

УДК 615.23:616.921.5

## ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИММУНОКОРРЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ГРИППА

Сергеева И.В.

*ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Россия (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1), e-mail: rector@krasgmu.ru*

Обследование больных с тяжелым течением гриппа, проведенное после лечения с включением в комплексную терапию иммунокоррекции, установило наличие изменений в активности ферментов в лимфоцитах, которые можно характеризовать как благоприятные с точки зрения их влияния на функциональное состояние клеток. В первую очередь, это касалось процессов в ЦТК и ассоциированных с ним реакций, причем почти все изменения ферментов (за исключением ЛДГ и ГР) отражали активацию внутриклеточного обмена. Более высокой отмечалась после лечения и активность фермента пентозофосфатного пути – Г6ФДГ. Если до проведения метаболической коррекции показатель больных не отличался от контрольного значения, то после нее он определялся примерно в 2 раза выше. Сделано заключение о том, что применение метаболической иммунокоррекции в лечении больных с тяжелой формой гриппа оказывало значительное положительное влияние на метаболические процессы в лимфоцитах, а активация реакций внутриклеточного обмена отражала повышение функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток.

Ключевые слова: грипп, тяжелое течение, ферменты, клинические симптомы, метаболические иммунокорректоры.

## ADVANTAGES OF METABOLIC IMMUNOMODULATORIS IN THE TREATMENT OF INFLUENZA

Sergeeva I.V.

*Krasnoyarsk State Medical University. V.F.Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia (660022, Krasnoyarsk, street Partizan Zheleznyaka, 1), e-mail: rector@krasgmu.ru.*

Evaluation of patients with severe influenza, conducted after treatment with the inclusion of a comprehensive immune therapy, has established the existence of changes in the enzyme activity in lymphocytes, which can be characterized as favorable in terms of their influence on the functional state of the cells. First of all, it concerns the processes in the loop tirikarbonovyh acids and associated reactions, and almost all the changes of enzymes (with the exception of lactate dehydrogenase and glutathione reductase) reflects activation of intracellular metabolism. Higher observed after treatment and the activity of the pentose phosphate pathway enzyme - glucose-6-phosphate dehydrogenase. If prior to the correction of the metabolic rate of patients did not differ from the control value, then it is determined after the approximately 2-fold higher. It is concluded that the use of metabolic immune in patients with severe influenza had a significant positive effect on metabolic processes in lymphocytes and activation of intracellular reactions of metabolism reflects increasing functionality of immune cells.

Keywords: influenza, severe course, enzymes, clinical signs, metabolic immunocorrectors.

Лимфоциты, являясь основным морфологическим субстратом иммунной системы, определяют важнейшие параметры иммунореактивности организма. Реализация его защиты в виде образования антител и осуществления реакций клеточного иммунитета, а также выработка гуморальных факторов регуляции иммунного ответа определяются функциональными возможностями этих клеток, в основе которых лежат внутриклеточные метаболические реакции, что на сегодняшний день не вызывает сомнений и подтверждено многочисленными исследованиями [2,3,4].

Наиболее информативными для получения характеристики процессов внутриклеточного метаболизма считаются окислительно-восстановительные ферменты (оксидоредуктазы или дегидрогеназы). Это связано с тем, что, являясь основными переносчиками электронов в клетке, они осуществляют ключевые реакции клеточного метаболизма и координируют сопряженные метаболические пути, участвуя как в энергетических, так и синтетических процессах [5,6,8].

В связи с этим энзиматические показатели обладают высокой информативностью и характеризуют энергопродуцирующие и синтетические процессы, от которых зависит функциональное состояние клеток [1,7,9,11].

К числу наиболее информативно отражающих основные параметры внутриклеточного метаболизма лимфоцитов можно отнести несколько дегидрогеназ: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (ГЗФДГ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), НАД- и НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ), НАД- и НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДФГДГ), глутатионредуктаза (ГР) [10,12,13,14].

### **Материалы и методы**

Первую группу (23 человека) составили пациенты, получавшие, наряду с противовирусной терапией, еще и цитофлавин (по схеме – 2 таблетки 2 раза в день №10).

Вторую группу (13 человек) составили пациенты, получавшие, наряду с противовирусной терапией, еще и реамберин (по схеме – 400 мл внутривенно капельно в течение 5 дней).

Третью группу (12 человек) составили пациенты, получавшие, наряду с противовирусной терапией, еще и глутоксим (1,0 мл 1% раствора внутримышечно в течение 10 дней).

Группа сравнения (59 человек) получала только противовирусную терапию.

Анализ эффективности предлагаемой терапии проводился с учетом основных принципов рандомизированных исследований. Критериями эффективности служили сроки купирования интоксикационного и катарального синдромов, длительность пребывания в стационаре. Контрольное обследование проводили после прекращения назначения комплексной терапии. Оно включало сбор жалоб, физикальный осмотр, исследование метаболических ферментов. Исследование было простое, открытое, контролируемое.

### **Обсуждение результатов**

Результаты исследования активности ферментов в лимфоцитах больных тяжелой осложненной формой гриппа позволили сделать заключение о том, что снижение

функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток и иммунной системы в целом зависит от особенностей внутриклеточных метаболических процессов.

В связи с этим была предпринята попытка коррекции метаболизма лимфоцитов с применением в комплексном лечении препаратов: «Цитофлавин», «Реамберин», «Глутоксим», которые назначались при поступлении в стационар после постановки диагноза. Побочных эффектов при использовании препаратов не отмечалось.

При назначении метаболических иммунокорректоров больные с тяжелым осложненным течением гриппа были разделены на 3 группы.

Первую группу (23 человека) составили пациенты, получавшие, наряду с противовирусной терапией, еще и цитофлавин (по схеме – 2 таблетки 2 раза в день №10).

Вторую группу (13 человек) составили пациенты, получавшие, наряду с противовирусной терапией, еще и реамберин (по схеме – 400 мл внутривенно капельно в течение 5 дней).

Третью группу (12 человек) составили пациенты, получавшие, наряду с противовирусной терапией, еще и глутоксим (1,0 мл 1% раствора внутримышечно в течение 10 дней).

Группа сравнения (59 человек) получала только противовирусную терапию.

Ни один из показателей активности изученных ферментов у этих больных, определявшихся до включения в их лечение иммунокорректора, достоверно не отличался от соответствующих энзиматических показателей группы больных с тяжелой осложненной формой гриппа. Это позволяет заключить, что по уровню и характеру внутриклеточных реакций лимфоцитов данные группы идентичны, а изучаемые ферментные показатели отражают основные особенности метаболизма в иммунокомпетентных клетках в начальном периоде заболевания.

Контрольное обследование проводили через 5 (2 группа) и 10 дней (1 и 3 группа). Оно включало сбор жалоб, физикальный осмотр, исследование метаболических ферментов.

До назначения метаболической коррекции и противовирусной терапии у всех больных с тяжелой осложненной формой гриппа определялись показатели НАДИЦДГ ( $P < 0,001$ ) и НАДФИЦДГ ( $P < 0,001$ ). При этом первый из ферментов по своему показателю не отличался от контрольного значения практически здоровых обследованных, а показатель второго сохранялся на менее высоком, чем в контроле, уровне ( $P < 0,001$ ).

При назначении противовирусной терапии изменений в активности ферментов в лимфоцитах больных с тяжелым течением гриппа выявлено не было.

Обследование групп больных, которые получали метаболические иммунокорректоры, установило, после их назначения, наличие существенных изменений в активности ферментов

в лимфоцитах. В первую очередь это касалось процессов в ЦТК и ассоциированных с ним реакций, причем почти все изменения ферментов (за исключением ЛДГ) отражали активацию внутриклеточного обмена.

При назначении «Цитофлафина» более высокой становилась активность НАДГДГ (на 93%;  $P < 0,001$ ) и НАДФГДГ (примерно на 81%;  $P < 0,001$ ), причем первый из ферментов превышал уровень контроля в 620, а второй – в 120 раз (для обоих показателей  $P < 0,001$ ). Еще более существенно повышалась активность малатдегидрогеназ – ферментов заключительного этапа ЦТК. Показатель НАДМДГ был выше, чем до лечения, примерно на 146% ( $P < 0,001$ ), а НАДФМДГ – примерно на 241% ( $P < 0,001$ ). Превышение этих показателей над уровнем контрольной группы было в 12,56 и 42,15 раз соответственно ( $P < 0,001$  и  $P < 0,001$ ).

Другим по своему характеру определялось изменение активности ГР: у больных, обследованных после лечения показатель этого фермента уменьшался до  $5,17 \pm 0,21$  (до лечения –  $7,94 \pm 0,40$ ;  $P < 0,001$ ). При этом он оставался достоверно выше, чем в контрольной группе обследованных лиц ( $P < 0,001$ ). Более высокой отмечалась после лечения и активность фермента пентозофосфатного пути Г6ФДГ. Если до проведения метаболической коррекции показатель больных не отличался от контрольного значения, то после нее он определялся в 1,94 раза выше ( $P < 0,001$ ). Повышалась под влиянием метаболической коррекции и активность Г3ФДГ – в 1,61 раза ( $P < 0,01$ ), уровень контроля же в этой группе он превышал в 218 раз ( $P < 0,001$ ). Единственный из всех изученных ферментов – ЛДГ – становился после лечения менее активным, чем до него ( $0,55 \pm 0,05$  и  $1,44 \pm 0,36$  соответственно), однако это его значение не отличалось достоверно ни от предыдущего уровня, ни от контроля.

Таким образом, применение «Цитофлавина» в лечении больных с тяжелой осложненной формой гриппа оказывает значительное влияние на метаболические процессы в лимфоцитах. Активация реакций внутриклеточного обмена, в первую очередь в ЦТК, отражает повышение функциональных возможностей этих иммунокомпетентных клеток за счет повышения продукции АТФ, а также их способностей к синтетическим и пролиферативным реакциям.

При назначении «Реамберина» активность НАДГДГ повышалась на 98% ( $P < 0,001$ ), а активность НАДФГДГ на 160% ( $P < 0,001$ ), причем первый из ферментов превышал уровень контроля в 638, а второй – в 173 раз (для обоих показателей  $P < 0,001$ ). Еще более существенно повышалась активность малатдегидрогеназ – ферментов заключительного этапа ЦТК. Показатель НАДМДГ был выше, чем до лечения, примерно на 199% ( $P < 0,001$ ), а НАДФМДГ – примерно на 273,5% ( $P < 0,001$ ). Превышение этих показателей над уровнем контрольной группы было в 15,3 и 46,2 раз соответственно ( $P < 0,001$  и  $P < 0,001$ ). Другим по

своему характеру определялось изменение активности ГР: у больных, обследованных после лечения показатель этого фермента уменьшился на 72,3% ( $P < 0,001$ ). При этом он оставался достоверно выше, чем в контрольной группе обследованных лиц ( $P < 0,001$ ). Более высокой отмечалась после лечения и активность фермента пентозофосфатного пути Г6ФДГ. Если до проведения метаболической коррекции показатель больных не отличался от контрольного значения, то после нее он определялся в 2,3 раза выше ( $P < 0,001$ ). Повышалась под влиянием метаболической коррекции и активность Г3ФДГ – в 1,7 раза ( $P < 0,01$ ), уровень контроля же в этой группе он превышал в 229 раз ( $P < 0,001$ ). Единственный из всех изученных ферментов – ЛДГ – становился после лечения менее активным, чем до него ( $1,08 \pm 0,06$  и  $1,44 \pm 0,36$  соответственно), однако это его значение не отличалось достоверно ни от предыдущего уровня, ни от контроля.

Таким образом, применение «Реамберина» в лечении больных с тяжелой осложненной формой гриппа оказывает значительное влияние на метаболические процессы в лимфоцитах. Активация реакций внутриклеточного обмена, в первую очередь в ЦТК, отражает повышение функциональных возможностей этих иммунокомпетентных клеток за счет повышения продукции АТФ, а также их способностей к синтетическим и пролиферативным реакциям.

При назначении «Глутоксима» активность НАДГДГ повышалась на 10% ( $P < 0,01$ ), а активность НАДФГДГ на 29,7%; ( $P < 0,05$ ), причем первый из ферментов превышал уровень контроля в 356, а второй – в 86 раз (для обоих показателей  $P < 0,001$ ). Показатель НАДМДГ был выше, чем до лечения, на 97% ( $P < 0,001$ ), а НАДФМДГ – на 116% ( $P < 0,001$ ). Превышение этих показателей над уровнем контрольной группы было в 10 и 26,8 раз соответственно ( $P < 0,001$  и  $P < 0,001$ ). Другим по своему характеру определялось изменение активности ГР: у больных, обследованных после лечения показатель этого фермента уменьшался на 62% ( $P < 0,001$ ). При этом он оставался достоверно выше, чем в контрольной группе обследованных лиц ( $P < 0,001$ ). Более высокой отмечалась после лечения и активность фермента пентозофосфатного пути Г6ФДГ. Если до проведения метаболической коррекции показатель больных не отличался от контрольного значения, то после нее он определялся в 1,8 раза выше ( $P < 0,05$ ). Повышалась под влиянием метаболической коррекции и активность Г3ФДГ – в 1,1 раза ( $P < 0,05$ ), уровень контроля же в этой группе он превышал в 145 раз ( $P < 0,001$ ). Единственный из всех изученных ферментов – ЛДГ – становился после лечения менее активным, чем до него ( $0,88 \pm 0,05$  и  $1,44 \pm 0,36$  соответственно), однако это его значение не отличалось достоверно ни от предыдущего уровня, ни от контроля.

Таким образом, применение «Глутоксима» в лечении больных с тяжелой осложненной формой гриппа оказывает влияние на метаболические процессы в лимфоцитах.

Активация реакций внутриклеточного обмена, в первую очередь в ЦТК, отражает повышение функциональных возможностей этих иммунокомпетентных клеток за счет повышения продукции АТФ, а также их способностей к синтетическим и пролиферативным реакциям.

Эффективность лечения у пациентов, получавших метаболические иммунокорректоры: «Цитофлавин», «Реамберин», «Глутоксим» на фоне противовирусной терапии, оценивали по продолжительности основных клинических синдромов гриппа: периода лихорадки, катарального синдрома, продолжительности интоксикации. Кроме этого был проведен сравнительный анализ таких проявлений гриппа, как головная боль, головокружения, слабости, а также кашля и заложенности носа (Таблица 30). Выше перечисленные клинические проявления были достоверно меньшими по сравнению с пациентами, получавшими только противовирусную терапию ( $p < 0,05$ ). Если до применения метаболических иммунокоркторов больные жаловались на лихорадку до  $37,5-40^{\circ}\text{C}$ , слабость, головную боль, кашель со скудной слизистой мокротой, заложенность носа, то уже на 5-7 день после назначения метаболической иммунокоррекции большинство больных жалоб не предъявляли, самочувствие улучшилось, синдромы интоксикации и катаральные явления были купированы. А вот на 10 день комплексной терапии выше перечисленные жалобы не отмечал ни один больной.

Таким образом, своевременное назначение комбинированной терапии противовирусными препаратами и метаболического иммунокорратора («Цитофлавин», «Реамберин», «Глутоксим») способствует достоверному уменьшению лихорадки, симптомов интоксикации, кашля, заложенности носа, сроки госпитализации уменьшились на 1,4-1,8 дней, по сравнению с больными, которые получали только противовирусную терапию.

**Выводы.** Таким образом, назначение комплексной терапии противовирусных препаратов вместе с метаболическими иммунокорректорами, позволяет уже после лечения получить перестройки структурно-метаболических параметров лимфоцитов больных тяжелой осложненной формой гриппа, которые подтверждаются выраженной активацией внутриклеточных процессов, что связано с повышением их функциональных возможностей.

Кроме этого, назначение комбинированной терапии (противовирусные препараты+метаболический иммунокорректор) отмечалось хорошей клинической переносимостью, безвредностью, а также высокой терапевтической эффективностью – способствовало предупреждению развития бактериальных осложнений, приводило к достоверному сокращению периода лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов.

## Список литературы

1. Агарков, А.А. Глутатионредуктаза и окислительный стресс. Очистка, каталитические свойства и регуляция активности / А.А. Агарков, Т.Н. Попова. – LAP LAMBERT Academic Publishing. – 2010, 176 с.
2. Биохимия / под ред. Е. С. Северина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.
3. Бурместер, Г.Р. Наглядная иммунология / Г.Р. Бурместер, А. Пецутто. – М.: БИНОМ, 2007. – 320 с.
4. Иммунологические аспекты ОРВИ и гриппа / И.В. Сергеева, Н.И. Камзалакова, Е.П. Тихонова, Г.В.Булыгин // Сибирское медицинское обозрение.- 2012.- № 6. – С. 3-9.
5. Патологическая физиология / Под редакцией проф. Н.Н. Зайко, проф. Ю.В. Быця. – МЕДпресс-информ, 2008. – 640 с.
6. Солончук, Ю.Р. Особенности метаболических механизмов иммунного ответа у больных абсцессом легких и атопической бронхиальной астмой / Ю.Р. Солончук, Н.И. Камзалакова, М.М. Петрова // Сибирское медицинское обозрение.- 2009.- № 6. – С. 15-19.
7. Чернов, Н.Н. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов / Н.Н. Чернов, Т.Т. Березов, Е.В. Калинина [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2010. – № 3. – С. 46 - 54.
8. Чеснокова, Н.П. Типовые патологические процессы / Н.П. Чеснокова. – Издательство Саратовского медицинского университета. – 2008, 680 с.
9. Frederic, P. Miller Glucose 6-Phosphate / P. Miller Frederic. – Iphascript publishing. – 2010, 80 p.
10. Glucose-6-phosphate dehydrogenase-dependent hydrogen peroxide production is involved in the regulation of plasma membrane H<sup>+</sup>-ATPase and Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter protein in salt-stressed callus from *Carex moorcroftii* / J. Li, G. Chen, X. Wang, Y. Zhang // *Physiologia Plantarum*. – 2011. – Vol. 141, № 3. – pp. 239–250.
11. Marelli-Berg, F.M. Molecular mechanisms of metabolic reprogramming in proliferating cells: implications for T-cell-mediated immunity / F.M. Marelli-Berg, H. Fu, C. Mauro // *Immunology*. – 2012 Aug; 136(4):363-9.
12. Pearce, E.L. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function / E.L. Pearce, M.C. Poffenberger, C.H. Chang // *Science*. – 2013 Oct 11; 342(6155):1242454.
13. Russell, J. Glutamate dehydrogenase 1 / Jesse Russell, Ronaid Cohn. – Bookvika publishing. – 2013, 107 p.
14. Russell, J. NADH dehydrogenase / Jesse Russell, Ronaid Cohn. – Bookvika publishing. – 2013, 120 p.

**Рецензенты:**

Винник Ю.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Краснодар;

Бакшеева С.С., д.б.н., доцент, заместитель директора ИПДО Красноярского аграрного университета, г. Краснодар.