

**Л.Р. Шостакович-Корецька¹, М.А. Ніколайчук¹,
І.В. Будаєва¹, О.П. Шевченко-Макаренко¹,
К.Ю. Литвин¹, С.В. Білецька^{1,2}**

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ
ВМІСТУ ВІТАМІНУ D У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С
ТА ЗДОРОВИХ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»¹
кафедра інфекційних хвороб
(зав. – д. мед. н., проф. Л.Р. Шостакович-Корецька)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Медичний центр «Unimed»²
вул. Молодої Польщі, 7, Краків, 30-131, Польща
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»¹
Department of Infectious Diseases
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: nk.miroslava@gmail.com
Medical Center “Unimed”²
Mlodej Polski str., 7, Krakow, 30-131, Poland
e-mail: biletskasv@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 4. С. 94-101

Cited: Medicni perspektivi. 2019;24(4):94-101

Ключові слова: хронічний гепатит С, дефіцит вітаміну D
Ключевые слова: хронический гепатит С, дефицит витамина D
Key words: monitoring, chronic hepatitis C, vitamin D deficiency

Реферат. Сравнительный анализ содержания витамина D у больных хроническим вирусным гепатитом С и здоровых. Шостакович-Корецкая Л.Р., Николайчук М.А., Будаева И.В., Шевченко-Макаренко О.П., Литвин К.Ю., Белецкая С.В. Из научных литературных источников известно, что витамин D помогает поддерживать важнейшие функции иммунной системы, есть данные о его роли в воспалительных и метаболических заболеваниях печени, в том числе при инфицировании вирусом гепатита С. Цель – выявить витамин D – статус у больных с хроническим вирусным гепатитом С по сравнению со здоровыми. В обследовании приняли участие 100 больных хроническим вирусным гепатитом С (основная группа) и 30 практически здоровых лиц с отсутствием вируса гепатита С (контрольная группа). Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови изучали с помощью иммунохимического метода с электрохемилюминесцентной детекцией. Для верификации диагноза дефицита и недостаточности витамина D использовали классификацию (M.F. Holick, 2011), принятую международным институтом медицины и комитетом эндокринологов по созданию установок по клинической практике. Дефицит витамина D обнаружен у 44% лиц с хроническим вирусным гепатитом С основной группы (средний показатель гидроксикальциферола – 14,36±4,12 нг/мл). В контрольной группе дефицит витамина D установлен в 6,6% (средний показатель – 17,5±8,52 нг/мл). Средний показатель дефицита витамина D в основной группе был несколько ниже соответствующего показателя в контрольной группе. К факторам, которые влияют на метаболизм витамина D у больных хроническим вирусным гепатитом С, относится недостаточный уровень витамина D в сыворотке крови.

Abstract. Comparative analysis of vitamin D contents in patients with chronic viral hepatitis C and healthy. Shostakovych-Koretskaya L.R., Nikolaychuk M.A., Budayeva I.V., Shevchenko-Makarenko O.P., Lytviy K.Yu., Biletska S.V. From scientific literature it is known that vitamin D helps maintain the most important functions of the immune system, there is evidence of its role in inflammatory and metabolic diseases of the liver, including infection with hepatitis C. Aim – to study vitamin D status in patients with chronic viral hepatitis C compared to the healthy ones. We examined 100 patients with chronic viral hepatitis C (main group) and 30 patients without hepatitis C virus (control group). Level of 25 (OH) D in serum was studied by immunochemical method with electrochemiluminescent detection. To verify the diagnosis of vitamin D deficiency and insufficiency, a classification (M.F. Holick, 2011), adopted by the International Institute of Medicine and the Committee of Endocrinologists for clinical practice guidelines, was used. Vitamin D deficiency was found in 44% of people with chronic viral hepatitis C in the main group (mean hydroxycalciferol – 14.36±4.12 ng/ml). Vitamin D deficiency was found in 6,6% in the control group (mean 17.5±8.52 ng/ml). The average vitamin D deficiency in the main group was slightly lower than that in the control group. Factors that affect the metabolism of vitamin D in patients with chronic viral hepatitis C include a lack of vitamin D in blood serum.

На сьогодні проблема дефіциту вітаміну D є надзвичайно актуальною, майже мільярд людей у всьому світі характеризуються низькою забезпеченістю цим вітаміном [8]. Існують дані, що

вітамін D допомагає підтримувати найважливіші функції імунної системи, є свідчення про його роль у запальних і метаболічних захворюваннях печінки, в тому числі при інфікуванні вірусом гепатиту С [16]. Проте зв'язок між метаболізмом вітаміну D і хронічним гепатитом залишається недостатньо відомим, і саме тому знаходиться в центрі уваги нашого дослідження.

Окрім недостатнього впливу сонця, сезонність, місце проживання, дієта та ступінь пігментації шкіри, які впливають на біодоступність вітаміну D, гепатити С і В, основні причини цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) також сприяють дефіциту вітаміну D.

Вітамін D відіграє важливу роль у патогенезі інфекційних і серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та онкопатології [2]. Плазмові рівні 1,25(OH)D були знижені при туберкульозі, ВІЛ, респіраторних інфекціях і вірусних гепатитах [6, 15, 18]. Науковці стверджують, що рівень 25-гідроксивітаміну D₃ пригнічує реплікацію вірусу гепатиту С [14]. Деякі клінічні докази свідчать про поширеність і ризик дефіциту вітаміну D у хворих на хронічний гепатит С, тому дослідники вказують на переваги додавання вітаміну D при хронічному гепатиті С [11]. На сьогодні доведено, що в багатьох імункомпетентних клітинах існує вітамін D₃-гідроксилазна активність, що свідчить про можливість синтезу гормонально активної форми вітаміну D клітинами різних органів і тканин [1, 7]. Рівень активності D₃-гідроксилази знаходиться у прямій залежності від дози діоксиметаболіту й посилюється під впливом гама-інтерферону [3]. Виявлено рецептори для гормонально активних форм вітаміну D в активних, здатних до проліферації Т- і В-лімфоцитах, макрофагах і моноцитах. Такі ж рецептори виявлено і в клітинах тимусу, кісткового мозку та в моноцитарно-макрофагальній лінії легень [4, 13]. Слід також відзначити вплив вітаміну D на проліферацію, диференціацію та активність клітин моноцитарно-макрофагального ряду згідно із функціональним призначенням – на будь-якій стадії дозрівання [9, 10, 12, 17].

Аналізуючи дані різноманітних науково-літературних джерел, можна сказати, що вітамін D має величезне значення для здоров'я організму та впливає на всі органи та системи. Оскільки вітамін D бере активну участь в імунних процесах, закономірно, що він також впливає і на патогенез інфекційних захворювань. Рецептори до вітаміну D виявлено в багатьох органах, а синтез відбувається майже у всіх клітинах. Метаболіти вітаміну D виступають як цілісна система,

що відіграє важливу роль у підтримці нормального функціонування всього організму, його окремих органів та систем. Присутність вітаміну D в печінці та нирках є надзвичайно важливою. Втім, вплив вітаміну D на організм людини, зокрема його роль у процесах патофізіології захворювань печінки, потребує подальшого вивчення.

Мета роботи – дослідити рівень вітаміну у хворих на хронічний вірусний гепатит С та в здорових осіб.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

На вміст вітаміну D в сироватці крові було обстежено 100 пацієнтів, хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС), які були залучені в реєстр хворих на хронічні гепатити в Дніпропетровському регіоні і не отримували проти-вірусної терапії раніше. Діагностика хронічного вірусного гепатиту С проводилась згідно з інструкцією про діагностику, клінічну класифікацію та лікування цих захворювань згідно з наказом № 729 від 18.07.2016 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С». Етіологічна верифікація діагнозу була підтверджена шляхом виявлення в сироватці крові хворих РНК-НСV за допомогою ПЛР з використанням тест-системи «CFX96» (BioRad, США); «Вектор-Бест-Україна» з детекцією продуктів ампліфікації в режимі «реального часу» на автоматичній станції для виділення РНК/ДНК «NucliSENS easyMAG» та системи «Amplicor HCV test, v2.0» (Roche Molecular Systems, California). Визначення 25(OH)D проведено за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на апараті Eclia (Roche Diagnostics, Швейцарія) за допомогою аналізатора і тест-систем Cobas 6000/Cobas 8000, Roche Diagnostics (Швейцарія) у незалежній лабораторії м. Дніпро. Для верифікації діагнозу дефіциту та недостатності вітаміну D використовували класифікацію (M.F. Holick, 2011), прийняту Міжнародним інститутом медицини та комітетом ендокринологів. За цією класифікацією, рівень 25(OH)D у сироватці крові від 30-85 нг/мл відповідає показникам норми, рівень 25-гідроксикальциферолу від 29-20 нг/мл у крові вважається недостатністю вітаміну, показник менше 20 нг/мл відповідає дефіциту вітаміну D [5]. Референсні значення лабораторії були ідентичними: для дорослих (від 18 років і старше): дефіцит: <20,0 нг/мл; недостатність: 20,0 – <30,0 нг/мл; оптимальний рівень (норма): ≥30,0 нг/мл.

Контрольна група включала 30 відносно здорових осіб. Відбір пацієнтів у цю групу

проводився цілеспрямовано, основною умовою якого була відсутність будь-яких хронічних або гострих захворювань, які могли б спричинити порушення метаболізму вітаміну D.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики, реалізованих у пакеті прикладних програм «STATISTICA 6.1» з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри «Імуногенетичні предиктори розвитку хвороб, асоційованих з латентними інфекціями у дорослих та дітей» (державний реєстраційний номер 0115U001214).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження вмісту вітаміну D у хворих на ХВГС. Проводився аналіз початкового вмісту вітаміну D в сироватці крові у хворих на ХВГС, а також аналіз вмісту вітаміну D залежно від віку і статі хворих.

Нами було проведено аналіз та розподіл пацієнтів по групах залежно від вмісту 25 (ОН)D в сироватці крові.

У таблиці 1 представлений розподіл пацієнтів по групах залежно від вмісту 25 (ОН)D в

сироватці крові: лише 18 (18,0%) пацієнтів мали достатній рівень вітаміну D, у 38 хворих (38,0%) спостерігалась недостатність вітаміну D, і в більшості хворих n=44 (44%) відзначався його дефіцит.

Аналіз представлених даних (табл. 1) показує наявність достовірно значущої різниці вмісту вітаміну D у хворих у групі з дефіцитом вітаміну D і в групі з недостатністю вітаміну D порівняно з групою з нормальним вмістом вітаміну D ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$). Також спостерігається достовірна різниця ($p_{2-3} < 0,05$) між показниками вітаміну D у другій та третій групах (недостатність та дефіцит вітаміну D), що вказує на порушення метаболізму цього вітаміну.

Аналіз частоти реєстрації недостатності або дефіциту вітаміну D показав, що частина хворих другої і третьої груп значно переважає над групою з нормальним рівнем вітаміну D: частота реєстрації недостатності або дефіциту вітаміну D порівняно з групою із нормальним рівнем вітаміну D в 2-2,4 раза більше, а при сумачії числа обох груп (2 та 3) – у 4,5 раза. Цей факт свідчить про негативний вплив хронічного гепатиту С на метаболізм вітаміну D у більшості хворих на це захворювання.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів по групах залежно від вмісту 25 (ОН)D в сироватці крові

№ групи	Кількість пацієнтів, (n, %)	Співвідношення частоти реєстрації вмісту вітаміну D	Вміст 25 (ОН) D в сироватці – нг/мл (M±m)	Коефіцієнт достовірності – p
1 група (нормальний рівень вітаміну D)	n=18 (18%)	1 група: 2 група = 1:2,1	41,53±1,99	p 1-2<0,05 p 1-3<0,05
2 група (недостатність вітаміну D)	n=38 (38%)	1 група: 3 група = 1:2,4	25,29±0,50	p 2-3<0,05
3 група (дефіцит вітаміну D)	n=44 (44%)	1 група: 2+3 групи = 1:4,5	14,30±0,61	

Нами також було проаналізовано вміст вітаміну D у хворих на ХВГС з урахуванням гендерних особливостей (табл. 2).

Проведений аналіз показав, що стать хворих на ХВГС не впливала на вміст вітаміну D при цьому захворюванні в жодній групі. Показники вмісту вітаміну D в різних групах і в чоловіків, і в жінок мають близькі значення ($p > 0,05$). Майже в рівній мірі спостерігалась реєстрація відносно недостатності вітаміну D або абсолютний його дефіцит у більшості хворих незалежно від статі (табл. 2).

У таблиці 3 представлений аналіз вмісту вітаміну D в сироватці крові у хворих на ХВГС та здорових осіб (табл. 3, рис.).

Дослідження вмісту вітаміну D в контрольній групі. При вивченні вмісту вітаміну D в групі здорових осіб виявлено, що в більшості обстежених – 63,3% порушень цього показника не спостерігалось, недостатність реєструвалася в 30%, а дефіцит вітаміну D – лише в 6,67% обстежених.

Слід відзначити, що в здорових осіб з дефіцитом вітаміну D всі випадки саме цього типу порушення спостерігалися тільки в чоловіків. Поки що ми не можемо пояснити цей факт гендерного впливу на порушення метаболізму вітаміну D.



Таблиця 2

Розподіл пацієнтів по групах залежно від рівня 25(OH)D в сироватці крові та статі

Рівень 25(OH)D	Стать	Чоловіки n=49			Жінки n=51			Коефіцієнт достовірності – p
		абс. число	%	рівень 25(OH)D в сироватці (M ± m)	абс. число	%	рівень 25(OH)D в сироватці (M ± m)	
Нормальний рівень віт. D - 1 група		10	20,4%	44,3±2,98	8	15,6%	38,18±1,79	p ч-ж >0,05
Недостатність вітаміну D – 2 група		16	32,6%	25,87±0,81	21	41,3%	24,86±0,67	p ч-ж >0,05
Дефіцит вітаміну D – 3 група		23	47,3%	13,62±1,84	22	43,1%	15,11±0,86	p ч-ж >0,05

При порівнянні частоти реєстрації різних форм порушення метаболізму вітаміну D у групі хворих на ХВГС і в контрольній групі (табл. 3) виявлено, що дефіцит вітаміну D майже в 6,5 разів частіше спостерігається у хворих на ХВГС, що однозначно підтверджує факт негативного впливу на процеси обміну вітаміну D хронічного ураження печінки, спричиненого вірусом гепатиту С.

Проте відносна недостатність вітаміну D спостерігалася майже однаково часто в обох групах (у хворих на ХВГС і в контрольній групі),

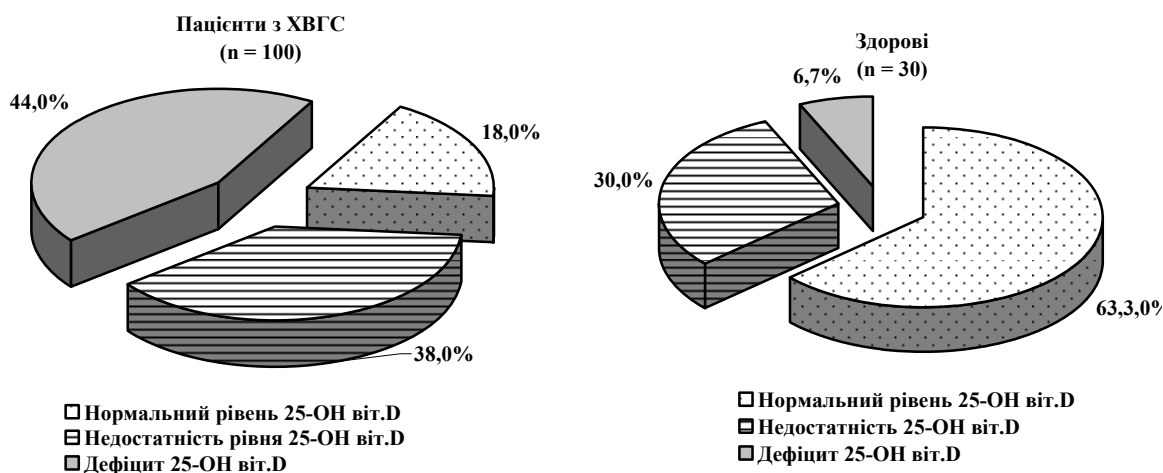
приблизно у третини обстежених в обох групах. Цей факт свідчить про те, що у третини здорових осіб існує первинна відносна недостатність вітаміну D, яка при приєднанні будь-якого хронічного захворювання може викликати розвиток дефіциту вітаміну D, що ми й показуємо в нашому дослідженні на прикладі хворих з ХВГС.

Нормальний рівень вітаміну D у групі здорових осіб реєструється в 3,5 раза частіше, що є очікуваним фактом і ще раз підтверджує негативний вплив ХВГС на метаболізм вітаміну D.

Таблиця 3

Розподіл хворих з хронічним вірусним гепатитом С та здорових осіб відносно вмісту вітаміну D в сироватці крові

	Частота реєстрації хворих залежно від вмісту віт. D		Вміст віт. D M ± m (нг/мл) Частота реєстрації хворих залежно від вмісту вітаміну D	Частота реєстрації хворих залежно від вмісту вітаміну D		Вміст вітаміну D M ± m (нг/мл) Частота реєстрації хворих залежно від вмісту вітаміну D	Співвідношення частоти реєстрації між групами ХВГС/здорові
	чоловіки, n=49	жінки, n=51	всі хворі на ХВГС	чоловіки, n=15	жінки, n=15	всі здорові	
Нормальний вміст 25-ОН віт. D ₃	10- 20,4%	8 15,7%	41,59±1,9 n=18 18%	9- 60,0%	10- 66,7%	37,67±1,3 n=19 63,3%	1:3.5
Недостатність вмісту 25-ОН віт. D ₃	16- 32,6%	21 41,2%	25,21±0,5 n=38 38%	4- 26,6%	5- 33,4%	26,63±0,3 n=9 30%	1:1.2
Дефіцит вмісту 25-ОН віт. D ₃	23 47%	22 43,1%	14,36±0,7 n=43 43%	2 11,8%	0	17,5±1,5 n=2 6,67%	1:6.44



Порівняльні дані хворих з хронічним вірусним гепатитом C та здорових осіб відносно їх вітамін D-статусу

Для більш точного вивчення впливу ХВГС на порушення метаболізму вітаміну D порівняно з контрольною групою здорових осіб ми застосували визначення показників відносного ризику та відношення шансів (табл.4, табл. 5).

У нашому дослідженні ми отримали відносний ризик більше 1 (RR=2,236). Це свідчить про

те, що фактор наявності ХВГС у людини є предиктором прямого супресивного впливу цього захворювання на негативний метаболізм вітаміну D у хворих. Цей зв'язок – статистично вірогідний (p<0,05), на що вказують показники нижньої межі та верхньої межі 95% ДІ (CI) – >1.

Таблиця 4

Розрахування показників відносного ризику виникнення дефіциту (недостатності) вітаміну D при ХВГС порівняно з контрольною групою здорових осіб

Абсолютний ризик дефіциту (або недостатності) вітаміну D у хворих на ХВГС (EER)	0,820
Абсолютний ризик дефіциту (або недостатності) вітаміну D в контрольній групі (CER)	0,367
Відносний ризик (RR)	2,236
Стандартна помилка відносного ризику (S)	0,244
Нижня межа 95% ДІ (CI)	1,385
Верхня межа 95% ДІ (CI)	3,611
Зниження відносного ризику (RRR)	1,236
Різниця ризиків (RD)	0,453
Число хворих, які потребують терапевтичної адьювантної корекції вітаміном D (NNT)	2,206
Чутливість методу (Se)	0,882
Специфічність методу (Sp)	0,514

Аналогічні результати про прямий негативний вплив хронічного процесу при ураженні печінки вірусом гепатиту С на метаболізм вітаміну D (дефіцит та недостатність) були отримані при обчислюванні показників шансу (табл. 5).

Показник шансу 4,556 вказує на те, що наявність у людини ХВГС має прямий і тісний зв'язок наявності цього захворювання із виникненням порушень з боку метаболізму вітаміну D (дефіцит або недостатність) з вірогідністю здійснення $p < 0,05$.

Таблиця 5

Розрахування показників шансу виникнення дефіциту (недостатності) вітаміну D при ХВГС порівняно з контрольною групою здорових осіб

Шанс знайти фактор ризику дефіциту або недостатності вітаміну D в групі хворих на ХВГС	4,556
Шанс знайти фактор ризику дефіциту або недостатності вітаміну D в контрольній групі здорових осіб	0,587
Відношення шансів (OR)	7,757
Стандартна помилка відношення шансів (S)	0,333
Нижня межа 95% ДІ (CI)	4,041
Верхня межа 95% ДІ (CI)	14,888

Таким чином, дослідження показало, що шанси виникнення дефіциту або недостатності вітаміну D в групі хворих на ХВГС в 4,5 рази більше, ніж у здорових осіб. Виявлена залежність є статистично достовірною ($p < 0,05$).

Підсумовуючи вищесказане, можна припустити, що недостатній рівень вітаміну D у сироватці крові хворих із захворюванням печінки – ще один чинник, який певною мірою може впливати на кінцевий розвиток хронічного вірусного гепатиту С.

ВИСНОВКИ

1. Наші результати продемонстрували, що у хворих на ХВГС існує дефіцит та недостатність вітаміну D, що потребує певної терапевтичної корекції.

2. У третини здорових осіб є початкова недостатність вітаміну D, що за умови виникнення будь-якого хронічного захворювання може спричи-

нити абсолютний дефіцит цього вітаміну, що підтверджується цим дослідженням хворих на ХВГС.

3. Дослідження показало, що ХВГС зумовлює ризик виникнення дефіциту або недостатності вітаміну D ($p < 0,05$), при цьому шанси виникнення дефіциту або недостатності вітаміну D в групі хворих на ХВГС в 4,5 рази більше, ніж у здорових осіб. Виявлена залежність є статистично достовірною ($p < 0,05$).

У подальшому необхідно провести дослідження щодо впливу вітаміну D на ефективність противірусної терапії при хронічному вірусному гепатиті С та визначення дози вітаміну D для досягнення нормального рівня в сироватці крові таких хворих. У медичних установах слід проводити дослідження щодо визначення рівня вітаміну D в сироватці крові осіб з хронічними захворюваннями печінки.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сергеев И. Н. Плечитый К. Д., Спиричев Ф. И. Рецепторы 1,25-дигидроксивитамина D3 в лимфоцитах и уровень Т- и В-лимфоцитов у больных гломерулонефритом. *Вопросы медицинской химии*. 1989. Т. 36, № 6. С. 117-121.

2. A ChIP-seq-defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution / S. V. Ramagopalan et al. *Genome Research*. 2010. Vol. 20, No. 10. P. 1352-1360. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.107920.110>

3. Brumbaugh P. F., Hausler M. R. 1a, 25-dihydroxycholecalciferol receptor in intestine. Association with intestinal mucosa chromatin. *J. Biol. Chem.* 1974. Vol. 242, No. 4. P. 1251-1257.

4. Clohisy D. R., Bar-Schavit Z., Chappel J. C., Teitelbaums S. L. 1,25-dihydroxyvitamin D modulates bonemazzow macrophage precursor proliferation and differentiation. *J. Biol. Chem.* 1987. Vol. 262, No. 33. P. 15922-15929.

5. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M. F. Holick, et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, No. 7. P. 1911-1930. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

6. Gao L. Tao Y., Zhang L. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and metaanalysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010. Vol. 14, No. 1. P. 15-23.

7. Hayes C. E., Nashold F. E., Spach K. M., Pedersen L. B. The immunological functions of the vitamin endocrine system. *Cell. Mol. Biol.* 2003. Vol. 49. No. 2. P. 277-300.

8. Holick M. F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007. Vol. 357. P. 266-281. PubMed. Google Scholar. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>

9. Morgan J. M. Konttab N., Ford, Mairal A. L. Vitamin D-mediated gene regulation in phenotypically defined human B cell subpopulations. *Endocrinology.* 2000. Vol. 141, No. 9. P. 3225-3234. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.141.9.3225>

10. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro / A. Berer et al. *Exp. Hematol.* 2000. Vol. 28, No. 5. P. 575-583. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0301-472X\(00\)00143-0](https://doi.org/10.1016/S0301-472X(00)00143-0)

11. Pang Q., Qu K., Zhang J-Y., Liu C. Evidence supporting a beneficial role of vitamin D in chronic

hepatitis C. *Journal of Hepatology.* 2015 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.037>

12. Penna G., Adorini L. 1 alfa, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation. *J. Immunol.* 2000. Vol. 164, No. 5. P. 2405-2411. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.5.2405>

13. Pizas J. E., Turner R. T., Howard G. A., Baylink D. J. Cell isolated from embryonic intestinal synthesizes 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in culture. *Endocrinology.* 1983. Vol. 112, No. 1. P. 378-380. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo-112-1-378>

14. 25-hydroxyvitamin D3 suppresses hepatitis C virus production / M. Takuya et al. *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. P. 1231-1239. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.25763>

15. Villar L. M., Del J. A., Campo I. Ranchal Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, No. 35. P. 5917-5924. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i35.5917>

16. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. / D. Bitetto et al. *Transplant. Int.* 2010. Vol. 24. P. 43-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01141.x>

17. Vitamin D3 affects differentiation, maturation and faction of human monocyte derived dendritic cells / L. Piemonti et al. *J. Immunol.* 2000. Vol. 164, No. 9. P. 4443-4451. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4443>

18. Yamshchikov A. V., Desai N., Blumberg H. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: asystematic review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract.* 2009. Vol. 15, No. 5. P. 438-449. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP09101.0RR>

REFERENCES

1. Sergeev IN, Pletsyt KD, Spirichev FI. Receptors of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in lymphocytes and the level of T- and B-lymphocytes in patients with glomerulonephritis. *Questions of medical chemistry.* 1989;36(6):117-21.

2. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq-defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: aassociations with disease and evolution. *Genome Research.* 2010;20(10):1352-60. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.107920.110>

3. Brumbaugh PF, Hausler MR. 1a, 25-dihydroxycholecalciferol receptor in intestine. Association with intestinal mucosa chromatin. *J. Biol. Chem.* 1974;242(4):1251-7.

4. Clohisy DR, Bar-Schavit Z, Chappel JC, Teitelbaums SL. 1,25-dihydroxyvitamin D modulates bonemazzow macrophage precursor proliferation and differentiation. *J. Biol. Chem.* 1987;262(33):15922-29.

5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of

Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

6. Gao L, Tao Y, Zhang L. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and metaanalysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010;14(1):15-23.

7. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin endocrine system. *Cell. Mol. Biol.* 2003;49(2):277-300.

8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81. PubMed. Google Scholar. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>

9. Morgan JM, Konttab N, Ford AL. Mairal Vitamin D-mediated gene regulation in phenotypically defined human B cell subpopulations. *Endocrinology.* 2000;141(9):3225-34. doi: <https://doi.org/10.1210/en.141.9.3225>

10. Berer A, Stockl J, Majdic O, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp. Hematol.* 2000;28(5):575-583. doi: [https://doi.org/10.1016/S0301-472X\(00\)00143-0](https://doi.org/10.1016/S0301-472X(00)00143-0)
11. Pang Q, Qu K, Zhang J-Y, Liu C. Evidence supporting a beneficial role of vitamin D in chronic hepatitis C, *Journal of Hepatology*; 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.037>
12. Penna G, Adorini L. 1 alfa, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation. *J. Immunol.* 2000;164(5):2405-11. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.5.2405>
13. Pizas JE, Turner RT, Howard GA, Baylink DJ. Cell isolated from embryonic intestinal synthesizes 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in culture. *Endocrinology.* 1983;112(1):378-380. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-112-1-378>
14. Takuya M, Takanobu K, Nao S, Megumi T, Asako M, Takahiro M, et al. 25-hydroxyvitamin D3 suppresses hepatitis C virus production. *J. Hepatol.* 2012;56:1231-9. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.25763>
15. Villar LM, Del Campo JA, Ranchal I. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(35):5917-24. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i35.5917>
16. Bitetto D, Fabris C, Fornasiere E, Pipan C, Fumolo E, Cussigh A. et al. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transplant. Int.* 2010;24:43-50. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01141.x>
17. Piemonti L, Monti P, Sironi M, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation and function of human monocyte derived dendritic cells. *J. Immunol.* 2000;164(9):4443-51. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4443>
18. Yamshchikov AV, Desai N, Blumberg H. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract.* 2009;15(5):438-49. doi: doi.org/10.4158/EP09101.ORR

Стаття надійшла до редакції
17.09.2019

