

## ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЪР NON-ABCDE ХЕПАТИТ С ТРАНСМЕТИЛ

Г. Попов и К. Плочев

Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

## TREATMENT OF ACUTE NON-ABCDE HEPATITIS WITH TRANSMETIL

G. Popov and K. Plochev

Clinic of Infectious Diseases, MMA – Sofia

**Резюме:** Хепатитните вируси А, В, С, D и Е са дефинирани хепатотропни агенти, причиняващи съответните типове вирусен хепатит. Все по-често в клиничната практика се срещат остри вирусни хепатити (ОВХ), причинени от други вируси, рикетсии и бактерии. Прави се ретроспективен анализ на 208 болни с non-ABCDE хепатит, хоспитализирани в Клиника по инфекциозни болести на ВМА – София, за периода 01.01.2004–31.12.2012 г. Диагностичните критерии за non-ABCDE хепатити бяха клинични и клиниколабораторни данни за ОВХ и отрицателни серологични маркери за ВХА, ВХВ, ВХС, ВХЕ и ВХD. В зависимост от клиничната картина изследвахме болните със серологични маркери за EBV, CMV, VZV, HSV, C. burneti, R. conori, P. epidemica, B. burgdorferi, C. trachomatis et pneumoniae, M. pneumoniae, Parvovirus, Morbillivirus и Enterovirus по ELISA. 124 болни са лекувани със S-Adenosyl-L-Metthionine (трансметил) по схема: 2 пъти по 500 mg интравенозно за 7 дни, последвани от 2 седмици перорално лечение. 84 болни оформят контролната група, която е приемала общоприета хепатопротективна терапия. От изследваните 208 болни 121 (58%) бяха мъже и 87 (42%) – жени, на средна възраст  $42 \pm 6$  год. Проследени са в динамика показателите за цитолиза (AST, ALT) и за интрахепатална холестаза (общ билирубин, AP и GGT). Оценката на клиничните и биохимичните показатели се извършваше преди започване на лечението с трансметил, след 2, 4 и 8 седмици лечение (респективно наблюдение в контролната група). Статистически достоверно снижение на общия билирубин, AST, ALT, AP и GGT при лекуваните с трансметил се отчете още на втората седмица от лечението ( $p < 0.01$ ). В края на лечението процентното намаление на холестазните ензими беше два пъти по-голямо при лекуваните с трансметил болни.

**Ключови думи:** non-ABCDE хепатити, лечение, трансметил

**Summary:** Hepatitis A, B, C, D and E viruses are well defined hepatotropic agents that cause the relevant to them types of viral hepatitis. To date, acute viral hepatitis caused by other viruses, rickettsia and bacteria have been met more often in the clinical practice. In this retrospective study we have analyzed 208 patients with non-ABCDE hepatitis, hospitalized in the Clinic of Infectious Diseases at the Military Medical Academy, Sofia, for the period January 01, 2004–December 31, 2012. Diagnostic criteria for non-ABCDE hepatitis were: clinical and clinical-laboratory data for acute viral hepatitis and negative serological markers for HAV, HBV, HCV, HEV and HDV. Depending on clinical features we have examined patients with serological markers for EBV, CMV, VZV, HSV, C. burneti, R. conori, P. epidemica, B. burgdorferi, C. trachomatis et pneumoniae, M. pneumoniae, Parvovirus, Morbillivirus and Enterovirus with ELISA test. One hundred twenty-four (124) patients were treated with S-Adenosyl-L-Metthionine (Transmetil) scheduled 500 mg i.v., 2 times daily for 7 days, followed by 2 weeks of oral treatment. Eighty-four (84) patients constituted the control group, treated with common hepatoprotective therapy. Of all 208 investigated patients, 121 (58%) were male and 87 (42%) female, with mean age  $42 \pm 6$ . Indexes for cytolysis (AST, ALT) and intrahepatic cholestasis (total bilirubin, AP and GGT) were studied during a dynamic follow-up. The assessment of clinical and biochemical indices were accomplished before initiation of treatment with Transmetil, and at week 2, 4 and 8 after treatment initiation (together with observation in the control group). Statistically reliable decrease of total bilirubin, AST, ALT, AP and GGT in the group treated with Transmetil was observed at the second week of treatment ( $p < 0.01$ ). At the end of the treatment, the percentage decrease of cholestasis enzymes was two times higher in the group treated with Transmetil.

**Key words:** non-ABCDE hepatitis, treatment, Transmetil

## ВЪВЕДЕНИЕ

Според литературните данни хепатитните вируси А, В, С, D и Е са етиологични агенти при 90-95% от всички остри вирусни хепатити (ОВХ) [1]. В останалата част от ОВХ причинителите са други вируси, бактерии, рикетсии, хламидии, микоплазми и гъби.

S-Adenosyl-L-Metthionine (трансметил) се прилага в клиничната практика в България за лечение на чернодробни заболявания повече от 10 години. Клиничните проучвания при болни с остри вирусни хепатити показват, че терапията с трансметил значително подобрява серумните маркери за холестаза (конюгирания серумен билирубин, алкалната фосфатаза,  $\gamma$ -глутамил-трансферазата, тоталното серумно ниво на жлъчни соли) и цитолиза (AST, ALT), облекчава сърбежа и повлиява хипохолията [3, 5]. Клинични проучвания при болни с ОВХ в резултат на EBV, VZV, HSV, Coxiella burneti, Parotitis epidemica, Boreliosis burgdorferi, Morbilli virus, Micoplasma pneumoniae, Rickettsia conori етиология липсват. В достъпната литература открихме само едно съобщение от китайски автори за лечение на болни с CMV хепатит с трансметил [8].

**Цел** на настоящото ретроспективно проучване е да представим нашата оценка за ефективността и поносимостта на Adenosyl-L-Metthionine (трансметил) при пациенти с non-ABCDE хепатити по отношение на биохимичните маркери за холестаза и цитолиза, както и на субективната и обективната симптоматика.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода от 01.01.2004 до 31.12.2012 г. всички пациенти, насочени към Клиниката по инфекциозни болести (КИБ), ВМА – София, с диагноза ОВХ, бяха изследвани серологично за хепатитни маркери А, В, С,

D и Е. При болните, при които те не бяха установени, вирусологичното изследване продължи, както следва – за EBV, CMV, VZV, HSV, Coxiella burneti, Borelia burgdorferi, Rickettsia conori, Chlamydia trachomatis et pneumoniae, Micoplasma pneumoniae, Parvovirus. Прави се ретроспективен анализ на 208 болни с non-ABCDE хепатит, хоспитализирани в КИБ, ВМА, с диагностични критерии за non-ABCDE хепатити – клинични и клиничнолабораторни данни за ОВХ и отрицателни серологични маркери за ВХА, ВХВ, ВХС, ВХЕ и ВХД. В зависимост от епидемиологичните данни и клиничната картина сме изследвали болните със серологични маркери за EBV, CMV, VZV, HSV, Coxiella burneti, Rickettsia conori, Borelia burgdorferi, Chlamydia trachomatis et pneumoniae, Micoplasma pneumoniae, Parvovirus, Enteroviridae, Parotitis epidemica по ELISA с комерсиални тестове на фирмите Dia Sorin и Novatech. 124 болни са лекувани с трансметил по схема: 2 пъти по 500 mg интравенозно за 7 дни, последвани от 2 седмици перорално лечение с трансметил 2 x 500 mg. 84 болни оформят контролната група, които приемаха общоприета хепатопротективна терапия – Silymarin (Carsil, Legalon) 420 mg дневно и вливания на глюкозни и левулозни разтвори. Оценката на клиничните (сърбеж, хипо-/ахолия) и биохимичните показатели се извършваше преди започване на лечението, след 2-, 4- и 8-седмично лечение (респективно наблюдение в контролната група). Проследени са в динамика показателите за цитолиза (AST и ALT) и за интрахепатална холестаза (общ и директен билирубин, AP и GGT). Данните са обработени с помощта на вариационен и параметричен анализ. Приемаме разликите в показателите между лекуваната с трансметил група и контролната група за достоверни при  $p < 0.05$ .

### РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Разпределението на пациентите по възраст, пол и етиология е показано на табл. 1.

От изследваните 208 болни 121 (58%) бяха мъже и 87 (42%) – жени, на средна възраст  $42 \pm 6$  год. По отношение на тежестта на заболяването всички бяха със среднотежки и тежки форми на протичане. В групата на лекуваните с трансметил пациенти средно тежките форми бяха 98, а

тежки форми наблюдавахме при 26 болни. В контролната група средно тежките форми бяха 66, а тежките – 18. Върху оценката за тежестта на заболяването освен етиологията безспорно влияние оказват пролонгираната жълтеница (6-8 седмици), упоритият сърбеж и степента на отклонение на лабораторните показатели за холестаза. Сърбеж по кожата наблюдавахме при 84 болни от групата, получавала трансметил, и при 68 болни от контролната група.

Таблица 1. Характеристика на пациентите по възраст, пол и етиология

Показатели	Трансметил група		Контролна група	
	n	%	n	%
Възраст (години)	18-65		20-68	
Пол	М – 76, Ж – 48		М – 45, Ж – 39	
ОВХ с EBV етиология	42	33.9%	34	40.5%
ОВХ с CMV етиология	12	9.8%	7	8.3%
ОВХ с VZV етиология	8	6.4%	4	4.8%
ОВХ с R. conori етиология	6	4.9%	3	3.6%
ОВХ с C. burneti етиология	18	14.5%	16	19.0%
ОВХ с B. burgdorferi етиология	9	7.2%	5	5.9%
ОВХ с C. trachomatis et pneumoniae етиология	8	6.4%	4	4.8%
ОВХ с M. pneumoniae етиология	4	3.2%	2	2.4%
ОВХ с Parvovirus етиология	6	4.9%	2	2.4%
ОВХ с Enterovirus етиология	2	1.6%		
ОВХ с P. epidemica етиология	9	7.2%	7	8.3%
<b>ОБЩО ОВХ</b>	<b>124</b>		<b>84</b>	

На табл. 2 и 3 са показани биохимичните показатели в групата пациенти, лекувани с трансметил, и в контролната група, при постъпването, на втората, четвъртата и осмата седмица лечение (респективно наблюдение).

При постъпването няма сигнификантна разлика в наблюдаваните биохимични показатели между групата пациенти, лекувани с трансметил, и контролната група. Болните

и в двете групи са с високи стойности на общия билирубин –  $101.1 \pm 16.2$  и  $103.9 \pm 16.6$   $\mu\text{mol/l}$  за сметка на директната фракция. Аминотрансферазите са в стойности, както при острите възпалителни заболявания на черния дроб с превалиране на ALT. Високи са стойностите на двата холестазни ензима AP и GGT в двете групи – от два до три пъти над нормата.

**Таблица 2. Биохимични показатели в групата пациенти, лекувани с трансметил, в динамика на 2-ра, 4-а и 8-а седмица лечение**

Биохимични показатели	Старт на трансметил Mean $\pm$ SE	Втора седмица Mean $\pm$ SE	Четвърта седмица Mean $\pm$ SE	Осма седмица Mean $\pm$ SE	Нормални стойности
Общ билирубин	101.1 $\pm$ 16.2	49.4 $\pm$ 13.1** (51.1%)	26.6 $\pm$ 10.8** (73.7%)	18.6 $\pm$ 4.1** (81.6%)	4.00 < x < 20.00 $\mu$ mol/l
Директен билирубин	62.3 $\pm$ 11.5	26.6 $\pm$ 8.3*** (57.3%)	18.5 $\pm$ 4.5** (70.1%)	6.2 $\pm$ 2.1** (90.1%)	до 8 $\mu$ mol/l
ALT	810.5 $\pm$ 145	161.4 $\pm$ 47.1 * (80.1%)	80.8 $\pm$ 24.4 (90.1%)	22.8 $\pm$ 3.2 (97.2 %)	5.00 < x < 40.00 U/l
AST	604.6 $\pm$ 104.2	136.2 $\pm$ 49.3 * (77.5%)	72.6 $\pm$ 26.8 (88.0%)	18.7 $\pm$ 8.2 (96.9 %)	5.00 < x < 40.00 U/l
AP	328.7 $\pm$ 42.9	135.2 $\pm$ 28.6 * (58.9%)	119.4 $\pm$ 23.2 ** (63.7%)	107.6 $\pm$ 14.2 ** (67.3%)	20.00 < x < 120.00 U/l
GGT	186.5 $\pm$ 48.8	89.4 $\pm$ 26.5 ** (52.1%)	45.1 $\pm$ 15.6 (75.8%)	34.8 $\pm$ 12.4 ** (81.4%)	10.00 < x < 50.00 U/l

**Таблица 3. Биохимични показатели в контролната група пациенти в динамика на 2-ра, 4-а и 8-а седмица наблюдение**

Биохимични показатели	Постъпване Mean $\pm$ SE	Втора седмица Mean $\pm$ SE	Четвърта седмица Mean $\pm$ SE	Осма седмица Mean $\pm$ SE	Нормални стойности
Общ билирубин	103.9 $\pm$ 16.6	79.4 $\pm$ 12.6 (23.6%)	37.3 $\pm$ 7.6 (64.1%)	28.7 $\pm$ 8.4 (72.4%)	4.00 < x < 20.00 $\mu$ mol/l
Директен билирубин	73.8 $\pm$ 21.7	59.1 $\pm$ 15.7 (18.9%)	18.9 $\pm$ 7.8 (74.4%)	5.4 $\pm$ 2.3 (92.7%)	До 8 $\mu$ mol/l
ALT	782.2 $\pm$ 152.5	214.5 $\pm$ 79.2 (72.6%)	87.3 $\pm$ 59.2 (88.9%)	39.3 $\pm$ 9.9 (95%)	5.00 < x < 40.00 U/l
AST	619.6 $\pm$ 125.4	192.3 $\pm$ 66.8 (69%)	84.2 $\pm$ 17.8 (86.4%)	51.5 $\pm$ 15.1 (91.7%)	5.00 < x < 40.00 U/l
AP	337.9 $\pm$ 51.7	241.6 $\pm$ 35.8 (28.5%)	165.9 $\pm$ 25.3 (50.9%)	130.3 $\pm$ 18.5 (52.4%)	20.00 < x < 120.00 U/l
GGT	181.3 $\pm$ 55.6	108.4 $\pm$ 28.6 (40.2%)	85.7 $\pm$ 18.8 (52.7%)	46.2 $\pm$ 8.4 (44.5%)	10.00 < x < 50.00 U/l

**Забележка:** Група, лекувана с трансметил – 124 човека; КГ – 84 човека.

Mean – средно аритметично; SE – стандартна грешка, намерена при ниво на значимост  $p < 0.05$ . % – процент на намаление спрямо изходната стойност. AST – аспаратаминотрансфераза; ALT – аланинаминотрансфераза; AP – алкална фосфатаза; GGT –  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза.

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$

На втората седмица лечение с трансметил се наблюдава най-значителното намаление на биохимичните показатели за холестаза и цитолиза. През този период има сигнификантно понижаване в стойностите на общия билирубин в лекуваната с трансметил група, спрямо стойностите на този показател в контролната група, съответно 149.4  $\pm$  13.1

(намаление с 51.1%) за първата група, и 79.4  $\pm$  16.6 (намаление с 23.6%) за втората група ( $p < 0.01$ ). По-голямо снижение се отчита в стойностите на конюгирания билирубин – установено е трикратно по-голямо процентно намаление в групата с трансметил (с 57.3%), сравнено с контролната група (намаление с 18.9%). От холестазните ензими

значително понижение се отчита в стойностите на GGT за двуседмично лечение –  $89.4 \pm 16.5$  U/l (52.1%) в групата, лекувани с трансметил пациенти, и  $108.4 \pm 28.6$  U/l (40.2%) в контролната група, и по-малко снижение в стойностите на AP съответно за двете групи  $135.2 \pm 28.6$  (58.9%) и  $241.6 \pm 35.8$  (28.5%). В показателите за цитолиза също се наблюдава по-голямо понижение в групата пациенти, лекувани с трансметил ( $p < 0.05$ ).

На четвъртата седмица от лечението се отчита по-плавно понижение на наблюдаваните показатели за холестаза и цитолиза, като статистическите различия между двете групи се запазват само за общ и директен билирубин и AP ( $p < 0.01$ ). Това най-вероятно се дължи на превключването от интравенозно към перорално лечение с трансметил.

На осмата седмица лечение с Adenosyl-L-Metthionine, стойностите на общия билирубин, AST, GGT и AP са в границата на нормата или много близо до нея, докато в контролната група те остават значително повисоки. Процентното намаление в стойностите на GGT при лекуваните с трансметил пациенти е двойно по-голямо в сравнение с контролната група –  $34.8 \pm 12.4$  U/l (понижение с 81.4%) и  $46.2 \pm 8.4$  U/l (понижение с 44.5%) за контролната група. За AP снижението е съответно  $107.6 \pm 14.2$  U/l (понижение с 67.3%) и  $130.3 \pm 18.5$  U/l (понижение с 52.4%). В показателите за цитолиза се наблюдава изравняване на процентното намаление спрямо изходните стойности за двете групи.

Белези на холестаза могат да бъдат измерени за по-къс или за по-дълъг период при голяма част от пациентите с остър вирусен хепатит. Серумното ниво на жлъчните киселини нараства, с което се обяснява продължителният и упорит сърбеж. Нашите наблюдения показват, че при включване на трансметил сърбежът намалява и напълно изчезва до петия ден от началото на лечението –  $5.1 \pm 1.2$  дни ( $p < 0.05$ ) в сравнение с контролната група. Повлиява се положител-

но и ахолията при лекуваните с Adenosyl-L-Metthionine пациенти. Интрахепаталната холестаза (ИХХ) има двойно патологично и терапевтично значение. Известно е, че ИХХ възпрепятства нормалната хепатоцелуларна регенерация [6]. Досега няма общоприето терапевтично поведение по отношение на този синдром. Това клинично проучване и направената литературна справка показват, че лечението с S-Adenosyl-L-Metthionine (трансметил) е сигнификантно по-ефективно в сравнение с контролната група по отношение на облекчаване на сърбежа и нормализиране на повишените нива на биохимичните показатели за холестаза и цитолиза при болни с остър вирусен хепатит с non-ABCDE етиология. Механизмът на антихолестазното действие на S-Adenosyl-L-Metthionine е все още неясен. Той подобрява функциите на хепатоцитите по два начина: чрез моделиране пропускливостта на клетъчната мембрана по пътя на трансметирирането и увеличаване продукцията на антиоксиданти (глутатион, цистиен) по пътя на транссулфурирането [4].

Странични действия от прилагането на препарата не бяха отчетени. Поносимостта е много добра. Не се наложи спиране на лечението при нито един болен.

### Изводи

Резултатите от ретроспективното проучване, включващо 208 болни, хоспитализирани по повод остро чернодробно заболяване с non-ABCDE етиология, показаха, че серумните маркери за цитолиза и холестаза, както и субективните оплаквания (сърбеж и хипо-/ахолия) сигнификантно се подобряват след лечение с трансметил. S-Adenosyl-L-Metthionine ускорява възстановяването при остър вирусен хепатит с друга хепатотропна етиология, което се вижда от по-бързото възстановяване на аминотрансферазите в сравнение с контролната група. Интравенозното и пероралното приложение на трансметил не дава странични реакции и има много добра поносимост.

**Библиография**

1. Д и к о в , И., Г. Попов, В. Ковальова, К. Плочев и М. Милков. Остри хепатити с други етиологични агенти с хепатотропно действие. – Мед. преглед, **44**, 2008, № 4, 31-35.
2. К о с т а д и н о в , Р. ОПЛ в информационния поток при медицинското осигуряване на бедствени ситуации и кризи. – GP News, 2011, № 11, 25-27.
3. Ч е р в е н я к о в а , Т., Г. Попов, К. Плочев и П. Илиева. S-Adenosyl-L-Metthionine (Transmetil) в лечението на холестаза в хода на остър вирусен хепатит. – Бълг. хепатогастроентерол., 2002, № 1, 23-26.
4. A l v a r o , D. et C. S. Lieber. S-Adenosyl-L-Metthionine in the Treatment of Liver Disease. C. S. Lieber. (Ed.). 2001, 61-94.
5. C a t a l i n o , F. et al. Efficacy and safety of intravenous S-Adenosyl-L-Metthionine therapy in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. – Drug Invest., **4**, 1992, Supp. 4, 78-82.
6. F r e z z a , M. et al. Oral S-Adenosyl-L-Metthionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A placebo controlled study. – Gastroenterology, **99**, 1990, 215.
7. D o n a b u e , J. V., J. Wendon et R. Williams. S-Adenosyl-L-Metthionine (SAM-E) in the treatment of cholestasis following acute liver failure: a randomized controlled trial. – American Gastroenterology Association, Gastroenterology abstract, 242, vol. 110, May 1996.
8. Y u a n Z h u a n - d i , Xie Dan-yu et Dai Zhi-hui. Clinical observation of infantile cytomegalovirus hepatitis treated with transmetil. – Modern Med. Health, **6**, 2007, 81-85.

Постъпила – 11.02.2013 г.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Георги Попов  
Клиника по инфекциозни болести  
Военномедицинска академия  
ул. "Св. Г. Софийски" № 3  
1606 София  
тел. 0888-517-529  
e-mail: popovg@abv.bg

**ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:**

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.00 лв./брой.

*При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.*

*По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.*

*Всеки рекламодател получава книжки от списанието.*