

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИ ВЫБОРЕ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ АСТРАХАНСКОЙ РИККЕТСИОЗНОЙ ЛИХОРАДКИ

Шерышева Ю.В.¹, Галимзянов Х.М.¹, Сентюрова Л.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», Астрахань, e-mail:sentlj2012@yandex.ru

В статье рассматриваются результаты многолетнего исследования методов лечения Астраханской риккетсиозной лихорадки. Проводится сравнение стандартной терапии с применением иммуномодуляторов. В медицине известны иммуномодуляторы экзогенного происхождения (человеческий генно-инженерный α^2 -ИФН и гаммаферон), применяемые при лечении заболеваний с пониженным иммунным ответом. Создание медикаментозных форм нового поколения, стимулирующих выработку эндогенного интерферона, таких как циклоферон и амиксин, является более предпочтительным. Это позволило расширить спектр применяемых при лечении Астраханской риккетсиозной лихорадки лекарственных препаратов. При этом были разработаны инъекционные и таблетированные формы. В нашей работе проанализированы результаты влияния таблетированных форм циклоферона и амиксина на купирование таких симптомов заболевания, как длительность лихорадки, головная боль, тошнота, анорексия, тахикардия, склерит, конъюнктивит и гепатомегалия. Результаты лечения сопоставлены со стандартным методом: терапия доксициклином. Также проведено сравнение сочетанной терапии доксициклином с циклофероном; доксициклином с амиксином, а также оценен терапевтический эффект монотерапии циклофероном и амиксином. Кроме того, представлены результаты влияния сочетанного применения при лечении Астраханской риккетсиозной лихорадки стандартной антибактериальной терапии и стимуляторов эндогенного интерферона у больных в возрасте от 20 лет до 80 лет.

Ключевые слова: Астраханская риккетсиозная лихорадка, циклоферон, амиксин.

DIFFERENTIAL-DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE CHOICE OF METHODS OF TREATMENT OF THE ASTRAKHAN RICKETTSIAL FEVER

Sherysheva Y.V.¹, Galimzyanov H.M.¹, Sentyurova L.G.¹

¹Astrakhan State medical University, Astrakhan, e-mail:sentlj2012@yandex.ru

The article deals with the results of a long-term study of the methods of treatment of Astrakhan rickettsial fever. A comparison of standard therapy with immunomodulators is carried out. In medicine known immunomodulators of exogenous origin (human genetically engineered α^2 -IFN and gammation) used in the treatment of diseases with reduced immune response. The creation of new-generation drug forms that stimulate the production of endogenous interferon, such as cycloferon and Amixin, is more preferable. This allowed to expand the range of drugs used in the treatment of Astrakhan rickettsial fever. Moreover, injection and tablet forms were developed. In our work the results of influence of the tablet forms of cycloferon and Amixin on relief of such symptoms of the disease as duration of fever, headache, nausea, anorexia, tachycardia, scleritis, conjunctivitis and hepatomegaly are analyzed. The results of treatment are compared with the standard method: doxycycline therapy. Compared with concomitant therapy with cycloferon doxycycline; doxycycline with amiksina and therapeutic effect of monotherapy cycloferon and amiksina. In addition, the results of the effect of combined use in the treatment of Astrakhan rickettsial fever to the standard antibacterial therapy of endogenous interferon stimulants in patients aged 20 to 80 years.

Keywords: Astrakhan rickettsial fever, cycloferon, amiksin.

В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости Астраханской риккетсиозной лихорадкой (АРЛ) [1, 2].

До сих пор не снята проблема наиболее оптимального этиотропного и патогенетического лечения АРЛ [3, 4]. Для этого в последнее время стали применять иммуномодуляторы. Известно, что медикаментозные средства делятся на иммунокорректоры

прямого действия (введение экзогенного интерферона) и стимуляторы образования эндогенного интерферона. К первой группе можно отнести реаферон, человеческий генно-инженерный α^2 -ИФН и гаммаферон (человеческий). Ко второй группе относят циклоферон и амиксин.

Однако нет ясного представления о клинико-патогенетической значимости индукторов эндогенного интерферона при лечении больных АРЛ [5].

В связи с этим целью исследования явилось изучение клинико-иммунологической эффективности таблетированных форм циклоферона и амиксина при лечении больных АРЛ.

Материал и методы. Исследование проводилось в условиях Астраханской областной инфекционной клинической больницы в период с 2000 по 2017 годы (клиническая база кафедры инфекционных болезней Астраханского государственного медицинского университета). Больные были отобраны методом простой рандомизации. Всего обследованы 236 больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту, полу и применяемому препарату

N/N	Возраст	Циклоферон		Циклоферон + доксициклин		Амиксин		Амиксин + доксициклин		Доксициклин	
		муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
	До 20 лет	4	2	4	4	4	3	2	3	4	2
	До 30 лет	2	2	4	4	4	3	4	4	3	2
	До 40 лет	3	4	3	2	3	7	3	3	5	4
	До 50 лет	2	2	5	1	4	3	5	3	7	3
	До 60 лет	2	4	4	4	5	5	3	4	5	9
	До 70 лет	3	2	3	12	4	4	5	3	4	2
	Старше 70 лет	1	1	2	1	2	1	1	2	1	1
	ВСЕГО	17	17	25	28	26	26	23	22	29	23

Больные обследовались при поступлении в стационар (до лечения) и в динамике в процессе проводимого лечения.

В качестве контроля были обследованы 30 здоровых лиц в возрасте от 19 до 80 лет.

При лечении больных АРЛ использованы варианты лечения: доксициклином (по схеме: 200,0 мг в первый день, затем ежедневно по 100,0 мг до 3-го дня нормальной температуры); амиксином (по 250,0–500,0 мг 1 раз в день за 30 минут до еды на 1-е, 2-е, 4-е,

6-е и 8-е сутки с начала лечения); доксициклином с амиксином в указанных дозах; циклофероном (по схеме: 1-й, 2-й день в сутки 600,0 мг в 3 приема мг за 30 минут до еды, затем 4-й, 6-й, 8-й – по 300,0 мг); и циклофероном в сочетании с доксициклином.

Результаты исследования. В ходе реализации задач по определению влияния применения конкретного препарата или комплекса препаратов нами выявлено, что длительность лихорадки при АРЛ зависит от использованного средства лечения (табл. 2).

Таблица 2

Длительность лихорадки у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (в днях) в зависимости от применяемого препарата

Температура	Доксициклин	Амиксин	Амиксин + доксициклин
40 ⁰ С	6,5 ± 0,35	2,9 ± 0,51*	2,7 ± 0,6*
39 ⁰ С	10,5 ± 0,22	6,8 ± 0,48*	4,5 ± 0,38*
38 ⁰ С	9.1 ± 0,3	5,6 ± 0,43*	4,1 ± 0,35*
37 ⁰ С	10,1 ± 0,2	4,8 ± 0,3*	4,4 ± 0,28*

*P<0,05

Как видно из таблицы 2, при температуре 40⁰С как амиксин, так и комплекс амиксина с доксициклином практически одинаково эффективны (P<0,05) по сравнению с применением только доксициклина. А при температуре 39⁰С преимущество в ее купировании демонстрирует комплекс амиксина с доксициклином. При субфебрильной температуре достоверно эффективны и амиксин, и комплекс амиксина с доксициклином.

При сопоставлении эффективности терапевтического действия при АРЛ доксициклина с циклофероном и комплексом доксициклина и циклоферона выявлено, что это вполне оправдано (табл. 3).

Таблица 3

Длительность лихорадки у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (в днях) в зависимости от применяемого препарата

Температура	Доксициклин	Циклоферон	Циклоферон + доксициклин
40 ⁰ С	6,5 ± 0,35	1,0 ± 0,3*	1,0 ± 0,4*
39 ⁰ С	10,5 ± 0,22	2,37 ± 0,44*	1,66 ± 0,25*
38 ⁰ С	9.1 ± 0,3	1,8 ± 0,2*	1,1 ± 0,22*
37 ⁰ С	10,1 ± 0,2	2,07 ± 0,31*	2,1 ± 0,28*

*P<0,05

Так, циклоферон в таблетированной форме позволяет купировать температуру 40⁰С достоверно быстрее, чем применение амиксина 1,0 ± 0,3 дней и 2,9 ± 0,51 дней соответственно (P<0,05). Такая же тенденция наблюдается и при применении циклоферона с доксициклином.

Лихорадка сопровождается общей слабостью (100%), существенно снижающей качество жизни больного. Длительность слабости в зависимости от применяемого препарата приведена в таблице 4.

Таблица 4

Длительность слабости у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (в днях) в зависимости от применяемого препарата

Препарат	Длительность симптома в днях	
	с 1-го дня заболевания	с 1-го дня лечения
Доксициклин	9,10 ± 0,62	4,91 ± 0,38
Амиксин	11,37 ± 2,6	7,5 ± 2,83*
Амиксин + доксициклин	8,30 ± 1,47	4,23 ± 0,67
Циклоферон	9,93 ± 1,92	3,93 ± 1,1*
Циклоферон + доксициклин	9,65 ± 0,88	4,23 ± 0,51

*P<0,05

Из таблицы видно, что наилучший эффект проявляет циклоферон. Однако сходный лечебный эффект можно получить и при применении амиксина с доксициклином. Наименьшим влиянием на слабость обладает амиксин (P<0,05).

Постоянным симптомом АРЛ является наличие сыпи. Среди обследованных больных средней тяжести сыпь была розеолезно-папулезная с локализацией на ногах и туловище (100%).

Таблица 5

Длительность сыпи у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (в днях) в зависимости от применяемого препарата

Препарат	Длительность симптома в днях	
	с 1-го дня заболевания	с 1-го дня лечения
Доксициклин	9,50 ± 0,91	8,80 ± 0,93
Амиксин	8,25 ± 1,64	7,37 ± 1,83
Амиксин + доксициклин	7,83 ± 1,10	6,07 ± 0,69*

Циклоферон	10,1 ± 1,08	7,5 ± 0,91
Циклоферон + доксициклин	11,2 ± 1,33	7,0 ± 1,21

*P<0,05

Согласно данным таблицы 5 эффективнее всего действует на разрешение сыпи комплекс амиксина с доксициклином (P<0,05).

Из симптомов интоксикации заслуживает внимания головная боль (91,7%). Так, в таблице 6 отражены данные по купированию головной боли при АРЛ.

Таблица 6

Длительность головной боли у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (в днях) в зависимости от применяемого препарата

Препарат	Длительность симптома в днях	
	с 1-го дня заболевания	с 1-го дня лечения
Доксициклин	6,82 ± 1,09	3,10 ± 0,67
Амиксин	7,62 ± 3,20	5,0 ± 2,96
Амиксин + доксициклин	5,38 ± 1,38	2,23 ± 0,64*
Циклоферон	7,5 ± 2,12	2,81 ± 0,81
Циклоферон + доксициклин	7,72 ± 0,65	2,82 ± 0,91

*P<0,05

Из таблицы видно, что все применяемые лекарственные препараты достоверно снижают длительность головной боли. Вместе с тем сравнение терапевтического эффекта позволяет выделить комплекс амиксина с доксициклином (P<0,05).

Миалгия также является следствием интоксикации организма, и для восстановления работоспособности человека необходимо как можно более быстрое ее купирование. Миалгия может затрагивать не только ноги (81,8%), но и руки (71,9%). Полученные данные по эффективности лекарственных форм приведены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7

Длительность миалгии ног у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (в днях) в зависимости от применяемого препарата

Препарат	Длительность симптома в днях	
	с 1-го дня заболевания	с 1-го дня лечения
Доксициклин	7, 10 ± 1,27	3,40 ± 0,71

Амиксин	6,87 ± 1,28	3,14 ± 1,43
Амиксин + доксициклин	6,0 ± 1,58	2,69 ± 0,67*
Циклоферон	8,6 ± 0,66	3,7 ± 0,75
Циклоферон + доксициклин	8,35 ± 0,85	3,54 ± 0,29

*P<0,05

Установлено, что миалгия ног наиболее эффективно купируется комплексом амиксина с доксициклином (P<0,05). Близок по терапевтическом эффекту доксициклин, но P>0,05.

Таблица 8

Длительность миалгии рук у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (в днях) в зависимости от применяемого препарата

Препарат	Длительность симптома в днях	
	с 1-го дня заболевания	с 1-го дня лечения
Доксициклин	6,20 ± 1,48	2,80 ± 0,82
Амиксин	5,87 ± 1,63	2,75 ± 1,53
Амиксин + доксициклин	5,38 ± 1,48	2,15 ± 0,60*
Циклоферон	8,4 ± 1,32	3,5 ± 0,94
Циклоферон + доксициклин	8,33 ± 0,86	3,35 ± 0,33

*P<0,05

При сравнении эффективности лечения миалгии рук при АРЛ предпочтителен комплекс амиксина с доксициклином (P<0,05).

Для АРЛ характерно наличие артралгий, как в крупных, так и в мелких суставах (79,34%). Результаты полученных данных приведены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9

Длительность артралгии крупных суставов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (в днях) в зависимости от применяемого препарата

Препарат	Длительность симптома в днях	
	с 1-го дня заболевания	с 1-го дня лечения
Доксициклин	6,70 ± 1,51	3,30 ± 0,80*
Амиксин	7,0 ± 1,34	3,5 ± 1,41
Амиксин + доксициклин	7,07 ± 1,54	3,69 ± 0,84

Циклоферон	10,3 ± 2,13	4,69 ± 0,81
Циклоферон + доксициклин	9,17 ± 0,98	3,89 ± 0,18

*P<0,05

Как видно в таблице 10, доксициклин предпочтительнее только циклоферона в купировании артралгий, в то время как амиксин, амиксин с доксициклином и циклоферон в комплексе с доксициклином не подтверждают статистически значимого различия.

Таблица 10

Длительность артралгии мелких суставов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (в днях) в зависимости от применяемого препарата

Препарат	Длительность симптома в днях	
	с 1-го дня заболевания	с 1-го дня лечения
Доксициклин	7,40 ± 1,24	3,70 ± 0,66
Амиксин	5,62 ± 1,63	2,5 ± 1,46
Амиксин + доксициклин	5,53 ± 1,65	2,46 ± 0,69*
Циклоферон	10,4 ± 3,12	4,68 ± 1,10
Циклоферон + доксициклин	8,87 ± 0,88	3,94 ± 0,96

*P<0,05

Гепатомегалия у больных АРЛ встречается более чем у половины – 52,07%.

В результате исследования были получены новые данные, отраженные в таблице 11.

Таблица 11

Длительность гепатомегалии у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (в днях) в зависимости от применяемого препарата

Препарат	Длительность симптома в днях	
	с 1-го дня заболевания	с 1-го дня лечения
Доксициклин	4,40 ± 1,67	3,10 ± 0,88
Амиксин	3,5 ± 2,64	2,62 ± 0,98*
Амиксин + доксициклин	5,61 ± 1,37	3,07 ± 0,77*
Циклоферон	10,55 ± 2,83	6,4 ± 1,55
Циклоферон + доксициклин	10,3 ± 1,22	6,08 ± 1,01

*P<0,05

Анализируя полученные данные, можно отметить, что позитивным при гепатомегалии является применение амиксина и комплекса амиксина с доксициклином (P<0,05).

Таким образом, полученные данные дифференциально-диагностического подхода к лечению позволяют предложить наиболее эффективные таблетированные формы препаратов для лечения больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой при среднетяжелом течении.

Список литературы

1. Малеев В.В. Современные представления об Астраханской риккетсиозной лихорадке и ее лечении. / В.В. Малеев, Ю.В. Шерышева, Н.Б. Касимова, Х.М. Галимзянов, Т.Е. Аршба // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 43–49.
2. Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка / И.В. Тарасевич. – М.: Медицина, 2002. – 171 с.
3. Василькова В.В. Дифференциальная диагностика Астраханской риккетсиозной лихорадки / В.В. Василькова, А.Г. Седова, Л.Н. Носкова, Х.М. Галимзянов. – Астрахань, 2009. – 154 с.
4. Овчинникова Н.В. Астраханская риккетсиозная лихорадка у детей как природно-очаговое заболевание / Н.В. Овчинникова, Г.А. Харченко // Детская медицина Северо-Запада. – 2013. – Т.4, № 4. – С. 26–29.
5. Касимова Н.Б. Клинико-патогенетические и иммуногенетические аспекты Астраханской риккетсиозной лихорадки: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.10. – Москва, 2004. – 44 с.