

DOI 10.31718/2077-1096.23.4.84

УДК 616.36-002.2-022.6:578.833.2+616.37-002.2-008.64+615.356:577.161.2+577.245]-02-085

Дербак М.А., Бучок О.В., Болдіжар О.О., Рішко О.А., Блецкан М.М.**ДИНАМІКА ОСНОВНИХ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХГС ПОЄДНАНИЙ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ В РЕЗУЛЬТАТІ ВИКОРИСТАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ВІТАМІНУ D**

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Мета. Оцінити вплив комплексної терапії із включенням вітаміну D на клініко-імунологічні показники хворих на хронічний гепатит С поєднаний із хронічним панкреатитом. *Матеріали та методи.* Під спостереженням знаходились 52 хворих на хронічний гепатит С + хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози, які мали недостатній рівень вітаміну D та були розділені на 2 групи, залежно від призначеного лікування. Всі хворі знаходились на протівірусній терапії та отримували софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг x 1 раз на добу протягом 12 тижнів і рабепразол по 20 мг 1 раз на добу протягом місяця. Залежно від схеми прийому ферментних препаратів та вітаміну D всі хворі були розділені на 2 групи. Хворі 1 групи (n=24) приймали Креон 25 тис. по схемі і вітамін D 4000 МО/добу протягом 12 тижнів протівірусної терапії та 12 тижнів після її завершення. Хворі 2 (n=28) групи приймали лише Креон 10 тис. по схемі. *Результати.* В результаті комплексної терапії з додаванням вітаміну D стійкої вірусологічної відповіді досягли 100% хворих 1 групи і лише 82,1% хворих 2 групи. Встановлено, що в результаті проведеного лікування в 1 групі динаміка зниження АлАТ, АсАТ, загального білірубину достовірно була більш вираженою, ніж в 2 групі. Зміни цитокінового профілю в динаміці (зниження рівня ІЛ-6, ФНП-б, неоптерину, ІЛ-4, ІЛ-10 та ТФР-в) теж були виразнішими у хворих 1 групи. Через 3 місяці після завершення протівірусної терапії середній рівень ФЕ-1 в 1 групі нормалізувався, в той час, коли в 2 групі він мав лише тенденцію до нормалізації. *Висновок.* Включення поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 та вітаміну D в дозі 4000 МО/добу до комплексного лікування хворих на хронічний гепатит С, поєднаний з хронічним панкреатитом, підвищує ефективність протівірусної терапії та веде до швидкої нормалізації АлАТ, АсАТ, загального білірубину, сприяє усуненню цитокінового дисбалансу та покращує зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози.

Ключові слова: хронічний гепатит С, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, вітамін D, вірусологічна відповідь, протівірусна терапія, фермент.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Поєднана патологія і корекція порушень гомеостазу жителів Карпатського регіону з врахуванням дії несприятливих факторів», № держ. реєстрації 0121U110808.

Вступ

Перебіг хронічного гепатиту С (ХГС) коморбідного з хронічним панкреатитом (ХП) є актуальною медичною проблемою сучасності. За даними ВООЗ, в світі близько 58 млн. людей інфіковано вірусом гепатиту С [1, 2]. Захворюваність на ХП в промислово розвинених країнах складає від 5 до 12 випадків на 100 тис. населення [3]. Печінка та підшлункова залоза (ПЗ) розміщені в анатомічній близькості, тому захворювання печінки можуть призвести до розвитку ураження ПЗ. Imam et al., Simons-Linares et al. продемонстрували, що гострий вірусний гепатит може супроводжуватись одночасним розвитком гострого панкреатиту [4, 5]. В дослідженнях Blackard et al. доведено можливість реплікації вірусу гепатиту С в в-клітинах ПЗ з подальшим розвитком цукрового діабету II типу та ХП [6]. Тож ХП розглядається як можливий позапечінковий прояв ХГС. В зв'язку з анатомічною близькістю печінки та ПЗ, наявністю спільного кровопостачання та іннервації, ХГС та ХП є взаємообтяжуючими захворюваннями, які часто супроводжуються зниженням рівня вітаміну D в крові [7, 8].

За даними літератури відомо, що поширеність недостатності вітаміну D серед хворих на

ХГС становить від 39,2% до 71%, а серед хворих на ХП – від 22% до 86,6% [7, 8]. Bakstedt et al., Oliveira et al. повідомляли, що сироватковий рівень вітаміну D може впливати на природній перебіг ХГС, а саме – на інтенсивність запалення та фіброгенезу [9, 10]. Розвиток дефіциту вітаміну D при ХГС коморбідному з ХП пов'язаний зі зниженням його кишкової абсорбції, порушенням зв'язку з транспортними білками, порушенням гідроксилування вітаміну D в гепатоцитах, результатом чого є зниження кількості його активних метаболічних форм [7].

Вищенаведені дані спонукають науковців до вивчення впливу додаткового прийому вітаміну D на перебіг ХГС та ХП. Однак, наявні дані щодо ефективності використання вітаміну D під час або після протівірусної терапії у хворих на ХГС суперечлива. За даними Bjelakovic et al. прийом вітаміну D не впливає на клінічний перебіг ХГС та якість життя хворих, а Han et al. припускають, що додатковий прийом вітаміну D хворим на ХП може принести більше шкоди, ніж користі через ризик розвитку гіперкальціємії [11, 12]. Водночас, Komolmit et al., Kondo et al., Cai et al. продемонстрували, що вживання вітаміну D може бути корисним пацієнтам з ХГС та ХП із дефіцитом вітаміну D через його роль у реверсії

змін у сироваткових фіброгенних цитокінах і ферментах (зниження трансформуючого фактора росту в (ТФР- α) та тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1) та підвищення металопротеїнази 2 (ММП2) і металопротеїнази 9 (ММП9)) до профібролітичного стану [7, 13, 14].

Мета дослідження

Оцінити вплив комплексної терапії із включенням вітаміну D на клініко-імунологічні показники хворих на ХГС поєднаний із хронічним панкреатитом.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходились 52 хворих на ХГС+ХП із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ (ЗСНПЗ) та які мали недостатній рівень вітаміну D (n=52, частка чоловіків – 55,8% (29/52), жінок – 44,2% (23/52), середній вік – 52,4 \pm 7,56 років). Всі пацієнти знаходились під спостереженням в кабінеті амбулаторного прийому КНП «ОКІЛ» ЗОР, м. Ужгород.

Усі хворі знаходились на противірусній терапії та отримували софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг x 1 раз на добу протягом 12 тижнів. Також усі хворі приймали інгібітор протонної помпи (ІПП) рабепразол (Барол) по 20 мг 1 раз на добу зранку за 30–40 хвилин до прийому їжі протягом 1 місяця.

Залежно від схеми призначення ферментних препаратів та вітаміну D, всі учасники були розділені на 2 групи.

Хворі 1 групи (n=24) на фоні етіотропної терапії ХГС ПППД + ІПП щоденно - приймали поліферментний препарат Креон 25 000 за наступною схемою: по 1 капсулі 3 рази на добу під час прийому їжі протягом першого місяця з подальшим переходом на підтримуючу дозу Креону 10 000 по 1 капсулі 3 рази на добу протягом другого місяця та по 1 капсулі в обід під час основного прийому їжі протягом третього місяця. Одна капсула Креон 25 000 містить 300 мг панкреатину в гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери), які мають ферментативну активність: ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ. Також хворі 1 групи приймали вітамін D (холекальциферол) щоденно в дозі 4000 МО у формі таблеток протягом 12 тижнів противірусній терапії (ПВТ), та 12 тижнів після її завершення.

Хворі 2 групи (n=28) на тлі етіотропної терапії ХГС ПППД + ІПП щоденно приймали лише Креон 10 000 по 1 капсулі 3 рази на добу під час прийому їжі з подальшим переходом на прийом Креону 10 000 по 1 капсулі в обід під час основного прийому їжі ще на 2 місяці. Креон 10 000 містить 150 мг панкреатину з ферментативною активністю: ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ.

Всі учасники підписували інформовану згоду на проведення досліджень, структура якої відповідала офіційно узгодженій, а самі дослідження -

вимогам Гельсінської декларації (1975 р.) з перескладанням, Міжнародному кодексу медичної етики (1983р.) та відповідним законам України і положенню ВООЗ. Дослідження схвалено локальною етичною комісією ДВНЗ «УжНУ» (протокол №6/2 від 07.09.2021р.).

Діагноз ХГС був виставлений відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду та верифікований виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного та неструктурних білків HCV (antiHCV IgG +) серологічним методом ІФА, а також індикацією у крові досліджуваних РНК HCV + методом ПЛР з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Всі загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводились у атестованих лабораторіях ЦМКЛ м. Ужгород, КНП «ОКІЛ» ЗОР та комерційних лабораторіях («Діла» та «Астра-Діа»). Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін та його фракції, загальний білок та фракції, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) та глутамілтрансептидази (ГГТП) визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора та оригінальних реактивів ChemWell, Awareness Technology INC (США).

Ступінь фіброзу та активність некрозапального процесу в печінці визначали за допомогою неінвазивного методу діагностики – FibroMax, що включає: FibroTest, ActiTest, SteatoTest, AshTest, NashTest та проводиться компанією BioPredictive (Paris, France).

Усім пацієнтам було проведено копроскопію калу, де поява незначної кількості нейтрального жиру, змінених м'язових волокон та позаклітинного крохмалю дозволила запідозрити порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та формування хронічного панкреатиту.

Діагноз ХП встановлювали відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989) з доповненнями та уточненнями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» [15]. Екзокринна функція ПЗ оцінювалася за результатами копроскопії калу та панкреатичної фекальної еластази-1 (ФЕ-1), яку досліджували за допомогою ІФА, використовуючи тест-системи фірми ScheBo Biotech AG (Німеччина). Інтерпретацію результатів проводили за такою градацією: рівень ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу - збережена зовнішньосекреторна функція ПЗ; 150–200 мкг/г калу - легкий ступінь зовнішньосекреторної недостатності ПЗ; 100–150 мкг/г калу - помірна ЗСНПЗ; менше 100 мкг/г калу - тяжка ЗСНПЗ.

Визначення рівнів цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП-6, неоптерин, TGF- β) та 25-ОН загального вітаміну D у сироватці крові теж проводили методом ІФА.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Jamovi 2.3.2.1, Microsoft Office Excel for Windows 2016. Нормальність розподілу інтервальних змінних оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Середні значення зображали у вигляді $M \pm SD$. Порівняння середніх значень проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні, Вілкоксона. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати дослідження

Отримані в результаті дослідження дані демонструють, що в результаті комплексної терапії 100% (24/24) хворих 1 групи і 82,1% (23/28) хворих 2 групи досягли стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) ($p = 0,029$).

При аналізі результатів біохімічного аналізу крові нами встановлено, що в 1 групі позитивна динаміка показників достовірно була більш вираженою, ніж в 2 групі. Зокрема, рівень АлАТ зменшився в 3,3 рази в 1 групі ($p < 0,001$) і в 2,2 рази – в 2 групі ($p < 0,001$), АсАТ- в 2,5 ($p < 0,001$) і 1,7 разів відповідно ($p < 0,001$), загального білірубіну – в 1,9 і 1,3 разів ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1.
Зміни біохімічних показників після лікування

Показник, од.вим.	Групи хворих			
	1 (n=24)		2 (n=28)	
	до лікування, $M \pm SD$	після лікування, $M \pm SD$	до лікування, $M \pm SD$	після лікування, $M \pm SD$
АлАТ, МО/л	69,6 \pm 26,7	20,8 \pm 4,77* [^]	68,6 \pm 25,2	31,0 \pm 7,71* [^]
АсАТ, МО/л	59,3 \pm 21,9	23,3 \pm 5,75* [^]	54,7 \pm 23,4	32,0 \pm 5,43* [^]
Альбумін, г/л	39,4 \pm 5,91	47,0 \pm 2,22	37,4 \pm 4,1	41,6 \pm 3,02
Загальний білірубін, ммоль/л	17,5 \pm 5,0	9,64 \pm 2,74* [^]	15,4 \pm 3,51	11,3 \pm 2,29* [^]
ГГТ, МО/л	43,3 \pm 11,26	42,1 \pm 9,16*	45,8 \pm 14,0	42,2 \pm 12,9
ЛФ, МО/л	234,0 \pm 51,9	211,0 \pm 38,0* [^]	222,0 \pm 57,4	218 \pm 56,0* [^]

Примітки: * $p < 0,05$ при порівнянні до лікування і після лікування в межах однієї групи;
^ $p < 0,05$ при порівнянні 1 і 2 групи після лікування

Таблиця 2.
Зміни цитокінового профілю в результаті лікування

Показник, од.вим.	Групи хворих			
	1 (n=24)		2 (n=28)	
	до лікування, $M \pm SD$	після лікування, $M \pm SD$	до лікування, $M \pm SD$	після лікування, $M \pm SD$
ІЛ-6, пг/мл	28,4 \pm 5,7	10,9 \pm 1,33* [^]	29,3 \pm 4,44	14,8 \pm 2,26* [^]
Неоптерин, пг/мл	33,7 \pm 7,92	11,4 \pm 1,66* [^]	34,8 \pm 6,44	16,6 \pm 1,29* [^]
ФНП-6, пг/мл	14,7 \pm 3,51	9,3 \pm 1,82* [^]	14,5 \pm 4,3	11,1 \pm 2,95* [^]
ІЛ-10, пг/мл	6,56 \pm 1,72	3,7 \pm 1,21* [^]	5,6 \pm 1,9	4,97 \pm 1,76* [^]
ІЛ-4, пг/мл	3,92 \pm 1,86	2,18 \pm 0,88*	4,69 \pm 1,56	2,27 \pm 0,79*
ТФР- β , нг/мл	342 \pm 20,21	169 \pm 6,15* [^]	337 \pm 20,1	217 \pm 30,0* [^]

Примітки: * $p < 0,05$ при порівнянні до лікування і після лікування в межах однієї групи;
^ $p < 0,05$ при порівнянні 1 і 2 групи після лікування

Таблиця 3.
Виявлення ЗСНПЗ у хворих 1 та 2 груп до і після лікування

Ступінь ЗСНПЗ	Групи хворих			
	1 (n=24)		2 (n=28)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Відсутня ЗСНПЗ	0	15/62,5*	0	9/32,1*
Легка	15/62,5	7/29,1*	17/60,7	13/46,4
Помірна	6/25	1/4,2*	9/32,1	5/17,9
Важка	3/12,5	1/4,2*	2/7,2	1/3,6

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні до лікування і після

При оцінці цитокінового профілю з'ясовано, що у хворих 1 групи після лікування зміни були достовірно більш вираженими, ніж у хворих 2 групи. ІЛ-6 знизився в 2,6 разів у хворих 1 групи ($p < 0,001$) і в 2 рази у хворих 2 групи ($p < 0,001$), неоптерин – в 3 рази ($p < 0,001$) і в 2,1 рази відповідно ($p < 0,001$), ФНП-6 – в 1,6 разів в 1 групі

($p < 0,001$) і в 1,3 рази – в 2 групі ($p = 0,004$), ІЛ-10 знизився в 1,8 разів в 1 групі ($p < 0,001$) порівняно з 1,1 разів в 2 групі ($p < 0,001$). Також нами продемонстровано більш суттєве зниження рівня профіброгенного цитокіна ТФР- β – в 2 рази в 1 групі ($p < 0,001$) проти 1,6 разів в 2 групі ($p < 0,001$) (табл. 2).

Рівень ФЕ-1 визначали через 3 місяці після завершення протівірусної терапії, на фоні продовження прийому вітаміну D. При порівнянні частоти наявності ЗСНПЗ та поділу її за ступенями, у хворих на ХГС+ХП+ЗСНПЗ встановлено, що в 1 групі рівень ФЕ-1 зріс до рівня >200 мкг/г в 62,5 % (15/24) хворих проти 32,1% (9/28) в 2 групі (табл. 3)

Середній рівень ФЕ-1 зріс в хворих обох груп, хоча у групі 2 він мав тільки тенденцію до нормалізації. Зокрема, в хворих 1 групи він становив $215 \pm 51,6$ мкг/г проти $148 \pm 45,2$ мкг/г до лікування ($p < 0,001$), а в хворих 2 групи - $179 \pm 36,8$ мкг/г проти $141 \pm 34,3$ мкг/г до лікування ($p < 0,001$). Різниця середніх рівнів ФЕ-1 після лікування при порівнянні 1 і 2 груп була статистично значимою ($p = 0,011$).

Обговорення отриманих результатів

групі хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ, що отримували вітамін D, достовірно частіше була зареєстрована СВВ, що підтверджує дані Мороз та ін. (2016), Udomsinprasert et al. (2020), які виявили прямий зв'язок між рівнем вітаміну D в крові та СВВ при лікуванні ХГС [16, 17].

Отримані нами результати також вказують що найбільш виразне зниження рівнів АЛАТ, АсАТ, загального білірубіну було у хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ, які приймали вітамін D у складі комплексної терапії, що підтверджує дані, отримані Pop et al. (2020) щодо позитивного впливу вітаміну D на функцію печінки [18]. Щодо впливу проведеного лікування на цитокіновий дисбаланс було з'ясовано, що в хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ, які отримували вітамін D, зміни цитокінового профілю характеризувались більшим зниженням прозапальних (ІЛ-6, неоптерину та ФНП-6) та протизапальних (ІЛ-10, ІЛ-4) цитокінів і ТФР-в. Ці результати доповнюють дані Komolmit et al. (2017), Aggeletopoulou et al. (2022), які показали позитивний вплив прийому вітаміну D для хворих на ХГС на динаміку показників фіброгенезу та запалення [13, 19].

У всіх хворих на тлі протівірусної терапії ХГС була відмічена тенденція до нормалізації зовнішньосекреторної функції ПЗ, яка була більш виразною у хворих, що приймали вітамін D. Це опосередковано вказує на негативний вплив реплікації ВГС на синтез травних ферментів ПЗ, що було описано Blackard et al. (2017) [6].

Висновки

Призначення поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 та вітаміну D в дозі 4000 МО/добу хворим на ХГС поєднаний з ХП із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози на тлі протівірусної терапії веде до швидкої нормалізації АЛАТ, АсАТ, загального білірубіну, сприяє усуненню цитокінового дисбалансу та покращує зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується вивчити вплив комплексної терапії із включенням вітаміну D на якість життя хворих на ХГС поєднаний із хронічним панкреатитом.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References

1. WHO. Hepatitis C. [Internet]. 2021 Feb 5. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Brunner N, Bruggmann P. Trends of the global hepatitis C disease burden: strategies to achieve elimination. *J Prev Med Public Health*. 2021 Jul 31;54(4):251-8.
3. Ouyang G, Pan G, Liu Q, et al. The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med*. 2020 Dec;18(1):388.
4. Imam Z, Simons-Linares CR, Chahal P. Infectious causes of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology*. 2020 Oct;20(7):1312-22.
5. Simons-Linares CR, Imam Z, Chahal P. Viral-attributed acute pancreatitis: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2021 Jul;66(7):2162-72.
6. Blackard JT, Kong L, Lombardi A, et al. A preliminary analysis of hepatitis C virus in pancreatic islet cells. *Virology*. 2017 Dec;14(1):237.
7. Cai F, Hu C, Chen CJ, et al. Vitamin D and pancreatitis: a narrative review of current evidence. *Nutrients*. 2022 May 18;14(10):2113.
8. Shostakovych-Koretskaya LL, Nikolaychuk MA, Budayeva IV, et al. Comparative analysis of vitamin D contents in patients with chronic viral hepatitis C and healthy. *Medicini perspektivi*. 2019;24(4):94-101.
9. Backstedt D, Pedersen M, Choi M, Seetharam A. 25-Vitamin D levels in chronic hepatitis C infection: association with cirrhosis and sustained virologic response. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(3):344-8.
10. Oliveira K da S, Buss C, Tovo CV. Is there an association between vitamin D and liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C? *Arq Gastroenterol*. 2017 Mar;54:57-9.
11. Bjelakovic G, Nikolova D, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 3;2017(11):CD011564.
12. Han Z, Margulies SL. Vitamin D deficiency in patients with pancreatitis: is vitamin D replacement required? *Pancreat Disord Ther* 2016 [cited 2023 Oct 4];6(3). Available from: <https://www.omicsgroup.org/journals/vitamin-d-deficiency-in-patients-with-pancreatitis-is-vitamin-d-replacement-required-2165-7092-1000172.php?aid=71670>.
13. Komolmit P, Kimtrakool S, Suksawatamnuay S, et al. Vitamin D supplementation improves serum markers associated with hepatic fibrogenesis in chronic hepatitis C patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sci Rep*. 2017 Aug 21;7:8905.
14. Kondo Y. Hepatitis C infected patients need vitamin D3 supplementation in the era of direct acting antivirals treatment. *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 28;23(8):1325-7.
15. Nakaz MOZ Ukrainy № 638 від 10.09.2014 р. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnomu pankreatyti [On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for chronic pancreatitis]. Kyiv; 2014. [Ukrainian]
16. Moroz L, Musaev EEO, Androsova O, Davydyuk I. Vitamin D as one of predictors of the stable viral response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *EUREKA: Health Sciences*. 2016 Jul 29;4:18-22.
17. Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sukkho S, et al. Decreased circulating vitamin D reflects adverse outcomes of hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Oct;81(4):585-99.
18. Pop TL, Sirbe C, Bența G, et al. The role of vitamin D and vitamin D binding protein in chronic liver diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 14;23(18):10705.
19. Aggeletopoulou I, Thomopoulos K, Mouzaki A, Triantos C. Vitamin D-VDR novel anti-inflammatory molecules-new insights into their effects on liver diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 30;23(15):8465.

Summary

DYNAMICS IN MAIN CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF CHRONIC HEPATITIS C AND CHRONIC PANCREATITIS FOLLOWING INTEGRATED THERAPY INCLUDING VITAMIN D

Derbak M.A., Buchok O.V., Boldizhar O.O., Rishko O.A., Bletskan M.M.

Key words: chronic hepatitis C, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, vitamin D, virological response, antiviral therapy, enzyme.

The aim of this study is to evaluate the impact of integrated therapy including vitamin D on the clinical and immunological parameters of patients with chronic hepatitis C combined with chronic pancreatitis.

Materials and methods. 52 patients with chronic hepatitis C and chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency who had an insufficient level of vitamin D were under observation. They were divided into 2 groups depending on the treatment prescribed. All patients received antiviral therapy and sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg once a day for 12 weeks and rabeprazole 20 mg once a day for a month. Depending on the scheme of taking enzyme preparations and vitamin D, all patients were divided into 2 groups. Group 1 (n=24) received Creon 25,000 according to the scheme and vitamin D 4,000 IU/day for 12 weeks of antiviral therapy and 12 weeks after the completion of antiviral therapy. Group 2 (n=28) took only Creon 10,000 according to the scheme. Analysis of findings obtained and their processing were carried out in Jamovi 2.3.2.1, Microsoft Office Excel for Windows 2016 programs using the Mann-Whitney, Wilcoxon U-test. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: The administration of complex therapy, supplemented with vitamin D, resulted in a 100% achievement of sustained virological response (SVR) in patients belonging to group 1, while group 2 exhibited an SVR rate of 82.1%. It has been found out the treatment in group 1 demonstrated a significantly more pronounced reduction in ALT, AST, and total bilirubin levels compared to group 2. Furthermore, patients in group 1 exhibited more substantial changes in the cytokine profile, including a decrease in the levels of IL-6, TNF- α , neopterin, IL-4, IL-10, and TGF- β . Three months after the completion of antiviral therapy, the average FE-1 level in group 1 normalized, whereas in group 2, it only displayed a tendency toward normalization.

Conclusion: The integration of a polyezyme drug with minimal lipase activity (25,000 units) and vitamin D (4,000 IU/day) into the therapy for patients with comorbidity of chronic hepatitis C and chronic pancreatitis enhances the efficacy of antiviral therapy. This combination facilitates the rapid normalization of ALT, AST, and total bilirubin, mitigates cytokine imbalances, and improves exocrine pancreas function.