

# Оценка безопасности и фармакотерапевтической эффективности применения циклоферона при лечении астраханской риккетсиозной лихорадки

Ю. В. ШЕРЫШЕВА, Х. М. ГАЛИМЗЯНОВ, А. Л. КОВАЛЕНКО

Астраханская государственная медицинская академия, Астрахань  
НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

## Evaluation of Safety and Pharmacotherapeutic Efficacy of Cycloferon in Treatment of Astrakhan Rickettsial Fever

YU. V. SHERYSHEVA, KH. M. GALIMZYANOV, A. L. KOVALENKO

Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan  
POLYSAN Co., St. Petersburg

Проанализировано клиничко-патогенетическое влияние индуктора эндогенного интерферона — циклоферона на течение астраханской риккетсиозной лихорадки (АРЛ), её осложнений и исходов. Оптимизирована схема лечения АРЛ при включении в комплексную терапию циклоферона; показана особенность клинического течения и уровень интерферонового статуса больных АРЛ при монотерапии циклофероном, а также при сочетании стандартной терапии и циклоферона. Установлено, что у больных АРЛ средней тяжести совместное использование циклоферона со стандартной терапией быстрее купирует клиническую симптоматику болезни (лихорадку, головную боль, слабость, сыпь, гепатомегалию, артралгии и миалгии, увеличение лимфоузлов, первичный аффект), уменьшает длительность нахождения больных в стационаре по сравнению со стандартной терапией. Показано, что у больных АРЛ средней тяжести до лечения наблюдается снижение сыровоточного  $\alpha$ -интерферона ( $\alpha$ -ИФН) и увеличение  $\gamma$ -ИФН. Включение в схему лечения циклоферона приводит к увеличению содержания  $\alpha$ -ИФН и снижению количества повышенного  $\gamma$ -ИФН. При сочетании стандартной терапией с циклофероном у больных АРЛ средней тяжести происходит изменение иммунного статуса: увеличение содержания относительного количества Т- и В-лимфоцитов и нормализация их абсолютного количества. Отмечена нормализация фагоцитарной активности и коэффициента активных фагоцитов, увеличение фагоцитарного числа, увеличение уровней иммуноглобулинов G, A и M и количества ЦИК. У больных АРЛ средней тяжести стандартная терапия с циклофероном приводит к нормализации не только СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ, но и также АЭ и БЭ в нейтрофилах, а также всего спектра ферментов моноцитов, за исключением НАД-диафоразы. Нежелательные реакции отмечены в 2,5% случаев (9 человек), все они были лёгкой степени и отмены препаратов не потребовали.

*Ключевые слова:* астраханская риккетсиозная лихорадка, индукторы интерферона, циклоферон, доксициклин, нежелательные побочные реакции.

Clinicopathogenetic impact of cycloferon, an endogenous interferon inducer, on the process of Astrakhan rickettsial fever, its complications and outcomes was analysed. The treatment scheme with addition of cycloferon to the complex therapy was optimized. The specificity of the disease clinical process and the level of the interferon status in the patients treated with cycloferon alone or with combination of the standard therapy and cycloferon was shown. It was observed that in the patients with moderate severity of the disease the combined use of the standard therapy and cycloferon was in favour of arresting the disease clinical signs (fever, headache, weakness, eruption, hepatomegaly, arthralgia and myalgia, lymphatic gland inflammation, primary affect) and lowered the hospitalization term vs. the standard therapy alone. In the patients with moderate severity of the disease the levels of the serous interferon- $\alpha$  before the treatment were found lower, while those of interferon- $\gamma$  were higher. The use of cycloferon in the treatment scheme resulted in increase of the interferon- $\alpha$  levels and decrease of the higher levels of interferon- $\gamma$ . The standard therapy in combination with cycloferon in the patients with moderate severity of the disease provided changes in the immune status: increase of the relative content of T- and B-lymphocytes and normalization of their absolute number. Normalization of the phagocytic activity and the coefficient of the active phagocytes, as well as increase of the phagocytic index, the levels of immunoglobulins G, A and M and the number of the circulating immune cells were stated. The standard therapy with addition of cycloferon resulted in normalization of the levels not only of succinic dehydrogenase, lactate dehydrogenase and glucose-6-dehydrogenase but also of alpha-naphthylacetate esterase and alpha-naphthylbutyrate esterase in the neutrophils, as well as of the whole spectrum of the monocyte enzymes, except NAD-diaphorase. The adverse reactions were observed in 2.5% of the cases (9 subjects). All of them were mild and did not require discontinuation of the drugs use.

*Key words:* Astrakhan rickettsial fever, interferon inducers, cycloferon, doxycycline, adverse reactins.

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 414000 г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. Астраханская медицинская академия

## Введение

Клещевые пятнистые лихорадки (КПЛ), такие как лихорадка скалистых гор [1], средиземноморская пятнистая лихорадка, марсельская лихорадка, клещевой риккетсиоз Северной Азии и др., известны давно [2—6]. За последние годы во многих странах мира, в том числе и в России отмечается рост заболеваемости риккетсиозами группы КПЛ, сопровождающийся расширением ареала распространения уже известных нозологических форм. С 1983 года рост заболеваемости, возрос за десятилетие в 20 раз [7, 8]. Описаны природные очаги риккетсиозов, вызванные вновь открытыми возбудителями (таиландская, австралийская, японская, израильская лихорадка), а также Астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ).

Изучение АРЛ начинается с 1970-х годов, когда впервые были зарегистрированы спорадические случаи этого заболевания, сопровождающегося фебрильной температурой и экзантемой. Сначала его рассматривали как вирусную экзантему неустановленной этиологии [9].

Неослабевающий интерес многих исследователей к АРЛ позволил изучить эпидемиологию, клинику, патоморфологические изменения кожи, патогенетическое значение белков острой фазы. Удалось установить закономерности специфической и неспецифической защиты при АРЛ, связь эндокринной регуляции иммунного ответа и значимость генноинженерных препаратов интерферона (ИФН) в устранении нарушений клеточного иммунитета и неспецифической защиты, влиянии на гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) и в предотвращении аутосенсibilизации, установить маркёры предрасположенности и резистентности к АРЛ.

Эпидемиологические исследования установили переносчика риккетсий — клеща *Rhipicephalus pumilio*, определили сезонные особенности заболеваемости и основные эпидемиологические факторы АРЛ [7, 10]. Источниками и резервуарами инфекции при данном заболевании могут быть в первую очередь дикие животные: ежи, зайцы, мышь-белозубка, гребешковая мышь, а от них клещ может попасть на домашних животных — собак, кошек, коров [7, 11—14].

Передача риккетсий при АРЛ осуществляется трансмиссивным механизмом, который реализуется через присасывание клеща *Rh. pumilio* имаго или нимфы. Клещ может попасть на человека с собаки, ежа или другого животного, а также возможно непосредственное нападение на людей с поверхности почвы или растений, либо через аэрозольную взвесь [15—17]. Не исключается передача инфекции через слизистые оболочки глаза при втирании риккетсий [18], а также через повреждённую кожу рук при раздавливании клеща [7, 10, 19].

Лечение больных АРЛ включает в себя комплекс мероприятий: постельный режим, диетическое питание, этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. В качестве этиотропной терапии проводится лечение антибиотиками с противориккетсиозной активностью. К таким препаратам относятся рифампицин, доксициклин и левомицетин (хлорамфеникол).

В клинической практике при лечении АРЛ установлена эффективность генноинженерных препаратов ИФН в комплексе с доксициклином. Экспериментально доказано, что под влиянием  $\gamma$ -ИФН и фактора некроза опухолей (ФНО) внутриклеточно накапливается оксид азота, который оказывает губительное действие на риккетсий [20]. Под влиянием интерферона клетка способна синтезировать фермент, разрушающий, например, РНК вируса, тем самым нарушая синтез белков в гранулярной эндоплазматической сети [21—24].

Однако лечение интерферонами ограничено из-за значительного количества побочных эффектов: гриппоподобного синдрома, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, депрессии, мышечно-суставных и головных болей [3, 25].

Менее агрессивными считают препараты, стимулирующие эндогенную выработку интерферонов. Эффективным низкомолекулярным индуктором интерферона является циклоферон, обладающий способностью вызывать образование  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ИФН в организме, что определяет широкий спектр его биологической активности — противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной. Он быстро проникает в клетки, накапливаясь в ядре и цитоплазме. Хорошо взаимодействует с ДНК клетки, с чем связан механизм его интерферониндуцирующей активности. Циклоферон обладает низкой токсичностью. Отсутствие мутагенного, тератогенного, эмбриотоксического, канцерогенного и других токсических эффектов делает возможным широкое применение препарата.

Цель настоящего исследования — комплексное изучение элементов цитокинового статуса, ферментативной активности фагоцитов крови, цитохимических и иммунологических показателей при комбинированном лечении больных АРЛ, с использованием индукторов эндогенного интерферона, в частности циклоферона, что позволит оптимизировать и повысить эффективность лечения больных АРЛ, занимающей важное место в краевой инфекционной патологии.

## Материал и методы

Обследованы 364 больных, страдающих астраханской риккетсиозной лихорадкой средней степени тяжести, в возрасте от 18 до 75 лет. В 90,5% случаев диагноз верифицирован серологически в РНИФ в титрах 1:20 — 1:640 в парных сыворотках с видоспецифическим корпускулярным антигеном из астраханского штамма риккетсий. У остальных 9,5% пациен-

тов диагноз поставлен на основании клинико-эпидемиологических данных.

Больные рандомизированно были разделены на 3 группы:

- I группу ( $n=118$ ) составили пациенты, получавшие терапию с доксициклином (стандартное лечение) и плацебо;
- II группу ( $n=122$ ) составили больные, получавшие стандартное лечение и индуктор интерферона — циклоферон (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург);
- III группа ( $n=124$ ) больных получала циклоферон в виде монотерапии.

Контрольную группу составили 90 здоровых лиц в возрасте от 19 до 60 лет.

Циклоферон назначали из расчёта 10 мг/кг массы тела по 4 таблетки (600 мг) на 1-, 2-, 4-, 6-, 8-е сутки один раз в день. Курсовая доза 3000 мг.

Доксициклин назначали внутрь в суточной дозе 200 мг в первый день (по 100 мг 2 раза в сутки), далее — по 100 мг в сутки (за 1 приём). Курсовая доза составляла 600 мг, длительность курса — 5 дней.

Работа выполнена на базе Астраханской областной инфекционной клинической больницы при участии Красноярской ЦРБ Астраханской области, Наримановской ЦРБ Астраханской области, Приволжской ЦРБ Астраханской области.

В исследовании выделены 2 базовые точки — до начала исследования и по окончании терапии. Оценке подлежали нижеследующие лабораторные тесты.

**Цитохимические тесты.** В нейтрофилах и моноцитах крови больных АРЛ и здоровых доноров определяли: активность окислительно-восстановительных ферментов по Нарциссову Р. П. (1981): сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6 ФДГ); активность ферментов транспорта электронов кислорода определяли по Нарциссову Р.П. (1981): НАД-диафоразы (НАД) и НАДФ-диафоразы (НАДФ); эстеразную активность определяли по Вагштейну В. М. и Вольфу Ф. Г. (1973): альфанафтил-ацетатэстеразы (АЭ) и альфанафтилбутиратэстеразы (БЭ).

Результаты цитохимических реакций оценивали не только по процентному содержанию положительно реагирующих клеток, но и полуколичественным методом Karlow [1955].

**Иммуноферментный анализ.** Исследование  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН осуществлялось методом ИФА с помощью тест-систем, выпускаемых ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

**Иммунологические тесты.** Количественное определение содержания иммуноглобулинов А, G и М проводили методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [26].

Определение содержания Т-лимфоцитов осуществлялось методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана. Количественное определение В-лимфоцитов проводили методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами мышей. Определение показателей фагоцитоза (ФА, ФЧ, КАФ) и фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов проводили в тесте с латексом.

Клинический анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы; электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости проводили по показаниям.

Математическая обработка цитохимических исследований проводилась на персональном компьютере Pentium в программе Microsoft Excel.

В течение всего времени наблюдения врач-исследователь фиксировал все нежелательные побочные явления, возникающие у пациента во время и после инфузии препарата в течение 12 суток наблюдения. Оценивалась связь и тяжесть неже-

лательных явлений с исследуемым препаратом, а также является ли нежелательное явление серьёзным (в соответствии с нижепредставленными данными).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью прикладной программы для Windows 98 — Microsoft Excell. Определяли среднюю арифметическую ( $M$ ), среднюю ошибку ( $m$ ), достоверность сравниваемых данных между группами оценивали с помощью критерия достоверности Стьюдента ( $t$ ); статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Заболевание проявлялось ознобом и лихорадкой с различной степенью выраженности, чаще в первые дни до 38—39°C. Длительность лихорадки у больных II и III групп не различалась, но была достоверно короче, чем у больных I группы.

Головная боль — наиболее часто встречаемый симптом (у 94,2% пациентов), что свидетельствует о высокой степени интоксикации при АРЛ, наиболее быстро она исчезала у больных II группы.

Слабость отмечали у всех групп больных АРЛ, наиболее быстро этот симптом купировали у больных II и III групп. Бессонницу, отмеченную у 19,5% больных, купировали в течение  $5,37 \pm 0,9$  дней, наиболее длительное нарушение сна наблюдали в I группе. Анорексию отмечали практически у всех больных, независимо от вида терапии. Сыпь (как известно, патогномичный признак АРЛ) выявляли у всех больных на туловище (100%) и на конечностях (верхних — 98,6%, нижних — 100%, ладонях 30,5%, подошвах — 37,4%). Наиболее быстрый ответ наблюдали у больных II группы, более длительно сыпь сохранялась у больных I группы. Длительность гиперемии зева сохранялась при всех схемах лечения. В 36,8% случаев наблюдали тахикардию, а в 37,6% случаев брадикардию, у 70,3% пациентов тоны сердца были приглушены, у 18,7% больных отмечался кашель и сухие хрипы в лёгких. Тошнота выявлена у 10,9%, рвота — у 3% больных АРЛ. У 45,6% больных АРЛ отмечали гепатомегалию, которая уменьшалась в группах больных, принимавших циклоферон. Суставные боли у больных АРЛ отмечали довольно часто — в 84,1% случаев. Продолжительность болей в крупных суставах была короче в II и III группах, по сравнению с получавшими лечение в I группе. Длительность болей в мелких суставах быстрее купировали во II и III группах. Небольшое увеличение лимфоузлов отмечали у 31,9% больных АРЛ, с выраженной положительной динамикой у больных II и III групп.

В таблице представлены данные о сроках нахождения больных в стационаре.

### Сроки стационарного лечения больных АРЛ средней тяжести при разных видах лечения ( $M \pm m$ )

Группы больных	Средний койко-день	$p$
I группа, $n=118$	$10,5 \pm 0,30$	$p_{1-2} < 0,05$
II группа, $n=122$	$7,9 \pm 0,23$	
III группа, $n=124$	$9,5 \pm 0,63$	



Выявлено, что больные II группы достоверно меньше находились в стационаре по сравнению с больными I группы.

При исследовании показателей гомеостаза у больных АРЛ выявлен классический тип иммунограммы — нейтрофильно-лимфоцитарный.

При всех видах лечения происходило увеличение среднесуммарного относительного содержания Т- и В-лимфоцитов в 1,3—1,4 раза и 1,3—1,8 раза соответственно по сравнению с контрольными значениями. Абсолютное количество Т-лимфоцитов также было больше, чем в контроле в 1,4—1,6 раза при всех видах лечения. Аналогично отмечали увеличение среднесуммарного относительного содержания В-лимфоцитов в 1,9—2,2 раза при всех видах лечения. Абсолютное количество В-лимфоцитов в III группе больных не отличалось от этого показателя в контрольной группе. Напряженность иммунитета зависела от сроков болезни и проводимого лечения. Так, на протяжении 1—3 недель лечения наблюдали по сравнению с контролем увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов в 1,2—1,4 раза, при этом абсолютное их количество увеличивалось в 1,3—1,4 раза на 1-й неделе болезни у больных II группы, при остальных видах лечения их содержание не отличалось от контрольной группы. На 2—3-й неделе АРЛ абсолютное количество Т-лимфоцитов увеличивалось по сравнению с контролем в 1,2—1,9 раза. Абсолютное количество В-лимфоцитов на 1-й неделе АРЛ между группами достоверно не различалось. На второй и третьей неделях АРЛ абсолютное количество В-лимфоцитов достигало показателей контрольной группы во всех группах больных.

Среднесуммарный уровень Ig G при всех видах лечения и на протяжении первой, второй и третьей недель болезни превышал контрольные показатели в 1,2—1,4 раза. Среднесуммарный уровень Ig A у больных I и III групп был сопоставим с показателями контрольной группы, а у больных II группы увеличивался в 1,2—1,3 раза. Среднесуммарный уровень Ig M при всех видах лечения не отличался от показателей контрольной группы.

Среднесуммарное содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в I и II группах не отличалось от контрольных показателей. На первой неделе болезни у этих больных происходило снижение содержания ЦИК в 1,6—2,9 раза по сравнению с контролем. Монотерапия циклофероном увеличивала содержание ЦИК в 1,7—1,9 раза по сравнению с показателями больных I и II групп. На второй неделе терапии у этой группы больных АРЛ содержание ЦИК также увеличивалось в 1,5—2,1 раза. Уровень ЦИК у больных I и II групп на второй неделе приближался к показателям контрольной группы.

На третьей неделе АРЛ содержание ЦИК увеличивалось у больных I и III групп в 1,4 и 1,7 раза

и сохранялось на уровне контрольных значений у больных II группы.

Среднесуммарная фагоцитарная активность (ФА) снижена у больных I группы, а у больных II и III групп не отличалась от контрольной группы. Среднесуммарная величина фагоцитарного числа (ФЧ) при всех видах лечения была выше в 1,2—1,3 раза, чем в контрольной группе. Среднесуммарный коэффициент активных фагоцитов (КАФ) у II и III групп был сопоставим, а у больных I группы снижался в 1,5 раза по сравнению с контрольным показателем.

Следовательно, у больных АРЛ средней тяжести уровни показателей иммунного статуса (Т- и В-лимфоциты, ФА, ФЧ, КАФ, Ig A,G,M) зависели от проводимого лечения и сроков болезни. У больных II группы наблюдали увеличение относительного и нормализацию абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, нормализацию фагоцитарной активности и коэффициентов активных фагоцитов, увеличение фагоцитарного числа, увеличение уровня Ig A, увеличение ЦИК.

Анализ содержания сывороточного  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН показал, что у больных АРЛ средней тяжести до начала лечения количество  $\alpha$ -ИФН в 1,5 раза было меньше, а  $\gamma$ -ИФН в 1,6 раза больше, чем в контроле. Уровень  $\alpha$ -ИФН при лечении больных II группы увеличивался в 1,35 раза по сравнению с исходными показателями. Содержание  $\gamma$ -ИФН снижалось в 1,1—1,5 раза. Терапия у больных II группы приводила к нормализации уровня —  $\gamma$ -ИФН и  $\alpha$ -ИФН.

Большое значение для неспецифической защиты организма имеет функциональное состояние лейкоцитов. Нами изучена ферментативная активность макрофагов при АРЛ в зависимости от проводимой терапии. Использовали показатели функциональной активности, суммарную активность отдельных групп ферментов дегидрогеназ, диафораз и эстераз.

Установлено, что в нейтрофилах больных АРЛ средней тяжести наибольшие изменения активности отмечались у дегидрогеназ и эстераз. Терапия больных II группы, в отличие от терапии у больных I группы, позволяла вернуть функциональную суммарную активность дегидрогеназ к нормальным значениям.

Суммарная дегидрогеназная активность моноцитов, сниженная до лечения, после применения стандартной терапии практически не менялась.

Суммарная диафоразная активность нормализовывалась при стандартной терапии. Положительное влияние на неё оказывало и применение комбинации доксициклина с циклофероном. Аналогичный лечебный эффект наблюдался при анализе суммарной эстеразной активности. Так, стандартная терапия позволяла повысить её, но наилучший эффект достигался при применении

дополнительно циклоферона, по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, мы провели качественный анализ показателей суммарной активности вышеперечисленных ферментов в нейтрофилах и моноцитах больных АРЛ при различных схемах лечения. При стандартной терапии доксициклином происходило перераспределение суммарной дегидрогеназной активности в нейтрофилах. Но при других схемах лечения АРЛ по количеству гранул диформаза нейтрофилы относились к группе «а». При использовании в терапии сочетания доксициклина и циклоферона суммарная дегидрогеназная активность была близка к контролю.

В моноцитах наблюдалась сходная динамика суммарной активности дегидрогеназы.

Суммарная диафоразная активность в нейтрофилах у больных АРЛ при поступлении была крайне низка, но характер распределения гранул диформаза соответствовал степени «в». Суммарная диафоразная активность во II группе имела качественные особенности: помимо нейтрофилов степени «а», имелись и нейтрофилы степени «б». Лечение АРЛ только циклофероном также позволяло выявить качественные особенности суммарной диафоразной активности: чуть больше 50% составляли клетки степени «а», больше 30% клетки степени «в». В связи с этим можно сделать вывод о том, что часть нейтрофилов как бы компенсировала недостающие функциональные звенья.

В моноцитах наблюдалась сходная картина диафоразной активности.

В нейтрофилах при поступлении качественная реакция на суммарную эстеразную активность выражалась реакцией высшей степени «в». При стандартной терапии доксициклином были выявлены нейтрофилы не только «в», но и «б» степени. Применение циклоферона в комплексе с доксициклином позволило приблизить суммарную эстеразную активность к контрольным значениям. Использование только циклоферона не дало желаемого лечебного эффекта. Кроме того, появились нейтрофилы группы «в». Наилучший результат получен при лечении циклофероном с доксициклином.

В моноцитах наблюдалась следующая картина: ближе всего к контрольным значениям была активность эстераз при лечении циклофероном с доксициклином.

Таким образом, терапия, проводимая во II группе, позволяла нормализовать активность

все исследованных групп ферментов. Использование только циклоферона не позволяло достигнуть нормализации активности изученных ферментных систем, даже увеличивало активность НАДФ-диафораз.

У больных II группы наблюдали нормализацию всего исследуемого ферментативного спектра моноцитов, кроме НАДФ-диафоразы.

В период проведения исследования нежелательные реакции отмечены в 2,5% случаев (9 человек). Из 246 больных, получавших, таблетированную форму циклоферона, у 5 (2,03%) выявлены нежелательные побочные реакции (НПР), в основном это были аллергические реакции, которые купировались назначением антигистаминных препаратов. В 4 (3,4%) случаях выявлены нежелательные реакции у пациентов, получавших доксициклин: головокружение, снижение аппетита, головная боль, аллергическая реакция. НПР отмечались, преимущественно, на 1–2 сутки приёма препарата, их длительность не превышала в среднем 1,7 дня, отмены препаратов не потребовалось ни в одном случае. Все НПР были лёгкой степени и оценивались в 1–1,5 балла и только у 1 больного в 2 балла. Зарегистрированные аллергические реакции в виде сыпи, вероятнее всего связаны с пищевыми аллергенами.

## Выводы

1. Применение в комплексной терапии АРЛ индуктора интерферонов — циклоферона приводит к уменьшению длительности клинических симптомов: лихорадки, слабости, головной боли, миалгии, артралгии, тахикардии, гипотонии и гепатомегалии, способствует более раннему разрешению сыпи, сокращает сроки пребывания больных в стационаре, по сравнению со стандартной терапией.

2. Включение циклоферона приводит к восстановлению сниженной ферментативной активности фагоцитов (нейтрофилов и моноцитов) у больных АРЛ, что способствует к нормализации активности дегидрогеназ, диафораз, приближает к норме активность эстераз.

3. Восстановление до нормальных значений сниженного содержания  $\alpha$ -ИФН и увеличенного  $\gamma$ -ИФН, увеличение содержания иммуноглобулинов G и A приводит к нормализации гуморального иммунитета (В-лимфоциты).

4. Сочетанное применение циклоферона и стандартной терапии, а также монотерапия циклофероном приводила к нормализации показателей фагоцитоза.

фекций в свете выполнения «Основных направлений развития охраны здоровья населения СССР». Тез докл обл науч-практ конф. Астрахань. 1989; 57–58.

3. Галимзянов Х. М. Астраханская риккетсиозная лихорадка (клиника, диагностика, лечение): Дисс. докт. мед. наук. Астрахань. 1997; 338.

4. Галимзянов Х. М., Малеев В. В., Тарасевич Н. В. Астраханская риккетсиозная лихорадка. Астрахань. 1999; 151.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лобан К. М. Важнейшие риккетсиозы человека. Ленинград. 1980; 375.
2. Андросова С. В., Нежнева В. Н., Рогаткин А. К. и др. К вопросу о расшифровке заболеваний неясной этиологии в Астраханской области. Итоги и перспективы профилактики особо опасных ин-

5. *Альмов А. Я.* Марсельская сыпная лихорадка. Совр мед 1989; 13: 30—33.
6. *Uchiyama T., Zhao L., Yan Y., Uchida T.* Cross-reactivity of *Rickettsia japonica* and *Rickettsia typhi* demonstrated by immunofluorescence and Western immunoblotting. Microbiol Immunol 1995; 39: 12: 951—957.
7. *Ковтунов А. И., Салько В. Н., Седова А. Г. и др.* Сб науч трудов «Вопросы риккетсиологии и вирусологии». Астрахань — Москва, 1996; 13—15.
8. *Покровский В. И.* Заболеваемость инфекционными болезнями в России. Практ врач. 1995; 2: 4—5.
9. *Галимзянов Х. М., Рассказов Н. И., Алтухов С. А., Медведев Н. П.* Сб науч трудов «Вопросы риккетсиологии и вирусологии». Астрахань — Москва, 1996; 27—30.
10. *Гришанова А. П., Суляяц Н. Н., Инкина Т. Е. и др.* Вопр риккетсиол вирусол 1996; 42: 45.
11. *Тарасов В. В.* Экологические подходы к изучению природно-очаговых болезней. Мед паразитол паразитар бол 1990; 3: 73—78
12. *Hackstadt T.* The biology of rickettsiae. Infect Agents Dis 1996; 53: 127—143.
13. *Neumann W. R.* Rickettsial microbiology. Clin Dermatol 1996; 143: 243—244.
14. *Quintal D.* Historical aspects of the rickettsioses. Ibid 1996; 143: 237—242.
15. *Малеев В. В.* Особенности клиники и лечения Астраханской риккетсиозной лихорадки. Эпидемиология. Клиника, диагностика, лечение и профилактика важнейших инфекционных болезней. Мат конф. Тамбов — Астрахань. 1994; 110—111.
16. *Алтухов С. А.* Характеристика кожных проявлений Астраханской лихорадки: автореферат дисс. канд. мед. наук. Астрахань, 1995; 20.
17. *Steine-Martin E. A.* An historical review of toxic and reactive morphologic alteration in granulocytes and monocytes. Amer J Technol 1982; 6: 491—505.
18. *Сажнев С. В., Малеев В. В., Касимова Н. Б. и др.* Сб. научных трудов «Вопросы риккетсиологии и вирусологии». Астрахань — Москва, 1996; 40—42.
19. *Сажнев С. В., Малеев В. В., Касимова Н. Б. и др.* Там же. Астрахань — Москва, 1996; 45—47.
20. *Walker D., Matten W.* Rickettsial vasculitis. Am Heart J 1980; 100: 896—906.
21. *Толоян А. А., Фрейдлин И. С.* Клетки иммунной системы. Санкт-Петербург. 2000; 206.
22. *Фрейдлин И. С.* Иммунная система и её дефекты. СПб.: 1998; 110.
23. *Хейхой Ф. Р. Дж., Кваллино Д.* Гематологическая цитохимия. М.: 1983; 368.
24. Человеческий лейкоцитарный альфа-интерферон. Нил по разработке и развитию препаратов из крови. Будапешт, Венгрия. 1985.
25. *Касимова Н. Б.* Клинико-патогенетические и иммуногенетические аспекты Астраханской риккетсиозной лихорадки: Автореф... докт. дисс. М.: 2004; 44.
26. *Mancini G., Carbonara A., Heremans I.* Immunochemical diantitation of antitation of antigens by single radial immunodiffusion. J Immunochem 1965; 2: 235—254.