(OH)D у сироватці крові дітей з АГ західного регіону становила 66,7%, східного – 50,0%, центрального – 77,7%, північного – 75,0%, південного – 66,7% (табл. 3). Проведений аналіз не виявив статистично достовірної різниці в забезпеченості вітаміном D дітей з АГ залежно від регіону проживання.

Оцінка впливу сезонного чинника на концентрацію 25(OH)D у сироватці крові дітей з АГ показала, що середній рівень вітаміну D протягом року знаходився в зоні дефіциту незалежно від пори року. Так, взимку середній

рівень вітаміну D становив 18,5 нг/мл, навесні – 10,86 нг/мл, влітку і восени – 19,5 нг/мл і 19,2 нг/мл відповідно (табл. 4). Найнижчий рівень концентрації 25(OH)D у сироватці крові спостерігався навесні. Частка дефіциту вітаміну D навесні у дітей з АГ становила 76,9%, влітку – 75,0%, а восени і взимку – 42,9% і 66,6% відповідно ( $\chi^2=1,11$ , p>0,05). Недостатність вітаміну D взимку мала місце у 16,7%, навесні – у 7,7%, восени – у 28,6%, влітку – у 25% обстежених. Оптимальний рівень вітаміну D взимку відмічався в 16,7% дітей, навесні –



**Рис. 2.** Забезпеченість вітаміном D дітей з автоімунним гепатитом залежно від пори року

у 15,3%, восени — у 14,3%, а влітку — у жодного хворого (рис. 2). Середня концентрація вітаміну D в сироватці крові дітей з АГ залежно від пори року становила: взимку — 18,5 нг/мл, навесні — 10,86 нг/мл, влітку — 19,5 нг/мл, восени — 19,2 нг/мл. Не встановлено статистично достовірної різниці в забезпеченості вітаміном D хворих на АГ залежно від пори року ( $p > 0,05$ ).

Для вивчення впливу віку та статі на рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей з АГ усі хворі були розділені на дві групи і три вікові підгрупи (табл. 5). Аналіз отриманих даних показав, що найнижчий рівень вітаміну D спостерігався у дівчат і хлопців віком 10–18 років, частка дефіциту в групі хлопців становила 83,3%, у дівчат — 66,7%. Не виявлено вірогідної різниці щодо рівня 25(OH)D у сироватці крові між хлопчиками

і дівчатками в загальній групі обстежених та між віковими категоріями ( $p > 0,05$ ). Це може бути пов'язане з невеликою кількістю дітей у кожній віковій підгрупі на даному етапі дослідження.

## Висновки

Таким чином, у переважної більшості дітей з АГ концентрація вітаміну D у сироватці крові знижена, а середні значення 25(OH)D знаходяться в зоні дефіциту.

Встановлено взаємозв'язок забезпеченості вітаміном D з активністю запального процесу в печінці. Так, у дітей з високою активністю гепатиту зафіксовано найнижчі показники метаболіту вітаміну D. Не виявлено статистично значущих відмінностей у показниках забезпеченості вітаміном D дітей з АГ залежно від статі, віку, пори року і регіону проживання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Поворознюк ВВ, Плудовські П. (2014). Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: ВД «Заславський О.Ю.»: 256.
2. Adams JS, Hewison M. (2008, Feb.). Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 4 (2): 80–90.
3. Akeno N., Saikatsu S., Kawane T., Horiuchi N. (1997, July). Mouse Vitamin D-24-Hydroxylase: Molecular Cloning, Tissue Distribution, and Transcriptional Regulation by  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D 3 1. *Article Endocrinology.* 138 (6): 2233–2240.
4. Azim A, Ahmed A, Yadav S. (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. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. (2013). Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int.* 26: 1175–1186.
6. D'Aldebert E, Biyeleme Bi Mve 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 cathelicidin through nuclear receptors in the human biliary epithelium. *Gastroenterology.* 136 (4): 1435–1443.
7. Dancycyngier H. (2010). *Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases.* Volum 1: 879–929.
8. Eitayeb 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. Fisher L, Fisher A. (2007, Apr.). Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5 (4): 513–520. Epub 2007 Jan 10.
10. 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.
11. Holick MF. (2007, Jul.). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 19; 357 (3): 266–281.
12. Holick MF. (2008). Diabetes and the vitamin D connection. *Curr Diab. Rep.* 8: 393–398.
13. Ludwig J, McFarlane IG, Rakela J, Alvarez, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs A, Chapman RW et al. (1995). Terminology of chronic hepatitis. *American Journal of Gastroenterology.* 90; 2: 181–189.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L. (2006, Mar.). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 24; 311 (5768): 1770–1773.
18. Cumali Efe, Taylan Kav, Cisel Aydin, Mustafa Cengiz, Narin Nasiroglu Imga. (2014, Jul). Low Serum Vitamin D Levels Are Associated with Severe Histological Features and Poor Response to Therapy in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 59(12).
19. Luonga K, Nguyen L. (2013). The Role of Vitamin D in Autoimmune Hepatitis. *J Clin Med Res.* 5 (6): 407–415.
20. Malham M, Jorgensen SP, Ott P, Agnholt J, Vilstrup H, Borre M, Dahlerup JF. (2011, Feb.). Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol.* 21; 17 (7): 922–925.
21. Mathieu C, Badenhop K. (2005, Aug.). Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab.* 16 (6): 261–266.
22. Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen A, Montonen J, Reunanen A, Mattila C. (2007). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 30: 2569–2570.
23. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. (2008, Sep.). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 8 (9): 685–698.
24. Peterlik M, Cross HS. (2009). Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *European Journal of Clinical Nutrition.* 63: 1377–1386.
25. 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.
26. Rahman AH, Branch AD. (2013). Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology.* 58: 184–189.

## Сведения об авторах:

**Березенко Валентина Сергеевна** — д.мед.н., ст.н.с., руководитель отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55. Зав. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца, Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел. (044) 465-17-89.

**Михайлюк Христина Зеновьевна** — врач ординатор отделения детской гепатологии, аспирант ГУ «ИПАГ НАМН Украины», ассистент каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Шадрин Валерий Олегович** — к.мед.н., ассистент каф. детских инфекционных заболеваний НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 12.

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

Статья поступила в редакцию 02.10.2017 г.