

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.9.1.006>
УДК 616.36-002.2-022:577.161.2]-074

Шостакович-Корецкая Л.Р.¹, Николайчук М.А.¹, Будаева И.В.¹, Шевченко-Макаренко О.П.¹,
Ткаченко В.Д.²

¹ Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины,
Днепр, Украина

² Городская клиническая больница № 21 имени профессора Е.Г. Попковой, Днепр, Украина

Shostakovych-Koretskaya L.¹, Nikolaychuk M.¹, Budayeva I.¹, Shevchenko-Makarenko O.¹,
Tkachenko V.²

¹ Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

² Dnipropetrovsk Municipal Clinical Hospital No. 21 named after E.G. Popkova, Dnipro, Ukraine

Взаимосвязь витамина D с генотипом, фиброзом, вирусной нагрузкой у пациентов с хроническим гепатитом С

Relationship between Vitamin D and Genotype, Fibrosis, Viral Load
in Patients with Chronic Hepatitis C

Резюме

Проблема инфицированности вирусом гепатита С, его лечения и элиминации в мире остается актуальной. В последнее время изучается роль витамина D и его метаболитов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), однако не достигнуто консенсуса относительно данных содержания уровня витамина D в зависимости от стадии фиброза, генотипа вируса, вирусной нагрузки, результатов и прогноза противовирусной терапии пациентов, а также возможного терапевтического использования витамина D у пациентов с ХВГС.

Цель. Определить взаимосвязь витамина D с уровнем фиброза печени, генотипом HCV и вирусной нагрузкой у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

Материалы и методы. Исследовано 100 пациентов (49 мужчин и 51 женщина) с ХВГС в возрасте от 25 до 74 лет в Днепропетровском регионе, не получавших противовирусную терапию ранее. Пациенты были обследованы в соответствии с клиническими протоколами, определялся генотип вируса, стадия фиброза, вирусная нагрузка HCV. Пациентам в сыворотке крови определялся 25-гидроксикальциферол (25(OH)D) с помощью иммунохимического метода с электрохемилюминесцентной детекцией на аппарате Eclia (Roche Diagnostics, Швейцария) с помощью анализатора и тест-систем Cobas 6000 / Cobas 8000, Roche Diagnostics (Швейцария). Оценка статуса витамина D проводилась в соответствии с классификацией M.F. Holick, 2011. Пациенты с ХВГС были разделены на 2 группы в зависимости от уровня витамина D: I группа – пациенты с нормальным уровнем витамина D, II группа – пациенты, у которых наблюдалось снижение содержания витамина D (недостаточность или дефицит). Статистическую обработку, анализ данных осуществляли с помощью пакетов программ Libre Office и R.

Результаты. В ходе корреляционного анализа по методу ранговой корреляции Спирмена не было получено достоверной корреляционной связи между уровнем витамина D и стадией фиброза, однако было обнаружено, что у пациентов с нормальным содержанием витамина D стадии фиброза F1 или F2 встречались в 2,5 раза чаще, чем стадия продвинутого фиброза печени. Тогда как у пациентов на фоне дефицита и недостаточности витамина D это соотношение

составило 1,2:1, следовательно, стадия выраженного фиброза печени (F3 или F4) наблюдалась почти у половины пациентов этой группы.

Выводы. Процент дефицита и недостаточности витамина D возрастал с увеличением стадии фиброза, следовательно, выраженный фиброз у пациентов с ХВГС был связан с частотой дефицита витамина D. Установлено, что нарушения уровня витамина D при ХВГС не имеет связи с генотипом вируса гепатита C ($p=0,48$). Проведение линейной регрессии позволило определить статистически недостоверную ($p=0,32$) слабую положительную связь между вирусной нагрузкой и уровнем витамина D.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, хронический вирусный гепатит C, генотип HCV, фиброз печени, вирусная нагрузка.

Abstract

The problem of hepatitis C virus infection, its treatment and elimination in the world remains relevant. Recently, the role of vitamin D and its metabolites in patients with viral hepatitis C has been studied, however, there is no consensus on the content of vitamin D levels depending on the stage of fibrosis, virus genotype, viral load, results and prognosis of antiviral therapy for patients, and also the possible therapeutic use of vitamin D in patients with chronic hepatitis C.

Objective. To determine the relationship between vitamin D and liver fibrosis, HCV genotype and viral load in patients with chronic viral hepatitis C.

Materials and methods. We studied 100 patients (49 men and 51 women) with chronic viral hepatitis C infection between the ages of 25 and 74 in the Dnipropetrovsk region and who had not received antiviral therapy before. Patients were examined in accordance with clinical protocols, the genotype of the virus, the stage of fibrosis, and the viral load of HCV were determined. 25-hydroxycalciferol (25-(OH) D) was determined in a patient's blood serum using an immunochemical method with electrochemiluminescent detection on an Eclia apparatus (Roche Diagnostics, Switzerland) using an analyzer and test systems Cobas 6000 / Cobas 8000, Roche Diagnostics (Switzerland).

Assessment of vitamin D status was carried out in accordance with the classification (MF Holick, 2011). Patients with chronic viral hepatitis C were divided into 2 groups depending on the level of vitamin D: group I – patients with normal levels of vitamin D, group II – patients who had a decrease in vitamin D (insufficiency or deficiency). Statistical processing and data analysis were performed using the Libre Office and R. software packages.

Results. In the course of the Spearman rank correlation analysis, no reliable correlation was found between the level of vitamin D and the stage of fibrosis, however, it was found that in patients with a normal vitamin D content, the stage of fibrosis F1 or F2 was 2.5 times more likely than the stage advanced liver fibrosis. Whereas in patients with deficiency and insufficiency of vitamin D, this ratio was 1.2:1, therefore, stage of severe liver fibrosis (F3 or F4) was observed in almost half of patients in this group.

Conclusions. The percentage of vitamin D deficiency and deficiency increased with an increase in the stage of fibrosis, therefore, pronounced fibrosis in patients with chronic hepatitis C was associated with a frequency of vitamin D deficiency. It was found that violations of the level of vitamin D in chronic hepatitis C have no relationship with the hepatitis C virus genotype ($p=0.48$) A linear regression allowed us to determine a statistically unreliable ($p=0.32$) weak positive relationship between viral load and vitamin D.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, chronic viral hepatitis C, genotype HCV, liver fibrosis, viral load.

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, сейчас вирусом гепатита С в мире инфицировано около 150–200 млн человек. Проблема его лечения и элиминации в мире в целом и в Украине и Днепропетровском регионе в частности остается актуальной [1]. В последнее время в профессиональной литературе достаточно публикаций, посвященных роли витамина D у пациентов с вирусным гепатитом С, что указывает на актуальность темы. Однако в настоящее время консенсуса относительно современных данных содержания уровня витамина D у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в зависимости от стадии фиброза, генотипа вируса, вирусной нагрузки достигнуто не было. Учитывая то, что метаболизм витамина D происходит с участием печени, а его дефицит ассоциируется с повышением риска развития инфекционных заболеваний [2, 3], растет доля исследований по изучению концентрации метаболитов витамина D у пациентов с ХВГС и установления ассоциации с развитием инфекции.

Последние исследования показывают связь между уровнем сывороточного витамина D и 25-гидроксивитамином (25-ОН витамина D₃) с вирусной нагрузкой у пациентов с ХВГС [4, 5]. Рядом ученых доказано, что низкий уровень 25-ОН витамин D₃ ассоциировался с низкой степенью ответа на противовирусную терапию у таких пациентов [6, 7]. Выявлена взаимосвязь пониженных уровней витамина D и неудовлетворительных результатов противовирусной терапии [8]. Как известно, одним из важных свойств витамина D в инфекционном процессе является его способность к прямому ингибированию вируса гепатита С [9]. Вероятно, максимально низкий уровень витамина D при высокой вирусной нагрузке можно объяснить его высоким влиянием на ингибирование самого вируса гепатита С (HCV).

В ряде исследований продемонстрирована отрицательная взаимосвязь витамина D со стадией фиброза печени, что может объясняться его противовоспалительными эффектами, учитывая участие воспалительных клеток в формировании фиброза печени [10]. Установлено, что 1,25-дигидроксивитамин (1,25(ОН)₂D) ингибирует пролиферацию звездчатых клеток и трансформацию их в профиброгенный фенотип, тем самым уменьшает степень фиброза печени [11]. Положительные эффекты витамина D подтверждались отрицательной корреляцией его содержания с воспалительной реакцией и фиброзом печени [8]. Так, средние сывороточные значения витамина D достоверно не менялись с усилением фиброза печени [12] и больше зависели от сезонных, расовых и географических различий [13, 14]. Из литературных источников также известно, что наличие низких уровней витамина D в крови было связано с негативными результатами лечения ХВГС независимо от генотипа вируса [15].

Суммируя приведенные данные, крайне важно определить связь между D-витаминным статусом и фиброзом, генотипом, вирусной нагрузкой у пациентов с гепатитом С, чтобы определить роль метаболизма витамина D у таких пациентов. Необходимо больше клинических исследований для оценки возможного терапевтического использования витамина D. Именно это побуждает нас для дальнейшего проведения клинического исследования с изучением взаимосвязи метаболизма и роли витамина D у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить взаимосвязь витамина D с фиброзом печени, генотипом вируса HCV, вирусной нагрузкой HCV у пациентов с хроническим вирусным гепатитом C.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

К исследованию было привлечено 100 пациентов с хроническим вирусным гепатитом C с 1, 2 и 3-м генотипами HCV, которые находились в реестре пациентов с хроническими гепатитами в Днепропетровском регионе и ранее не получали противовирусную терапию [16, 17]. Пациенты были обследованы в соответствии с клиническими протоколами (приказ МЗ Украины от 18.07.2016 года № 729 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при вирусном гепатите C») и соблюдением биоэтических норм.

Среди пациентов было 49 мужчин и 51 женщина в возрасте от 25 до 74 лет, для верификации возраста использовали возрастную классификацию Всемирной организации здравоохранения, согласно которой лица молодого возраста – с 25 до 44 лет, среднего возраста – 45–59 лет, пожилые люди – 60–74 года, старческий возраст – 75–89 лет, долгожители – от 90 лет. В группу пациентов молодого возраста вошли 35 человек (22 мужчины и 13 женщин). В группу пациентов среднего возраста вошли 54 человека (24 мужчины и 30 женщин). Группу пациентов пожилого возраста составили 11 лиц (3 мужчин и 8 женщин). Средний возраст для всех обследованных пациентов составил 51 [44; 54] год (Me [IQR: Q25; Q75]).

Молекулярно-биологическое обследование проводилось для выявления качественного и количественного уровня РНК HCV в сыворотке крови пациентов методом ПЦР, используя тест-системы «CFX96» (BioRad, США); «Вектор-Бест-Украина» с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени на автоматической станции для выделения РНК/ДНК «NucliSENS easyMAG» и системы «Amplicor HCV test, v2.0» (Roche Molecular Systems, California). Определение генотипа вируса HCV проводилось в режиме реального времени с помощью анализатора и тест-системы с детекцией продуктов амплификации Rotor-Gene (Corbett Research, Австралия); АмплиСенс (СНГ). Уровень фиброза устанавливали с помощью неинвазивной оценки риска заболевания печени BioPredictive (Франция) – ФиброТест™ и/или компрессионной эластографии печени, что соответствует оценке степени фиброза по шкале METAVIR.

При изучении обеспеченности витамином D в сыворотке крови определялся метаболит витамина D, который синтезируется печенью, – 25-гидроксикальциферол (25-(OH) D), что на сегодня считается индикатором обеспеченности витамином D организма человека [14]. Содержание 25(OH)D в сыворотке крови изучали с помощью иммунохимического метода с электрохемилюминесцентной детекцией на аппарате Eclia (Roche Diagnostics, Швейцария) с помощью анализатора и тест-систем Cobas 6000 / Cobas 8000, Roche Diagnostics (Швейцария) в независимой лаборатории г. Днепр. Референсный диапазон для взрослых (от 18 лет и старше): дефицит – <20,0 нг/мл; недостаточность – 20,0–<30,0 нг/мл;

оптимальный уровень (норма) – $\geq 30,0$ нг/мл. 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. По данной классификации уровень 25(OH)D в сыворотке крови от 30–85 нг/мл соответствует показателю нормы, уровень 25-гидроксикальциферола от 20–29 нг/мл в крови считается недостаточностью витамина D, а показатель менее 20 нг/мл соответствует дефициту витамина D [15]. Изначально, был изучен базовый уровень витамина D в сыворотке крови у здоровых людей и пациентов с ХВГС, о чем сообщалось ранее [18].

Статистическая обработка, анализ данных осуществляли с помощью пакетов программ Libre Office и R [19–21]. Тип распределения данных определяли с помощью теста Шапиро – Уилка. Так как большинство данных имело непараметрический тип распределения, качественные показатели были представлены в виде n (%), а их сравнение проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы кафедры «Эпигенетические факторы возникновения болезней, ассоциированных с персистирующими инфекциями у детей и взрослых» (государственный регистрационный номер 0117U004785).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди исследованных пациентов проведено изучение распределения по частотному анализу различных генотипов HCV у пациентов с ХВГС в зависимости от выявленного уровня витамина D (табл. 1).

Результаты, представленные в табл. 1, позволили установить, что дефицит или недостаточность витамина D наблюдались у 82% обследуемых. Нарушение уровня витамина D при ХГС не имело связи с генотипом вируса гепатита C. Согласно результатам, представленным

Таблица 1

Распределение пациентов с хроническим вирусным гепатитом C по генотипу HCV в зависимости от уровня витамина D

Генотип HCV	I группа. Пациенты с нормальным содержанием витамина D (n=18); N (%)	II группа. Пациенты с дефицитом и не- достаточностью витамина D (n=82); N (%)	P I-II
1	10 (55,6)	48 (58,5)	0,48
2	0 (0)	5 (6,1)	
3	8 (44,4)	29 (35,4)	

Table 1

Distribution of patients with chronic viral hepatitis C by HCV genotype depending on vitamin D level

Genotype HCV	I group. Patients with normal level vitamin D (n=18); N (%)	II group. Patients with deficiency and vitamin D insufficiency (n=82); N (%)	P I-II
1	10 (55.6)	48 (58.5)	0.48
2	0 (0)	5 (6.1)	
3	8 (44.4)	29 (35.4)	

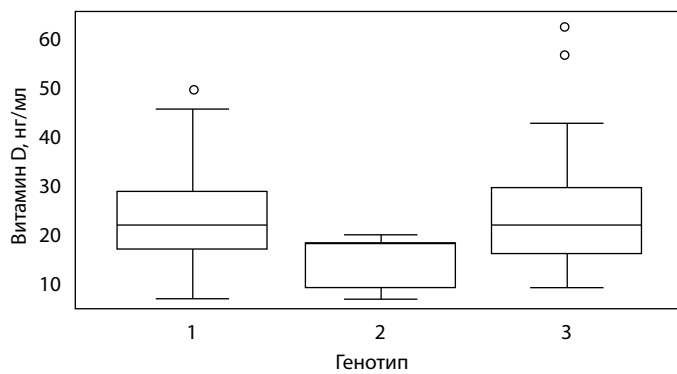


Рис. 1. Уровень витамина D в нг/мл у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа HCV, Me [IQR: Q₂₅; Q₇₅], где 1, 2, 3 – генотипы HCV

Fig. 1. Vitamin D level in ng/ml in patients with chronic viral hepatitis C, depending on the HCV genotype, Me [IQR: Q₂₅; Q₇₅], where 1, 2, 3 – HCV genotype

на рис. 1, медианы уровня витамина D у пациентов с 1-м и 3-м генотипами находились в диапазоне 20–29 нг/мл (недостаточность), медиана витамина D со 2-м генотипом была в диапазоне <20 нг/мл (дефицит). Уровни витамина D между группами I и II статистически не отличались (p=0,14).

Таким образом, в данном исследовании не было установлено взаимосвязи уровня витамина D с генотипом HCV у пациентов с хроническим гепатитом С.

Далее проводили частотный анализ результатов исследования вирусной нагрузки HCV у пациентов с ХВГС в зависимости от уровня витамина D до проведения терапии. Вирусная нагрузка HCV

Таблица 2
Распределение пациентов с ХВГС в группах по уровню вирусной нагрузки HCV в зависимости от уровня витамина D до проведения терапии

Вирусная нагрузка, log ₁₀ коп/мл, Me [IQR: Q ₂₅ ; Q ₇₅]	I группа. Пациенты с нормальным содержанием витамина D (n=18); N, %	II группа. Пациенты с дефицитом и недостаточностью витамина D (n=82); N, %	P I-II
Низкая вирусная нагрузка	416,0 [330,0; 640,0]	220,3 [101,0; 556,9]	0,03
n (%)	9 (50%)	41 (50%)	1,0
Высокая вирусная нагрузка	2240,0 [1150,0; 4668,0]	3000,0 [1560,0; 6060,0]	0,56
n (%)	9 (50%)	41 (50%)	1,0

Table 2
Distribution of patients with chronic viral hepatitis C in groups according to the level of viral load HCV depending on the level of vitamin D before therapy

Viral loading, log10 kop/ml, Me [IQR: Q25; Q75]	I group. Patients with normal level vitamin D (n=18); N, %	II group. Patients with deficiency and vitamin D insufficiency (n=82); N, %	P I-II
Low viral load	416.0 [330.0;640.0]	220.3 [101.0; 556.9]	0.03
n (%)	9 (50%)	41 (50%)	1.0
High viral load	2240.0 [1150.0; 4668.0]	3000.0 [1560.0; 6060.0]	0.56
n (%)	9 (50%)	41 (50%)	1.0

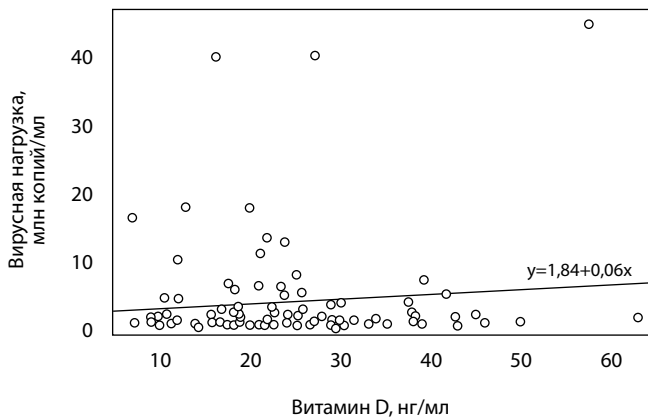


Рис. 2. Взаимосвязь вирусной нагрузки и уровня витамина D у пациентов с хроническим вирусным гепатитом C

Fig. 2. Relationship between viral load and vitamin D levels in patients with chronic viral hepatitis C

больше 5.90309 log₁₀ коп/мл (в 1 мл крови) учитывалась как высокая (Log₁₀ от 800000 = 5.90309). Данные представлены в табл. 2.

Данные табл. 2 свидетельствуют, что распределение между высокой и низкой вирусной нагрузкой внутри групп было одинаковым в обеих группах в соотношении 1:1 и не зависело от содержания витамина D в сыворотке крови у пациентов с ХВГС. Проведенный статистический анализ не выявил связи между вирусной нагрузкой и уровнем витамина D.

Проведение линейной регрессии позволило определить статистически недостоверную ($p=0,32$) слабую положительную связь (рис. 2).

В нашем исследовании для изучения связи нарушений метаболизма витамина D в зависимости от стадии фиброза печени при ХВГС мы изучали распределение пациентов в каждой исследуемой группе в зависимости от уровня витамина D.

В каждой из исследуемых групп, а именно в I группе пациентов (с нормальным содержанием витамина D) и во II группе пациентов (с дефицитом или недостаточностью витамина D), мы сначала разделили пациентов с разной степенью фиброза по подгруппам (от F1 до F4) и провели анализ данных, а затем объединили пациентов с ХВГС в зависимости от стадии фиброза в две подгруппы – пациенты с F1–F2 и F3–F4 (табл. 3, рис. 4).

Результаты предыдущих исследований взаимосвязи дефицита витамина D и фиброза при хроническом гепатите C на сегодняшний день противоречивы: одни исследователи подтвердили, что пониженный уровень витамина D ассоциируется со стадией F3–F4 [7, 8, 24], другие – не нашли взаимосвязи между дефицитом витамина D и стадией фиброза печени [23, 24]. Несмотря на то что в ходе нашего исследования при проведении корреляционного анализа по методу ранговой корреляции Спирмена не было получено достоверной корреляционной связи между уровнем витамина D и стадией фиброза (коэффициент корреляции Спирмена в первой группе $r=0,16$, $p=0,51$, во II группе $r=-0,012$, $p=0,90$), из табл. 3 видно, что в первой группе с нормальным

Таблица 3
Оценка частоты разных стадий фиброза печени у пациентов с ХВГС в исследуемых группах

Стадии фиброза по шкале METAVIR, количество (%)	I группа. Пациенты с нормальным содержанием витамина D (n=18) N (%)	II группа. Пациенты с дефицитом и недостаточностью витамина D (n=82) N (%)	p I-II
F1–F2	13 (72,2)	45 (54,9)	0,51
F3–F4	5 (27,8)	37 (45,1)	
p _{F1–F2: F3–F4}	Соотношение 2,5:1, p<0,05	Соотношение 1,2:1, p>0,05	

Table 3
Estimation of the frequency of different stages of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C in the study groups

Stages of fibrosis on the METAVIR scale, number (%):	I group Patients with normal vitamin D (n=18) N (%)	II group Patients with deficiency and vitamin D insufficiency (n=82) N (%)	p I-II
F1–F2	13 (72.2)	45 (54.9)	0.51
F3–F4	5 (27.8)	37 (45.1)	
p _{F1–F2: F3–F4}	Ratio 2.5:1 p<0.05	Ratio 1.2:1 p>0.05	–

содержанием витамина D стадия F1–F2 (умеренный или незначительный фиброз) встречалась в 2,5 раза чаще, чем стадия тяжелого фиброза печени, тогда как во второй группе на фоне дефицита и недостаточности витамина D это соотношение составило 1,2:1, то есть стадия выраженного фиброза печени F3–F4 наблюдалась почти у половины пациентов этой группы.

Как видно из рис. 4, процент дефицита и недостаточности витамина D возрастает с увеличением стадии фиброза, то есть выраженный фиброз у пациентов с хроническим гепатитом С был связан с частотой дефицита витамина D.

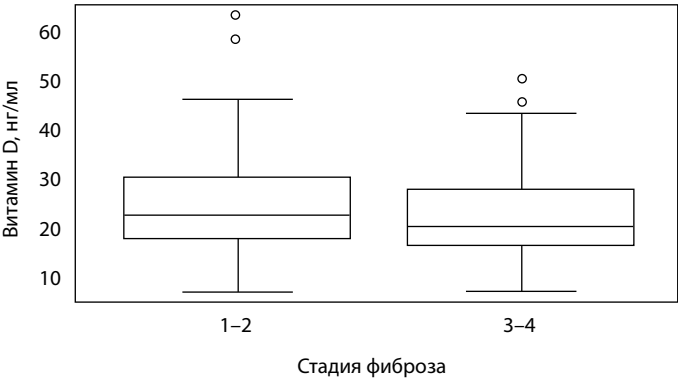


Рис. 3. Уровень витамина D у пациентов с ХВГС в зависимости от стадии фиброза, Me [IQR: Q₂₅; Q₇₅], где 1–2 – стадия фиброза F1–F2; 2–3 – стадия фиброза F3–F4

Fig. 3. Vitamin D level in patients with chronic viral hepatitis C, depending on the stage of fibrosis, Me [IQR: Q₂₅; Q₇₅], where 1–2 – stage of fibrosis F1–F2; 2–3 – stage of fibrosis F3–F4

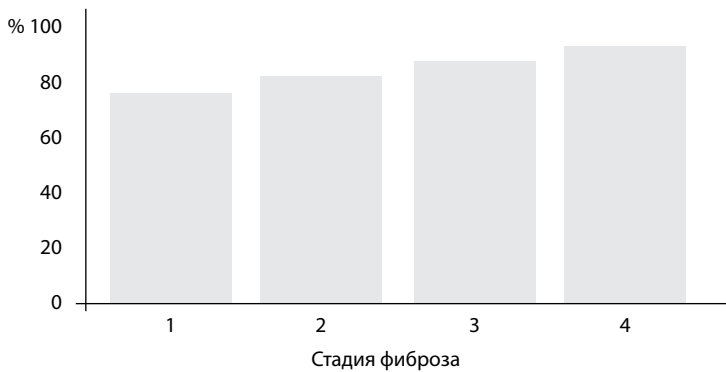


Рис. 4. Частота дефицита и недостаточности витамина D у пациентов с ХВГС в зависимости от стадии фиброза, %, где 1–4 соответствует стадиям фиброза

Fig. 4. Frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in patients with hepatitis C depending on the stage of fibrosis, %, where 1–4 corresponds to the stages of fibrosis

■ ВЫВОДЫ

1. При проведении корреляционного анализа нами не было получено достоверной связи между уровнем витамина D и стадией фиброза. Было выявлено, что у пациентов с нормальным содержанием витамина D стадия фиброза F1–F2 встречалась 2,5 раза чаще, чем стадия продвинутого фиброза печени, тогда как у пациентов на фоне дефицита и/или недостаточности витамина D это соотношение составило 1,2:1, то есть фиброз печени F3–F4 наблюдался почти у половины пациентов этой группы. Это позволяет предположить, что стадия фиброза имеет определенную взаимосвязь с содержанием витамина D.
2. Процент дефицита и недостаточности витамина D возрастал с увеличением стадии фиброза, то есть выраженный фиброз у пациентов с хроническим гепатитом C был связан с частотой дефицита витамина D.
3. Нарушение уровня витамина D при ХГС в данном исследовании не имело связи с генотипом вируса гепатита C ($p=0,48$).
4. Проведение линейной регрессии позволило определить статистически недостоверную ($p=0,32$) слабую положительную связь между вирусной нагрузкой и уровнем витамина D.

Перспективы дальнейших разработок заключаются в изучении влияния перорального колекальциферола на эффективность противовирусной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом C.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Shevchenko-Makarenko O.P. (2018) Forecast of the epidemic process of hepatitis C for 2018-2020 in the Dnipropetrovsk region and Ukraine. *Infektsiini khvoroby*, vol. 2 pp. 28–35.
2. Adams J.S., Hewison M. (2010) Update in Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, pp. 471–478. doi:10.1210/jc.2009-1773.
3. Sun J. (2010) Vitamin D and mucosal immune function. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, vol. 26, pp. 591–595. doi: 10.1097/MOG.0b013e32833d4b9f.
4. Nimer A., Mouch A. (2012). Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naive patients. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 18 (8). doi:10.3748/wjg.v18.i8.800.
5. Petta S., Grimaudo S., Tripodo C., Cabibi D., Calvaruso M., Di Cristina A., Guarnotta C., Macaluso F.S., Minissale M.G., Marchesini G., Craxi A. (2015) The Hepatic Expression of Vitamin D Receptor Is Inversely Associated With the Severity of Liver Damage in Genotype 1 Chronic Hepatitis C patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100 (1), pp. 193–200, 800–805. doi:10.1210/jc.2014-2741.
6. Kondo Y., Kato T., Kimura O. (2013) 1(OH) vitamin D3 supplementation improves the sensitivity of the immune-response during Peg-IFN/RBV therapy in chronic hepatitis C patients-case controlled trial. *PLoS One*, vol. 8(5): e63672. doi: 10.1371/journal.pone.0063672.
7. Saif Abu-Mouch (2011) Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naive patients. *Published online: December 21*. doi: 10.3748/wjg.v17.i47.5184.
8. Petta S., Camma C., Scazzone C., Tripodo C. (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*, vol. 51 (4), pp. 1158–1167. doi: 10.1002/hep.23489.
9. Takuya M., Takanobu K., Nao S., Megumi T., Asako M., Takahiro M. (2012) 25-hydroxyvitamin D3 suppresses hepatitis C virus production. *J. Hepatol.* vol. 56, pp. 1231–9. Available at: <https://doi.org/10.1002/hep.25763>
10. Gutierrez J.A., Parikh N., Branch A.D. (2011) Classical and emerging roles of vitamin D in hepatitis C virus infection. *Semin. Liver Dis.*, vol. 31, pp. 387–398. doi:10.1055/s-0031-1297927
11. Hewison M., Freeman L., Hughes S., Evans K., Bland R., Eliopoulos A., Kilby M., Moss P., Chakraverty R. (2003) Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* vol. 170, no 11, pp. 5382–5390. doi:10.4049/jimmunol.170.11.5382
12. Bitetto D., Fabris C., Fornasiere E. et al (2011) Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transpl. Int.*, vol. 24, pp. 43–50. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01141.x.
13. El-Maouche, D., Mehta S.H., Sutcliffe C.G. (2013) Vitamin D deficiency and its relation to bone mineral density and liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. *Antivir. Ther.*, vol. 18, pp. 237–242. doi:10.3851/IMP2264.
14. Norman A.W. (2008) From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 88 (2), pp. 491–499. doi:10.1093/ajcn/88.2.491S
15. Abu-Mouch S., Fireman Z., Jarchofsky J. (2011) Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naive. *World J. Gastroenterol.* vol. 17, no 47, pp. 5184–5190. doi:10.3748/wjg.v17.i47.5184.
16. Shostakovych-Koretska L.R., Shevchenko-Makarenko O.P., Shevelova O.V., Tkachenko V.D. (2018) Experience of creating register of patients with chronic viral hepatitis in the Dnipropetrovsk region to optimize registration, monitoring and treatment of patients. *Medychni perspektivy – Medical Prospects*, vol. 23 (1), pp. 101–107. Available at: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124946>.
17. Shostakovych-Koretskaya L.R., Shevchenko-Makarenko O.P., Tkachenko V.D., Shtepa A.P., Bredikhina M.A. (2018) Cascade of services provided to patients with chronic viral hepatitis C. *Clinical infectology and parasitology*, vol. 7, no 1, pp. 107–117.
18. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. (2011) Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no 7, pp. 1911–1930. doi:10.1210/jc.2011-0385.
19. Shostakovych-Koretskaya L.L., Nikolaychuk M.A., Budayeva I.V., Shevchenko-Makarenko O.P., Lytviiy K.Yu., Biletska S.V. (2019) Comparative analysis of vitamin D contents in patients with chronic viral hepatitis C and healthy. *Medicni perspektivi*, vol. 24, no 4, pp. 94–101. Available at: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.4.189360>.
20. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org/>
21. Sarkar D. (2008) *Lattice*. New York, NY: Springer-Verlag New York. Available at: <http://lmdvr.r-forge.r-project.org>
22. Firke S. (2018) Janitor: Simple tools for examining and cleaning dirty data. Available at: <https://cran.r-project.org/package=janitor>
23. Kitson M.T., Dore G.J., George J., Button P., McCaughan G.W., Crawford D.H. (2013) Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J. Hepatol.* vol. 58, pp. 467–72.
24. Kukhareva E.I., Ogurtsov P.P. (2017) The influence of correction of vitamin d deficiency on the formation of the stable virological response during therapy of genotype-1 chronic hepatitis C with pegylated interferon-alpha-2 and ribavirin. *Clinical Medicine, Russian journal*, vol. 95(5). Available at: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-4-438-444>.

Поступила/Recieved: 18.02.2020
Контакты/Contacts: nk.miroslava@gmail.com