



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

РУКОВОДСТВО ПО ВЕДЕНИЮ СЛУЧАЕВ И ЭПИДНАДЗОРУ ЗА ЛЕЙШМАНИОЗАМИ В ЕВРОПЕЙСКОМ РЕГИОНЕ ВОЗ

Luigi Gradoni
Rogelio López-Vélez
Mourad Mokni





**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро

**РУКОВОДСТВО ПО ВЕДЕНИЮ СЛУЧАЕВ
И ЭПИДНАДЗОРУ ЗА ЛЕЙШМАНИОЗАМИ
В ЕВРОПЕЙСКОМ РЕГИОНЕ ВОЗ**

РЕФЕРАТ

В настоящем руководстве описан рекомендуемый стандартизированный подход к ведению случаев и эпиднадзору за лейшманиозами в странах Европейского региона ВОЗ. Публикация призвана служить практическим пособием для медицинских работников, сталкивающихся с трудной задачей диагностики и лечения различных клинических форм лейшманиоза, а также для специалистов общественного здравоохранения, работающих в сфере эпиднадзора за инфекционными болезнями. Представлены поэтапные алгоритмы принятия решений в процессе постановки клинического и лабораторного диагноза, а также в отношении лечения различных видов лейшманиоза – как эндемических, так и нередко импортируемых в страны Региона. В руководстве приведены стандартные определения случаев и исходов лечения для нужд эпиднадзора. Особое внимание уделяется вопросу о создании систем мониторинга и оценки, включая набор индикаторов, позволяющих точно определять эффективность стратегий борьбы с лейшманиозом. В приложениях дана эпидемиологическая информация, приведены сведения о противолейшманиозных препаратах, а также подробно описаны стандартные операционные процедуры для проведения диагностических и лечебных вмешательств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Leishmaniasis – diagnosis	Leishmaniasis, Cutaneous – prevention and control
Leishmaniasis – epidemiology	Leishmaniasis, Visceral – diagnosis
Leishmaniasis – parasitology	Leishmaniasis, Visceral – epidemiology
Leishmaniasis – prevention and control	Leishmaniasis, Visceral – parasitology
Leishmaniasis, Cutaneous – diagnosis	Leishmaniasis, Visceral – prevention and control
Leishmaniasis, Cutaneous – epidemiology	Europe
Leishmaniasis, Cutaneous – parasitology	

ISBN 978 92 89053 15 0

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:
Publications
Европейское региональное бюро ВОЗ
UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/pubrequest?language=Russian>.

© Всемирная организация здравоохранения, 2018 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций, частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, не обязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Содержание

Выражение благодарности	iv
Коллектив составителей.....	v
Сокращения	vi
1. Введение	1
2. Лейшманиозы в Европейском регионе ВОЗ.....	2
2.1 Эпидемиология и географическое распространение.....	2
2.2 Бремя ВЛ.....	2
2.3 Бремя КЛ.....	6
3. Ведение случаев лейшманиозов в Европейском регионе ВОЗ	7
3.1 Ведение случаев ВЛ.....	7
3.2 Ведение случаев ВЛ у пациентов с ВИЧ-коинфекцией.....	17
3.3 Ведение случаев ВЛ у других особых категорий пациентов.....	24
3.4 Ведение случаев КЛ.....	26
3.5 Ведение случаев КЛ среди специальных категорий пациентов.....	37
3.6 Завозные случаи КЛ и КСЛ.....	38
4. Эпиднадзор	39
4.1. Общее предназначение и компоненты.....	39
4.2 Рекомендуемые определения случая и исходов лечения для нужд эпиднадзора	40
4.3 Стратегии выявления случаев лейшманиоза.....	41
4.4 Стратегии выявления лейшманиоза среди собак – резервуаров возбудителя.....	43
4.5 Рекомендуемые типы эпиднадзора.....	45
5. Мониторинг и оценка мер борьбы с лейшманиозом	48
5.1 Стратегии борьбы с лейшманиозом.....	48
5.2 Индикаторы мониторинга и оценки мер борьбы с лейшманиозом.....	50
Библиография	54
Приложение 1. Информация по странам и ежегодная заболеваемость ВЛ.....	57
Приложение 2. Информация о лекарственных препаратах, применяемых для лечения ВЛ.....	61
Приложение 3. Стандартная операционная процедура традиционной паразитологической диагностики.....	66
Приложение 4. Стандартная операционная процедура для криотерапии и инъекции препарата сурьмы внутрь поражения	68
Приложение 5. Стандартная операционная процедура для термотерапии.....	70
Приложение 6. Системное лечение КЛ с применением препаратов пятивалентной сурьмы	71
Приложение 7. Варианты лекарственной терапии при завозных случаях КЛ и КСЛ.....	74

Выражение благодарности

Всемирная организация здравоохранения выражает признательность всем экспертам, которые внесли вклад в разработку настоящей публикации, приняв участие в Совещании группы экспертов, посвященном заключительной фазе подготовки регионального руководства по эпиднадзору и ведению случаев лейшманиоза, которое состоялось 19–21 сентября 2016 г. в Тиране, Албания.

Европейское региональное бюро ВОЗ также благодарит всех представителей стран и экспертов, которые внесли свой вклад в подготовку руководства, приняв участие в работе регионального совещания по вопросам эпиднадзора и контроля лейшманиоза в Европейском регионе ВОЗ, которое состоялось 10–12 апреля 2017 г. в Софии, Болгария.

Все рисунки и фотографии, приведенные в данном руководстве, используются с любезного разрешения д-ра Luigi Gradoni (Высший институт здравоохранения, Рим), профессора Rogelio López-Vélez (Университетская клиника им. Рамон-и-Кахаля, Мадрид), профессора Mourad Mokni (Больница Ля-Рабта и Университет Эл-Манар, Тунис), а также издательства Oxford University Press от имени Общества инфекционистов Америки.

Коллектив составителей

Авторы

Luigi Gradoni, директор по научным исследованиям, Подразделение трансмиссивных болезней и международного здравоохранения, Высший институт здравоохранения (Istituto Superiore di Sanità), Рим, Италия

Rogelio López-Vélez, адъюнкт-профессор, Национальное референс-подразделение по тропическим болезням, Отделение инфекционных болезней, Университетская клиника им. Рамон-и-Кахаля, Мадрид, Испания

Mourad Mokni, профессор, Медицинский факультет Университета Эль-Манар, и руководитель дерматологического отделения и научно-исследовательского отдела, Больница Ля-Рабта, Тунис

Внешние научные рецензенты

Johannes Blum, Швейцарский институт тропической медицины и общественного здравоохранения и Базельский университет, Базель, Швейцария

Pierre Buffet, Национальный институт переливания крови, Медицинский факультет Парижского университета им. Декарта, Париж, Франция

Charles L. Jaffe, Национальный центр по проблемам лейшманиоза, Центр Кувина по изучению тропических и инфекционных болезней, Еврейский университет – Медицинская школа Хадасса, Иерусалим, Израиль

Nora Kokaia, Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. С. Вирсаладзе, Тбилиси, Грузия

Javier Moreno Nuncio, Отдел лейшманиоза и болезни Шагаса, Сотрудничающий центр ВОЗ по лейшманиозу, Национальный центр микробиологии, Институт здравоохранения им. Карлоса III, Махадаонда, Мадрид, Испания

Представители ВОЗ

Elkhan Gasimov, технический специалист, Малярия и другие трансмиссивные и паразитарные болезни, Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания

José Antonio Ruiz Postigo, Программа по борьбе с лейшманиозом, Департамент забытых тропических болезней, штаб-квартира ВОЗ, Женева, Швейцария

Daniel Argaw Dagne, координатор, Инновационное и интенсифицированное ведение случаев болезней, Департамент забытых тропических болезней, штаб-квартира ВОЗ, Женева, Швейцария

Сокращения

ABC	активное выявление случаев	ABD	амфотерицина В деоксихолат
AMK	азот мочевины крови	ABLС	амфотерицина В липидный комплекс
АРТ	антиретровирусная терапия	LAB	липосомальный амфотерицин В
БДТ	быстрый диагностический тест, экспресс-тест	MA	меглумина антимонат
в/в	внутривенно	N	число (пациентов)
в/м	внутримышечно	Sb⁵⁺	пятивалентная сурьма
ВЛ	висцеральный лейшманиоз	SLA	растворимые антигены лейшмании
ИФА	иммунофлюоресцентный анализ	SSG	натрия стибоглюконат
КЛ	кожный лейшманиоз		
кПЦР	количественная полимеразная цепная реакция		
КСЛ	кожно-слизистый лейшманиоз		
ЛКЛ	локальный кожный лейшманиоз		
МЛ	мукозный лейшманиоз		
НПО	неправительственная организация		
ОАК	общий анализ крови		
ПАОЗ	Панамериканская организация здравоохранения		
ПВС	пассивное выявление случаев		
ПЦР	полимеразная цепная реакция		
СНЯ	серьезное нежелательное явление		
ТИФА (ELISA)	твёрдофазный иммуноферментный анализ		
ЭКГ	электрокардиограмма		

1. Введение

Лейшманиоз – это протозойное заболевание, вызываемое простейшими рода *Leishmania*, которые способны к паразитированию в организмах многочисленных видов млекопитающих, включая человека, и передаются через укус moskitов рода *Flebotomus*. У человека клинические проявления лейшманиоза, возбудителями которого являются около 20 различных видов лейшманий, отличаются значительным разнообразием и могут быть сгруппированы в две основные клинические формы: висцеральный лейшманиоз (ВЛ) – тяжелое заболевание, которое является следствием распространения лейшманий в фагоцитах, главным образом в макрофагах, и которое в большинстве случаев при отсутствии лечения завершается летальным исходом; кожный лейшманиоз (КЛ) – доброкачественное, но часто приводящее к косметическим поражениям состояние, вызываемое размножением лейшманий в фагоцитах кожи и имеющее тенденцию к спонтанному излечению. Одновременное развитие обеих клинических форм у одного и того же пациента встречается редко.

Лейшманиозы эндемичны более чем в 98 странах, где риску подвержены свыше 350 миллионов человек. По имеющимся оценкам, ежегодно в мире возникает 1,3 миллиона новых случаев лейшманиоза (0,3 млн ВЛ и 1 млн КЛ). Как это происходит и с другими забытыми тропическими болезнями, проблема лейшманиоза не получает должного внимания в политике охраны здоровья, и общественная заметность этой проблемы непропорциональна ее бремени. Отсутствуют национальные стратегии борьбы с лейшманиозом; нередко отмечается дефицит точной и достоверной информации о его распространенности и распределении случаев. Несмотря на то что лейшманиоз занимает девятое место по масштабу бремени болезни среди инфекционных заболеваний, эта проблема во многом игнорируется вследствие сложных эпидемиологических и экологических характеристик, отсутствия практических инструментов для ведения случаев и неадекватного уровня имеющихся систем эпиднадзора.

Для надлежащего планирования, осуществления и оценки эффективности мероприятий общественного здравоохранения необходимо проводить систематический сбор и анализ данных, относящихся к случаям лейшманиоза среди населения. Данные эпиднадзора имеют, в частности, важнейшее значение для установления тенденций возникновения случаев болезни во времени (заболеваемость) и в пространстве (распространение) в эндемичных странах; для мониторинга завоза заболевания в неэндемичные страны; для установления границ местной передачи в пределах определенных территорий; для выявления эпидемических кластеров; для мониторинга и оценки усилий, направленных на надлежащее ведение случаев и контроль болезни.

2. Лейшманиозы в Европейском регионе ВОЗ

2.1 Эпидемиология и географическое распространение

Лейшманиоз является заболеванием, которому уделяется недостаточно внимания: случаи плохо регистрируются, и в большинстве стран Европейского региона ВОЗ заболеваемость лейшманиозом недооценивается и недостаточно определена. В целом, по недавним оценкам ВОЗ, заболеваемость лейшманиозом в Регионе составляет менее 2% глобального бремени. Однако региональная эпидемиология лейшманиоза носит сложный характер, поскольку она включает различные формы этой болезни, вызываемые различными видами лейшманий, адаптированных к различным хозяевам и передаваемых различными переносчиками – москитами. Все эти факторы определяют распространенность той или иной нозологической разновидности и то, в какой степени она носит зоонозный или антропонозный характер по своей природе.

Две основные клинические формы лейшманиоза, ВЛ и КЛ, носят эндемичный характер и широко распространены по территории Европейского региона ВОЗ. Остальные, более редкие, варианты включают локализованный лейшманиоз слизистых оболочек и лимфоузлов. Единственный возбудитель аутохтонного ВЛ на территории Региона – это *Leishmania infantum*, основным резервуаром которой являются домашние собаки, а эффективным переносчиком – ряд видов москитов подрода *Phlebotomus (Larroussius)*. Применительно к КЛ, в отличие от ВЛ, имеются три вида возбудителя, эндемичные для Региона. Это *L. tropica*, который считается антропонозным по большей части ареала своего распространения; *L. major* – естественный паразит диких грызунов; *L. infantum*, часто обнаруживаемый в генетически отличных формах от типичного возбудителя ВЛ. Лишь у небольшой доли лиц, зараженных вышеперечисленными видами лейшманий, развивается клинически выраженный ВЛ или КЛ в эндемических условиях. В гораздо большем числе случаев отмечаются позитивные реакции на иммунологические и/или молекулярные тесты без развития клинической симптоматики, и поэтому такие лица не охвачены эпиднадзором и не требуют лечения.

Распространение видов лейшманиоза в Европейском регионе ВОЗ показано в таблице 1.

2.2 Бремя ВЛ

Во всех эндемичных странах Европейского региона ВОЗ отмечается неполнота отчетности о случаях, степень которой колеблется от легкой до умеренно выраженной. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость составляет от 1100 до 1900 случаев. Наиболее пораженными являются такие страны, как Грузия, Испания, Албания, Италия, Турция, Таджикистан и Азербайджан (приложение 1). На многих территориях, где улучшились условия жизни населения, заболеваемость ВЛ снижается. Число случаев ВЛ в сочетании с ВИЧ-инфекцией также снижается в Европе в течение нескольких последних лет благодаря применению антиретровирусной терапии (АРТ). Местные случаи заражения ВЛ полностью отсутствуют в таких странах, как Австрия, Андорра, Беларусь, Бельгия, Венгрия, Германия, Дания, Ирландия, Исландия, Латвия, Литва, Люксембург, Нидерланды, Норвегия, Польша, Республика Молдова, Российская Федерация, Сербия, Словакия, Соединенное Королевство, Финляндия, Чешская Республика, Швейцария, Швеция и Эстония (рис. 1). Случаи,

регистрируемые в этих странах, расцениваются как завозные, то есть возникают среди лиц, совершивших поездки, и мигрантов. Однако, по недавним сообщениям, отмечена местная передача возбудителей ВЛ среди собак в периферийных странах между эндемичными зонами и зонами, свободными от заболевания, таких как Венгрия и Сербия.

Таблица 1. Распространение лейшманиозов в Европейском регионе ВОЗ¹

Страны	Вид лейшманий	Клиническая форма	Доказанный или подозреваемый переносчик рода <i>Phlebotomus</i> ²	Доказанный или подозреваемый животный резервуар
Азербайджан	<i>L. infantum</i>	ВЛ	<i>P. kandelakii</i> , <i>P. transcaucasicus</i>	Собака, лисица (<i>Vulpes vulpes</i>)
	<i>L. major</i>	КЛ	<i>P. papatasi</i>	Большая песчанка (<i>Rhombomys opimus</i>)
	<i>L. tropica</i>	КЛ	<i>P. sergenti</i>	Человек
Албания	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. neglectus</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. tobbi</i>	Собака
Армения	<i>L. infantum</i>	ВЛ	<i>P. kandelakii</i> , <i>P. balcanicus</i>	Собака
Болгария	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. neglectus</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. tobbi</i>	Собака
Босния и Герцеговина	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. neglectus</i> , <i>P. tobbi</i>	Собака
Бывшая югославская Республика Македония	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. neglectus</i> , <i>P. tobbi</i> , <i>P. perfiliewi</i>	Собака
Греция	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. neglectus</i> , <i>P. tobbi</i> , <i>P. perfiliewi</i>	Собака, лисица (<i>Vulpes vulpes</i>)
	<i>L. tropica</i>	КЛ	<i>P. sergenti</i>	Человек
	<i>L. infantum</i>	ВЛ	<i>P. kandelakii</i> , <i>P. balcanicus</i> , <i>P. halepensis</i>	Собака
Грузия	Неизвестно	КЛ	Неизвестно	Неизвестно

¹ Все данные адаптированы из следующей публикации: Борьба с лейшманиозом. Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22–26 марта 2010 года. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 (Серия технических докладов ВОЗ, № 949; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44412/3/WHO_TRS_949_rus.pdf?ua=1, по состоянию на 11 марта 2018 г.).

² Данные по переносчикам были обновлены с использованием карт распространения москитов, составленных в рамках проекта VectorNet Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps_sandflies.aspx, по состоянию на 26 мая 2017 г.).

Страны	Вид лейшманий	Клиническая форма	Доказанный или подозреваемый переносчик рода <i>Phlebotomus</i> ²	Доказанный или подозреваемый животный резервуар
Израиль	<i>L. major</i>	КЛ	<i>P. papatasi</i>	Грызуны видов <i>Psammomys obesus</i> , <i>Meriones crassus</i> , <i>Meriones tristami</i> , <i>Gerbillus dasyurus</i> , <i>Microtus guntheri</i> ³
	<i>L. tropica</i>	КЛ	<i>P. sergenti</i> , <i>P. arabicus</i>	Человек, капский даман (<i>Procavia capensis</i>)
	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. syriacus</i> , <i>P. tobbi</i> , <i>P. perfiliewi</i>	Собака
Испания	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i>	Собака
Италия	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. neglectus</i> , <i>P. ariasi</i>	Собака, лисица (<i>Vulpes vulpes</i>)
Казахстан	<i>L. infantum</i>	ВЛ	<i>P. longiductus</i> , <i>P. smirnovi</i>	Собака
	<i>L. major</i>	КЛ	<i>P. papatasi</i> , <i>P. mongolensis</i>	<i>R. orimus</i>
Кипр	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. tobbi</i>	Собака
	<i>L. donovani</i>	ВЛ, КЛ	Неизвестно	
Кыргызстан	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. longiductus</i>	Собака
Мальта	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. perniciosus</i>	Собака
Монако	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. perniciosus</i>	Собака
Португалия	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i>	Собака, лисица (<i>Vulpes vulpes</i>)
Румыния	<i>L. infantum</i>	ВЛ	<i>P. neglectus</i> , <i>P. perfiliewi</i>	Собака
Словения	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. neglectus</i> , <i>P. perniciosus</i>	Собака
Таджикистан ⁴	<i>L. infantum</i>	ВЛ	<i>P. longiductus</i> , <i>P. turanicus</i> , <i>P. kandelakii</i>	Собака, шакал (<i>Canis aureus</i>)
	Неизвестно	КЛ	Неизвестно	Неизвестно
Туркменистан	<i>L. major</i>	КЛ	<i>P. papatasi</i>	<i>R. orimus</i>
	<i>L. tropica</i>	КЛ	<i>P. sergenti</i>	Человек
	<i>L. infantum</i>	ВЛ	Неизвестно	Собака
Турция	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. tobbi</i> , <i>P. neglectus</i> , <i>P. syriacus</i> , <i>P. alexandri</i>	Собака
	<i>L. tropica</i>	КЛ	<i>P. sergenti</i>	Человек

³ Faiman R, Abbasi I, Jaffe C, Motro Y, Nasereddin A, Schnur LF et al. A newly emerged cutaneous leishmaniasis focus in northern Israel and two new reservoir hosts of *Leishmania major*. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(2):e2058. doi:10.1371/journal.pntd.0002058. Epub 2013 February 21.

⁴ Strelkova MV, Ponirovsky EN, Morozov EN, Zhirenkina EN, Razakov SA, Kovalenko DA et al. A narrative review of visceral leishmaniasis in Armenia, Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, the Crimean Peninsula and Southern Russia. Parasit Vectors. 2015 June 16;8:330. doi:10.1186/s13071-015-0925-z.

Страны	Вид лейшманий	Клиническая форма	Доказанный или подозреваемый переносчик рода <i>Phlebotomus</i> ²	Доказанный или подозреваемый животный резервуар
Турция	<i>L. major</i> ⁵	КЛ	<i>P. papatasi</i>	Неизвестно
Узбекистан	<i>L. infantum</i>	ВЛ	<i>P. longiductus</i>	Собака
	<i>L. major</i>	КЛ	<i>P. papatasi</i>	<i>R. orimus</i>
	<i>L. tropica</i>	КЛ	<i>P. sergenti</i>	Человек
Украина	<i>L. infantum</i>	ВЛ	<i>P. neglectus</i> , <i>P. longiductus</i>	Собака
Франция	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i>	Собака, лисица (<i>Vulpes vulpes</i>)
Хорватия	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. neglectus</i> , <i>P. tobbi</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. perniciosus</i>	Собака
Черногория	<i>L. infantum</i>	ВЛ, КЛ	<i>P. neglectus</i> , <i>P. tobbi</i>	Собака

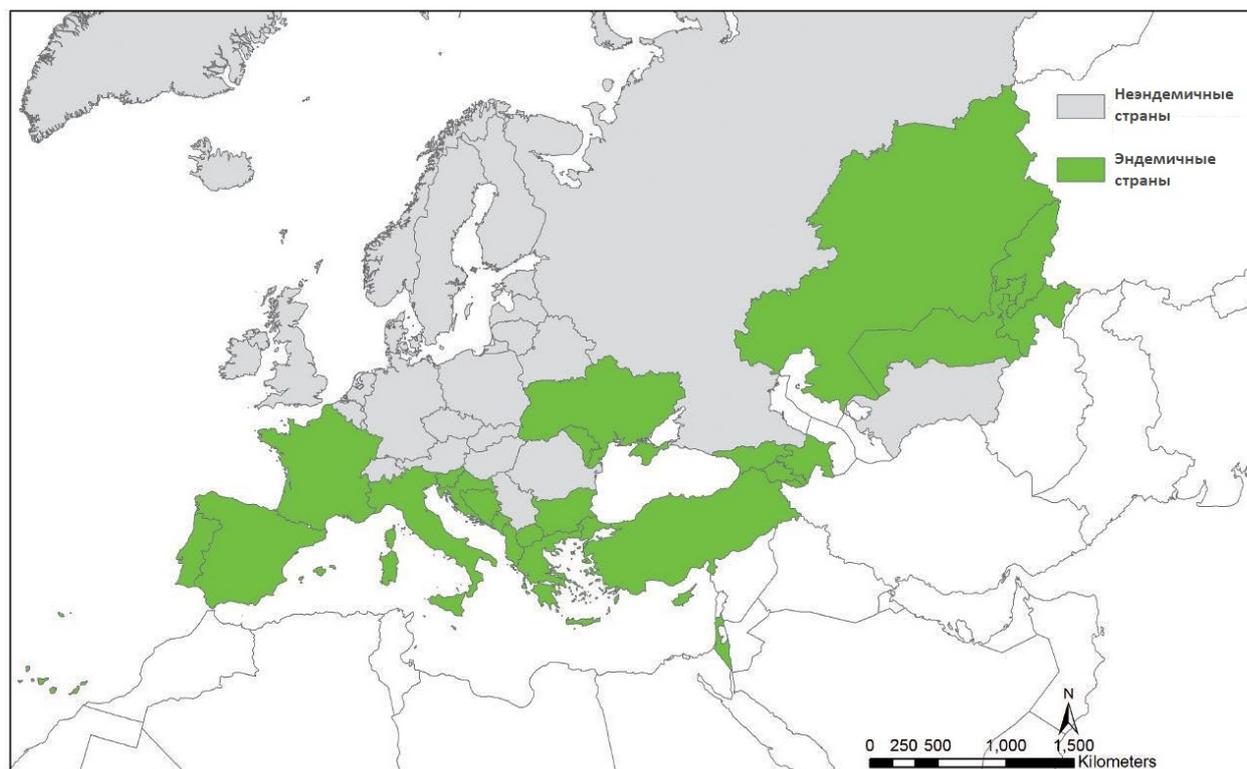


Рисунок 1. Страны Европейского региона ВОЗ, эндемичные по лейшманиозу⁶

⁵ Özbilgin A, Çulha G, Uzun S, Harman M, Topal SG, Okudan F et al. Leishmaniasis in Turkey: first clinical isolation of *Leishmania major* from 18 autochthonous cases of cutaneous leishmaniasis in four geographical regions. Trop Med Int Health. 2016 Jun;21(6):783-91. doi:10.1111/tmi.12698. Epub 2016 April 28.

⁶ Источник данных и составление карты: Европейское региональное бюро ВОЗ (2014 г.). Все права защищены.

2.3 Бремя КЛ

Поскольку КЛ протекает более доброкачественно и редко требует госпитализации, неполная отчетность по этой клинической форме наблюдается чаще, чем в отношении ВЛ. Географическое распространение возбудителей и оценочная частота случаев в пределах Региона носят неравномерный и фрагментированный характер. Степень неполноты в большинстве стран расценивается от умеренной до резко выраженной. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость составляет от 10 000 до 17 000 случаев. Наиболее пораженными являются такие страны, как Турция, Израиль, Таджикистан, Туркменистан и Узбекистан. В число других стран, из которых поступают сообщения о местных случаях КЛ, входят: Азербайджан, Албания, Армения, Болгария, Босния и Герцеговина, бывшая югославская Республика Македония, Греция, Грузия, Испания, Италия, Казахстан, Кипр, Кыргызстан, Мальта, Монако, Португалия, Словения, Франция, Хорватия и Черногория. В южной части Европейского союза и в балканских странах спорадические случаи КЛ вызываются преимущественно такими возбудителями, как *L. infantum*, но при этом случаи *L. tropica* издавна отмечаются в Греции. В недавнее время в качестве возбудителя КЛ в Кипре была выявлена *L. donovani*. В Турции возбудителями являются *L. tropica* в Юго-Восточной Анатолии, *L. tropica* и *L. infantum* в Восточном Средиземноморье и *L. infantum* на побережье Эгейского моря. В Израиле исторически основным возбудителем КЛ являлся *L. major*, однако в недавнее время стали выявляться случаи, вызванные *L. tropica*, с повышенной частотой в центральных и северных регионах страны. В Узбекистане и Туркменистане в настоящее время выявляется только зоонозный КЛ, вызываемый *L. major*. С 1980 г. в этих странах не отмечается случаев антропонозного КЛ, вызванного *L. tropica*.

Наиболее распространенной клинической формой завозного лейшманиоза является локальный кожный лейшманиоз (ЛКЛ), свыше 80% случаев которого возникают среди лиц, возвращающихся из поездок, и среди мигрантов. Имеется ограниченная информация о заболеваемости завозным КЛ в неэндемичных странах и еще меньше сведений о завозе редких форм КЛ в эндемичных странах. Сообщения из Соединенного Королевства, Нидерландов и Италии демонстрируют рост завозного КЛ в течение последних лет.

Реактивации латентных или пролиферативных форм инфекции могут способствовать иммунодефицитные состояния, развившиеся в результате сопутствующих заболеваний, например ВИЧ-инфекции, или проводимого лечения, например трансплантации органов или терапии иммунных расстройств. В этом отношении следует подчеркнуть, что дермотропные генотипы *L. infantum* – обычные возбудители доброкачественного КЛ – у лиц со сниженным иммунитетом могут распространяться, вызывая тяжелый диссеминированный КЛ или ВЛ.

3. Ведение случаев лейшманиозов в Европейском регионе ВОЗ

3.1 Ведение случаев ВЛ

В настоящем разделе описаны подходы к скринингу, диагностике, лечению и последующему наблюдению при ВЛ. Ведение пациентов с коинфекцией ВЛ–ВИЧ представлено в разделе 3.2, других особых категорий пациентов – в разделе 3.3.

Техническая информация по большей части основана на ранее опубликованных докладах ВОЗ⁷, а также на обширном обзоре соответствующей литературы. Везде, где возможно, рекомендации в отношении лечения базируются на результатах рандомизированных клинических испытаний. Тем не менее при формулировании окончательных рекомендаций на основе ранжированных доказательств также принимались во внимание наблюдательные исследования, эмпирические данные и мнения экспертов. Качество доказательств классифицируется по следующим категориям:

высокое	на основе результатов не менее одного рандомизированного клинического испытания;
умеренное	на основе результатов не менее одного хорошо спланированного клинического испытания без рандомизации;
низкое	на основе результатов когортных исследований или исследований «случай – контроль», за продолжительный период; или исходя из крайне наглядных результатов экспериментов без использования контрольной группы;
крайне низкое	на основе экспертных заключений авторитетных органов, клинического опыта, описательных исследований или докладов экспертных комитетов.

3.1.1 Скрининг здорового населения на лейшманиозную инфекцию

В Европе большое число случаев инфекции, вызванной лейшманиями, протекает бессимптомно. При этом некоторые пациенты с субклинической инфекцией являются носителями жизнеспособных паразитов в течение всей жизни и могут демонстрировать реактивацию вплоть до развития полномасштабного ВЛ при возникновении иммунодефицита. Скрининг здорового населения на лейшманиозную инфекцию можно осуществлять с применением следующей методики.

- Кожный тест с лейшманином (тест Монтенегро) позволяет оценить степень контакта с паразитом путем измерения отсроченной иммунной реакции на внутрикожную инъекцию антигенов лейшмании. В диагностике и клиническом ведении случаев ВЛ этот тест не применяется. В настоящее время реагентов, приготовленных с соблюдением надлежащей производственной практики, не имеется, и этот тест заменен

⁷ Борьба с лейшманиозом. Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22–26 марта 2010 года. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 (Серия технических докладов ВОЗ, № 949).

другими серологическими, молекулярными тестами или тестом клеточной стимуляции *ex vivo*.

- Для выявления антител к лейшмании применяются серологические тесты. Они могут быть информативными, несмотря на то что различные методы дают различные результаты.
- Крайне чувствительными тестами являются молекулярные методы, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), которые можно использовать для тестирования проб периферической крови. С помощью ПЦР можно обнаружить присутствие ДНК лейшмании, однако этот тест не дает информации о том, являются ли паразиты жизнеспособными и активно размножающимися.
- Применение теста *ex vivo* с цельной кровью или мононуклеарными клетками из периферической крови, стимулируемые растворимыми антигенами лейшмании (SLA) в сочетании с тестом на высвобождение специфического цитокина, позволяют выявить специфические клеточные реакции против видов лейшмании и обладают потенциалом для замены кожного теста с лейшманином.

3.1.2 Клинические проявления

Инкубационный период обычно составляет от 2 до 6 месяцев, но может длиться вплоть до нескольких лет. Начало развития симптоматики обычно происходит подостро, с медленным прогрессированием таких проявлений, как недомогание, лихорадка, потеря веса и боль в области селезенки, которые продолжаются в течение ряда месяцев. Вместе с тем наблюдаются также случаи острого, быстро прогрессирующего заболевания, особенно среди детей. Пациент часто выглядит бледным по причине анемии. Селезенка увеличена и обычно уплотнена и незначительно болезненна, однако при высокой степени спленомегалии болезненность может быть выражена сильнее. Увеличение печени обычно выражено в меньшей степени (рис. 2). При средиземноморском ВЛ может наблюдаться увеличение лимфоузлов. Во время вспышки лейшманиоза в Мадриде (Испания) в 2009–2012 гг. вплоть до 20% пациентов с ВЛ демонстрировали изолированный лейшманиоз лимфоузлов без системных поражений.

Данные лабораторных исследований при ВЛ включают следующие отклонения: панцитопения (анемия, нейтропения и тромбоцитопения); повышение активности



Рисунок 2. Слева – пациент с ВЛ с выраженной гепатоспленомегалией; справа сверху – игла для биопсии костного мозга; справа внизу – микропрепарат биопсии костного мозга, на котором видны амастиготы лейшмании.

печеночных ферментов и содержания билирубина; поликлональная гипергаммаглобулинемия; незначительное нарушение функции почек. Обнаружение нейтрофилии может свидетельствовать о наличии вторичной бактериальной инфекции.

Развернутые стадии ВЛ характеризуются выраженной кахексией, отеками и асцитом. У пациентов могут возникать спонтанные кровотечения из желудочно-кишечного тракта либо из слизистой оболочки десен или носа. В отдельных случаях могут возникать хроническая диарея или нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте, а также бактериальные суперинфекции.

Прогрессирование ВЛ при отсутствии лечения обычно приводит к летальному исходу. Высокой летальности способствует развитие истощения, тяжелой анемии и сочетанные инфекции, такие как туберкулез и ВИЧ.

3.1.3 Лабораторная диагностика

3.1.3.1 Отбор образцов

Поскольку паразиты размножаются в макрофагах, основными точками для пункционной аспирации или биопсии в целях выявления лейшманий путем микроскопии мазков, окрашенных по Гимзе, получения культуры или применения молекулярных методов являются ткани, богатые макрофагами, такие как селезенка, костный мозг, печень, лимфоузлы или периферическая кровь. Аспирация костного мозга является предпочтительным методом по сравнению с пункцией селезенки по причине риска селезеночного кровотечения или перфорации стенки кишки.

3.1.3.2 Микроскопия окрашенных мазков

Классическим методом диагностики ВЛ является визуальное обнаружение амастигот паразита путем микроскопии. Обычно применяются образцы, взятые из костного мозга или селезенки, при этом суммарная чувствительность методов составляет соответственно 53–86% и 93–99%. Аспират следует использовать для приготовления обычных мазков для микроскопии, окрашенных по методу Гимзы, Райта – Гимзы или гематоксилин-эозином. При использовании микроскопии с масляной иммерсией и увеличением 1000х амастиготы обнаруживаются в виде сферических или овоидных телец размером 2–5 мкм с крупным ядром, плотно окрашенным кинетопластом и клеточной мембраной. Паразиты обнаруживаются внутри интактных макрофагов или внеклеточно, в том случае если мазок спровоцировал разрыв клетки-хозяина. Паразитарную нагрузку можно количественно оценить по шкале от 0 (отсутствие паразитов в 1000 полях зрения микроскопа) до 6+ (свыше 100 паразитов в поле зрения микроскопа) при использовании окуляра 10х и иммерсионного объектива 100х. Средняя плотность обнаружения амастигот ранжируется следующим образом:

- 6+** свыше 100 паразитов в поле зрения;
- 5+** 10–100 паразитов в поле зрения;
- 4+** 1–10 паразитов в поле зрения;
- 3+** 1–10 паразитов в 10 полях зрения;
- 2+** 1–10 паразитов в 100 полях зрения;
- 1+** 1–10 паразитов в 1000 полях зрения;
- 0+** отсутствие паразитов в 1000 полях зрения.

Балльная оценка содержания паразитов по данным микроскопии может использоваться в различных целях и проводиться в любых лабораториях, хотя в более хорошо оснащенных учреждениях используются количественные методы ПЦР (кПЦР) (см. раздел 3.1.3.4). Точное ранжирование повышает чувствительность выявления паразитов, дает объективные параметры для определения скорости реагирования на лечение, позволяет быстро отличить пациентов с медленной реакцией и отсутствием реакции на лечение и дает представление о степени паразитарной нагрузки, что может иметь значение для клинических исследований.

3.1.3.3 Культура лейшманий

Несколько капель лейкоцитарной пленки, взятой из пробы периферической крови, костного мозга или селезеночного пунктата, вводят в пробирки, содержащие надлежащую питательную среду (среда Нови – Макнила – Николля или аналогичная среда на основе кровяного агара). Следует отметить, что питательную среду для выращивания культуры лейшманий необходимо готовить в лаборатории, поскольку их нет в открытой продаже. Культуры следует проверять на наличие промастигот с помощью микроскопии еженедельно вплоть до четырех недель после посева. Чувствительность метода составляет около 60–85%, но зависит от паразитарной нагрузки в пробе. Диагностическая ценность может быть ограниченной, поскольку время, необходимое для роста паразитов, увеличивается при их малом количестве.

3.1.3.4 Молекулярные методы

Выявление ДНК паразита с применением ПЦР в клинических образцах, включая периферическую кровь, отличается значительно более высокой чувствительностью по сравнению с микроскопией или выращиванием культуры. Менее инвазивные образцы, такие как периферическая кровь или слюна, также показывают высокую чувствительность в зависимости от количества циркулирующих паразитов. В Европе техника ПЦР все в большей мере используется для диагностики ВЛ и определения видов лейшманий.

Количественное исследование ДНК паразитов (кПЦР) в периферической крови также может быть полезным для оценки изначальной паразитарной нагрузки и для мониторинга ответа на лечение.

Стандартной техники ПЦР для определения вида лейшманий не существует.

3.1.3.5 Серологические тесты на выявление антител

У пациентов с нормальной системой иммунитета и клиническими признаками ВЛ почти всегда выявляются специфические антитела к лейшманиям. Однако эти антитела могут не обнаруживаться или присутствовать в очень низком титре у лиц с ВЛ в сочетании с ВИЧ/СПИДом или другими тяжелыми иммунодефицитными состояниями.

В хорошо оснащенных лабораториях методами выбора считаются количественные серологические тесты на основе иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) или твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА), которые обладают высокой чувствительностью и специфичностью при использовании у пациентов с нормальной системой иммунитета. Титрование антител представляется полезным как для первоначальной диагностики, поскольку выявление высокого титра антител может не требовать паразитологического подтверждения, так и для последующего наблюдения за пациентом, поскольку успешное

лечение сопровождается постоянным сокращением титра на протяжении длительного периода.

Одним из быстрых диагностических тестов (БДТ) являются иммунохроматографические тестовые полоски с использованием антигена rK39. Этот тест легко осуществим, недорог и может использоваться для ранней диагностики ВЛ на периферическом и центральном уровнях. Чувствительность антигена rK39 варьируется в зависимости от географического региона, но расценивается как достаточно высокая.

3.1.4 Рекомендуемый диагностический протокол

Диагноз ВЛ основан на сочетании анамнестической информации с анализом клинических проявлений и данных лабораторных исследований. Поскольку в настоящее время не имеется единого «золотого стандарта» тестирования для диагностики ВЛ, менее опытным лабораториям рекомендуется использовать множественные диагностические тесты, что повысит вероятность правильного диагноза.

Лабораторные критерии для диагностики ВЛ включают позитивные результаты паразитологического исследования с демонстрацией паразита или его ДНК и выявление повышенных титров циркулирующих специфических антител против лейшманий.

При первом обследовании пациента с подозрением на ВЛ следует тщательно проводить сбор анамнеза и физикальное обследование для исключения других заболеваний. Рекомендуется следующий алгоритм (см. также рис. 3):

- Если пациент с нормальной системой иммунитета удовлетворяет клиническим критериям нового случая ВЛ, следует провести БДТ (rK39). Поскольку БДТ rK39 обладает высокой прогностической ценностью положительного результата в Европе, при получении такого результата вероятность ВЛ крайне высока. Во всех случаях, когда имеется возможность, следует до принятия решения о начале лечения применить подтверждающие паразитологические методы. Если такие методы невозможны и также невозможно направление в референс-центр, следует начать антилейшманиозное лечение.
- Если результаты БДТ rK39 отрицательны, следует, при наличии возможностей, выполнить второй серологический тест (ИФА, ТИФА) или кПЦР с образцом периферической крови. Если второй тест положителен, необходимо для подтверждения диагноза ВЛ провести микроскопию окрашенных мазков из клинических образцов. При наличии подтверждения следует начать лечение. Если результаты БДТ rK39 и второго количественного теста (ИФА, ТИФА, кПЦР) отрицательны, вероятность ВЛ крайне низка (очень высокое прогностическое значение отрицательного результата).
- Если оба теста – и серологический, и паразитологический – отрицательны, то следует пересмотреть возможный диагноз и оценить состояние пациента на предмет наличия других нарушений, которые описаны в следующем разделе (3.1.5).
- При высоком подозрении по клиническим признакам и недостаточной надежности или невозможности проведения диагностических тестов не исключена целесообразность эмпирического лечения.

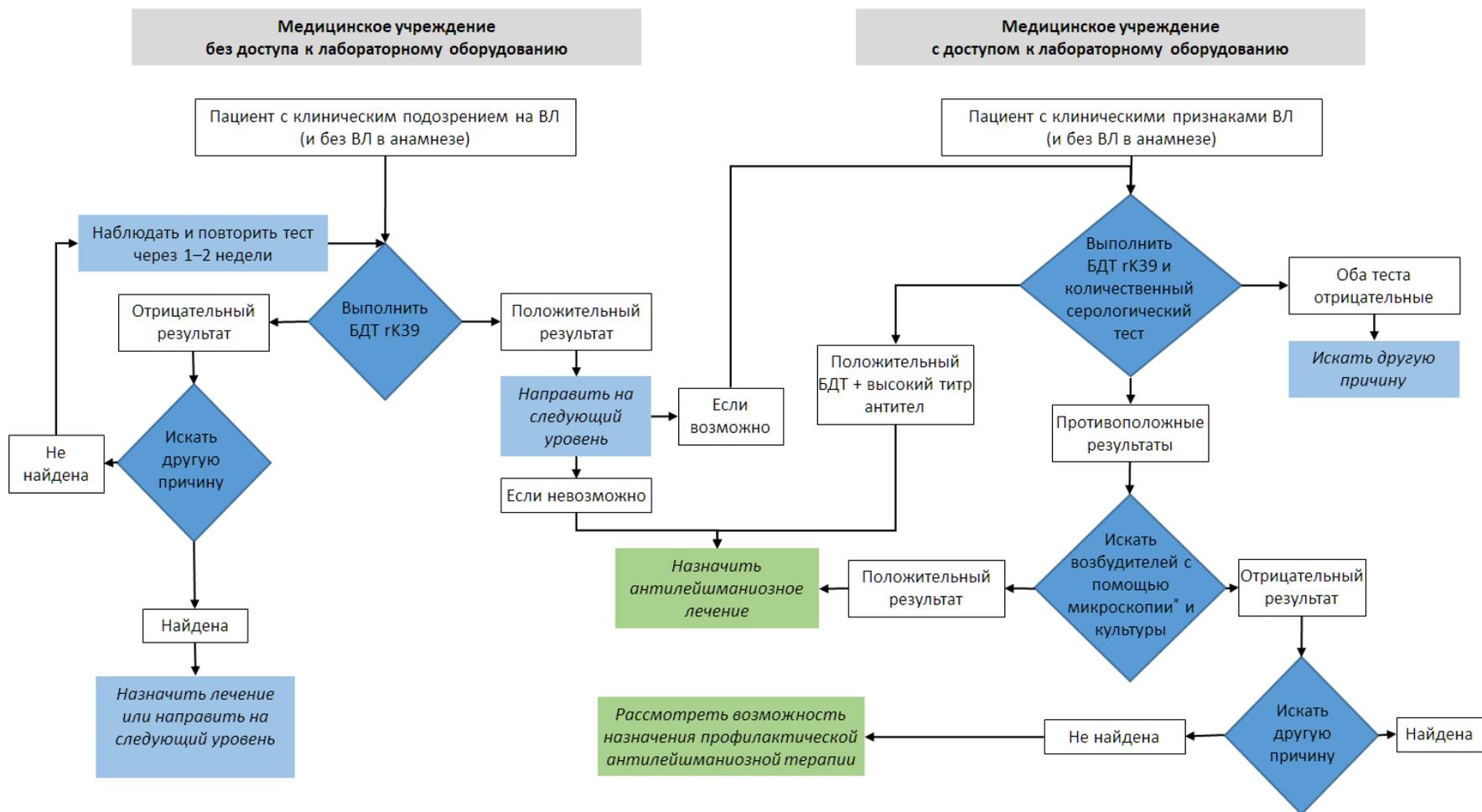


Рисунок 3. Алгоритм диагностики ВЛ

* Наиболее часто берется клинический образец путем пункции костного мозга, однако в особых ситуациях возможна биопсия лимфоузла или других тканей и лейкоконцентрация периферической крови.

3.1.5 Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ВЛ проводится, в частности, со следующими патологическими состояниями: брюшной тиф, малярия, диссеминированный туберкулез, бруцеллез, гистоплазмоз, шистосомоз с поражением печени и селезенки, гиперреактивная малярийная спленомегалия, поражение печени и селезенки при болезни кошачьих царапин, подострый бактериальный эндокардит, лимфома, миелопролиферативные заболевания, гемофагоцитарный синдром, болезнь Кастлемана, цирроз печени с признаками портальной гипертензии. Изолированный лимфатический лейшманиоз может имитировать болезнь кошачьих царапин, лимфому, токсоплазмоз, мононуклеоз или туберкулез с поражением лимфоузлов.

3.1.6 Лечение

С конца 1940-х годов традиционным средством для лечения ВЛ являлись препараты пятивалентной сурьмы (Sb^{5+}). В 1952 г. был введен в практику пентамидин, который использовался главным образом в качестве препарата второй линии, до тех пор пока его применение не было отменено вследствие токсичности. В 1980-х годах был введен в практику ныне традиционный амфотерицин В дезоксихолат (ABD), вслед за которым были предложены липидные рецептуры амфотерицина В, отличающиеся высокой эффективностью и низкой токсичностью. В 2003 г. был разработан милтефозин в качестве перорального препарата для лечения ВЛ и затем, в 2005 г., паромомицин (аминозидин) – дешевый и эффективный парентеральный препарат, который можно легко применять путем внутримышечных (в/м) инъекций.

Применение препаратов сурьмы сопряжено с высокой токсичностью у взрослых и с более высокой летальностью среди пациентов, страдающих от истощения, коинфекции ВИЧ и других сопутствующих заболеваний. Липосомальный амфотерицин В (LAV) обладает гораздо более низкой токсичностью, однако его цена в Европе все еще очень высока, поскольку большинство европейских стран не обладают доступом к предпочтительным ценам, которые предоставляет ВОЗ для эндемичных стран с низким и средним уровнем дохода. Паромомицин для инъекционного применения имеется в продаже в Индии и странах Восточной Африки, однако в странах Европейского региона ВОЗ он не реализуется. Эффективность милтефозина не была достаточно доказана для лечения ВЛ в странах Европы.

Лиц с впервые поставленным диагнозом ВЛ также необходимо обследовать на наличие ВИЧ/СПИДа или других причин клеточного иммунодефицита. Каждый случай ВЛ должен быть подвергнут лечению под руководством медицинских работников. Помимо антилейшманиозного лечения может понадобиться поддержка в плане питания, лечение других инфекционных заболеваний и переливание препаратов крови.

Назначение схемы лечения основано на анализе риска каждого вмешательства в соотношении с его пользой для конкретного пациента. Для выбора оптимального варианта лечения следует принимать во внимание ряд факторов, таких как доступ к лекарственным препаратам и медицинским учреждениям, так чтобы свести к минимуму возможность развития устойчивости паразита и сократить длительность госпитализации.

Детальная информация о препаратах, используемых для лечения ВЛ, приведена в приложении 2. ВОЗ дает следующие рекомендации для лечения ВЛ, вызываемого *L. infantum*, в странах Средиземноморского бассейна, Ближнего Востока и Центральной Азии⁹:

- предпочтительный вариант* LAB: 3–5 мг/кг ежедневно, в/в капельно в течение 3–6 дней до достижения суммарной дозы 18–21 мг/кг;
- альтернативный вариант* препараты пятивалентной сурьмы: 20 мг Sb⁵⁺/кг в день в/м или в/в в течение 28 дней;
- третий вариант* ABD: 0,75–1,0 мг/кг в день, в/в капельно, ежедневно или через день 20–30 доз до достижения суммарной дозы 2–3 г.

3.1.6.1 Современные рекомендации по лечению ВЛ для Европейского региона ВОЗ

Рекомендации по лечению обновлены на основе исчерпывающего обзора ранее изданных и последних публикаций по лечению ВЛ. Резюме фактических данных, включая наиболее релевантные клинические испытания, приведено в таблице 2.

Таблица 2. Резюме фактических данных по лечению ВЛ в Европейском регионе ВОЗ

Лечение	Фактические данные и соответствующие исследования
Препараты пятивалентной сурьмы	<p>Источник: Gradoni L, Soteriadou K, Louzir H, Dakkak A, Toz SO, Jaffe C et al. Drug regimens for visceral leishmaniasis in Mediterranean countries. <i>Trop Med Int Health</i>. 2008;13:1272–6.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Страна: 11 эндемичных средиземноморских стран. • Тип исследования: ретроспективный анализ информации за 2005–2007 гг. в отношении эффективности препаратов пятивалентной сурьмы в условиях 12-месячного последующего наблюдения. • Назначенный курс и показатель излеченности: Греция (N = 20): MA 20 мг Sb⁵⁺/кг/день в течение 20–30 дней. Показатель излеченности: ≥95%. Израиль (N = 12): SSG 20 мг Sb⁵⁺/кг/день в течение 28 дней. Показатель излеченности: > 95%. Марокко (N = 55): MA 20 мг Sb⁵⁺/кг/день в течение 28 дней. Показатель излеченности: > 95%. Палестина (N = 15): SSG 20 мг Sb⁵⁺/кг/день в течение 28 дней. Показатель излеченности: > 95%. Португалия (N не указано): MA 20 мг Sb⁵⁺/кг/день в течение 20–30 дней. Показатель излеченности: > 95%. Испания (N не указано): MA 20 мг Sb⁵⁺/кг/день в течение 28 дней. Показатель излеченности: > 95%. Тунис (N = 52): MA 20 мг Sb⁵⁺/кг/день в течение 21–28 дней. Показатель излеченности: 95%. Турция (N = 36): MA 20 мг Sb⁵⁺/кг/день в течение 30 дней. Показатель излеченности: 95%. <p>Источник: Petrela R, Kuneshka L, Foto E, Zavalani F, Gradoni L. Pediatric visceral leishmaniasis in Albania: a retrospective analysis of 1210 consecutive hospitalized patients (1995–2009). <i>PLoS Negl Trop Dis</i>. 2010;4:e814.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Страна: Албания. • Тип исследования: ретроспективный анализ информации за 1995–2009 гг. по лечению детей (в возрасте от 0 до 14 лет).

⁹ Борьба с лейшманиозом. Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22–26 марта 2010 года. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 (Серия технических докладов ВОЗ, № 949).

Лечение	Фактические данные и соответствующие исследования
	<ul style="list-style-type: none"> • Назначенный курс и показатель излеченности: N = 1210. SSG 20 мг Sb⁵⁺/кг/день в/м в течение 21–28 дней. Показатель излеченности через 6–12 месяцев последующего наблюдения: 99,3%.
LAB	<p>Источник: Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Russo R, Gaeta GB et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multicentre trial. Q J Med. 1994;87:75–81.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Страна: Италия. • Тип исследования: мультицентрическое несравнительное исследование LAB. • Назначенный курс и показатель излеченности: Группа 1 (N = 10): 1–1,38 мг/кг/день в/в в течение 21 дня. Группа 2 (N = 10): 3 мг/кг/день в/в в течение 10 дней. Группа 3 (N = 11 пациентов с иммунодефицитом): 1,38–1,85 мг/кг/день в/в в течение 21 дня. Показатель излеченности через 24 месяца последующего наблюдения: в группах 1 и 2 – 100%, в группе 3 у 8 из 11 пациентов развились рецидивы. <p>Источник: Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Gaeta GB, Pempinello R et al. Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome). Clin Infect Dis. 1996;22:938–43.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Страна: Италия. • Тип исследования: открытое исследование по подбору оптимальной дозы при различных схемах применения LAB. • Назначенный курс и показатель излеченности: Группа 1 (N=13): 4 мг/кг/день в/в в дни 1–5 и 10. Группа 2 (N=42): 3 мг/кг/день в/в в дни 1–5 и 10. Группа 3 (N=32): 3 мг/кг/день в/в в дни 1–4 и 10. Группа 4 (N=1): 3 мг/кг/день в/в в дни 1–3 и 10. Показатель излеченности через 12 месяцев последующего наблюдения: соответственно 100%, 97,6%, 90,6% и 100%. <p>Источник: Syriopoulou V, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Manolaki AG, Sereti E et al. Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2003;36:560–6.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Страна: Греция • Тип исследования: открытое исследование на детях с ретроспективной контрольной группой. • Назначенный курс и показатель излеченности: Группа 1 (N = 41): LAB 10 мг/кг/день в/в в течение 2 дней. Группа 2 (N = 30): LAB 4 мг/кг/день в/в в течение 5 дней. Группа 3 (N = 52): МА 20 мг Sb⁵⁺/кг/день в течение 30 дней. Показатель излеченности через 6 месяцев последующего наблюдения: соответственно 97,6%, 90% и 90,4%.

- LAB
(в/в) 3 мг/кг/день на 7 доз (суммарная доза 21 мг/кг)*
[СИЛЬНАЯ рекомендация, ВЫСОКОЕ качество доказательств]
- Натрия стибоглюконат (SSG) или меглумина антимоноат (МА)
(в/м или в/в) 20 мг Sb⁵⁺/кг/день в течение 28–30 дней
[СИЛЬНАЯ рекомендация, УМЕРЕННОЕ качество доказательств]
- АВД
(в/в) 0,7–1 мг/кг/день, через день, до достижения 15–20 доз
[СИЛЬНАЯ рекомендация, КРАЙНЕ НИЗКОЕ качество доказательств]
- Комбинированная терапия: LAB плюс милтефозин
[СИЛЬНАЯ рекомендация, КРАЙНЕ НИЗКОЕ качество доказательств]

- Милтефозин
(внутри) в течение 28 дней: 150 мг/день для пациентов в возрасте ≥ 12 лет с массой тела ≥ 50 кг
[СЛАБАЯ рекомендация, КРАЙНЕ НИЗКОЕ качество доказательств]
- Паромомицин
(в/м) 15–20 мг (база 11–15 мг)/кг/день в течение 21–28 дней
[СЛАБАЯ рекомендация, КРАЙНЕ НИЗКОЕ качество доказательств]

* Обычная схема: дни 1–5, 14 и 21.

3.1.7 Последующее наблюдение за пациентами, прошедшими лечение в связи с ВЛ, и тест на излеченность

Устойчивость ВЛ к препаратам пятивалентной сурьмы весьма распространена в Бихаре, Индия (свыше 60%), и в Непале вследствие приобретенной устойчивости *L. donovani*. Однако в Европейском регионе ВОЗ клиническая устойчивость к препаратам, используемым для лечения ВЛ, встречается редко. Успех в достижении полного излечения ВЛ зависит не только от применяемого препарата; очень важную роль играют факторы организма хозяина, такие как развитие эффективного клеточного ответа против паразита. Экспериментальным путем была получена устойчивость к ABD *in vitro*. Случаи устойчивости к LAB не были документированы, однако ее развитие можно предполагать в некоторых обстоятельствах, в частности у пациентов с тяжелой формой иммунодефицита с многочисленными рецидивами, получавших лечение одним и тем же препаратом. У некоторых пациентов, не реагирующих на лечение, с использованием генетических маркеров было доказано наличие устойчивости к милтефозину. Неэффективность терапии милтефозином часто отмечается в Непале (вплоть до 20%). В эксперименте были выделены штаммы, устойчивые к паромомицину сульфату, однако клинических случаев устойчивости к лечению зарегистрировано не было.

3.1.7.1 Клиническая излеченность

Достижение клинической излеченности хорошо коррелирует с паразитологическим ответом на лечение. Признаки хорошего клинического ответа следующие: нормализация температуры тела (обычно в течение одной недели); исчезновение субъективных симптомов; уменьшение размеров печени и селезенки (обычно через две недели, однако спленомегалия может сохраняться вплоть до шести месяцев); повышение количества лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов в периферической крови (обычно в течение одного месяца, однако полное излечение от анемии может занять несколько месяцев); улучшение аппетита и увеличение массы тела.

3.1.7.2 Паразитологическая излеченность

Паразитологическая излеченность определяется как отсутствие лейшманий при микроскопии и в культуре пунктатов из селезенки, костного мозга или лимфоузлов. Выявление ДНК паразита в тканях посредством ПЦР является значительно более чувствительным тестом по сравнению с традиционными паразитологическими методами, однако ПЦР может давать ложноположительные результаты при выполнении на слишком ранних стадиях в результате сохранения в организме нежизнеспособного генетического материала лейшманий. Серологические тесты неэффективны для экспресс-оценки, поскольку титры антител хотя и снижаются, но слишком медленно, вплоть до многих месяцев. Полуколичественные

и кПЦР-тесты показывают быстрое освобождение периферической крови от ДНК лейшманий как следствие эффективного лечения ВЛ. Эти тесты не стандартизированы и не получили широкого распространения для клинического использования.

В клинической практике использование паразитологических тестов на излеченность в целом не рекомендуется для пациентов, демонстрирующих своевременное клиническое улучшение. Обычно эти методы применяют только в условиях клинических испытаний. Пациентам проводят клиническое обследование в конце курса лечения, а также по истечении одного и шести месяцев после завершения терапии. Во время последнего визита им следует сообщать, что хотя и редко, но все же могут в последующем возникать рецидивы.

Тест на излеченность иногда выполняют через месяц после приема последней дозы препарата, например при клинических испытаниях новых лекарств, что, возможно, слишком рано, поскольку остаточное количество паразитов может сохраняться в организме тех пациентов, у которых была зафиксирована очень высокая паразитарная нагрузка при установлении диагноза. Это может иметь место у пациентов с ВИЧ/СПИДом, у которых аспирацию/биопсию тканей следует осуществлять по меньшей мере через два-три месяца после завершения лечения.

3.1.7.3 Лечение рецидивов ВЛ

Рецидив – возобновление клинической симптоматики в сочетании с паразитологическим подтверждением – может возникать в период первых 6–12 месяцев после завершения курса лечения, иногда позже. При подозрении на рецидив ВЛ следует рассмотреть и исключить возможность наличия других заболеваний.

Имеется недостаточно данных для формулирования точных рекомендаций в отношении повторного лечения пациентов с рецидивами. Пациенту можно проводить лечение альтернативным препаратом, тем же препаратом в более высоких дозах или в течение более длительного периода, либо с применением комбинации препаратов.

3.2 Ведение случаев ВЛ у пациентов с ВИЧ-коинфекцией

3.2.1 Бремя коинфекции ВЛ–ВИЧ

В настоящее время случаи коинфекции лейшманиоза и ВИЧ зарегистрированы более чем в 35 странах. В ранний период, в начале 1990-х годов, был отмечен резкий рост частоты случаев коинфекции ВЛ–ВИЧ в странах Средиземноморья, что совпало по времени с пиком эпидемии ВИЧ-инфекции. Фактически почти 85% этих первых сообщений поступали из региона Средиземноморья, главным образом из Испании. Число случаев коинфекции достигло пика в 1997 г., а в период с 1998 по 2001 г. заболеваемость стабилизировалась на постоянном уровне. После 2001 г. число случаев коинфекции ВЛ–ВИЧ значительно снизилось благодаря внедрению антиретровирусной терапии (АРТ) в регионе Средиземноморья. В настоящее время имеются и другие географические зоны, в частности Северо-Западная Эфиопия, где отмечаются очень высокие уровни коинфекции ВЛ–ВИЧ.

Инфекционные процессы ВЛ и ВИЧ взаимодействуют друг с другом. ВЛ нарушает иммунологические функции пациентов с ВИЧ и вызывает рост вирусной нагрузки при этой инфекции. ВИЧ-инфекция повышает риск развития клинически выраженного ВЛ: даже в тех

случаях, когда лейшманиозная инфекция находилась в латентном состоянии на протяжении многих лет, она может реактивироваться при развитии иммуносупрессии. В типичных случаях ВЛ диагностируют при падении числа клеток CD4 ниже 200/мм³. Параллельно протекающие инфекции ВЛ и ВИЧ характеризуются значительно более высокими уровнями лекарственной токсичности, низкими уровнями излечиваемости, большей частотой рецидивов и более высокой смертностью в сравнении с пациентами с ВЛ без ВИЧ-инфекции. Внедрение АРТ в Европе привело к улучшению качества жизни пациентов с коинфекцией, сокращению числа рецидивов и смертности и значительно снизило число новых случаев коинфекции. Тем не менее рецидивы ВЛ все еще возникают у пациентов, получающих АРТ, несмотря на рост числа клеток CD4 и исчезновение вирусной нагрузки ВИЧ.

3.2.2 Скрининг ВИЧ-инфицированных пациентов на латентную лейшманиозную инфекцию

Несмотря на то что у ВИЧ-положительных пациентов имеется высокий риск развития клинических форм ВЛ при наличии в организме возбудителя, в той или иной доле случаев сохраняется бессимптомное или субклиническое течение. В этой связи возникает вопрос, насколько полезным является скрининг ВИЧ-инфицированных пациентов на латентную лейшманиозную инфекцию и следует ли назначать профилактическую терапию.

Скрининг лиц с ВИЧ-инфекцией на латентную лейшманиозную инфекцию сопряжен с рядом ограничений, при этом не имеется препарата, который бы отвечал всем требованиям для применения в качестве профилактической терапии. Таким образом, стратегия «скрининг и лечение» не рекомендуется, поскольку не имеется достаточных данных в ее поддержку.

3.2.3 Клинические проявления и диагноз

Клинические проявления у пациентов с коинфекцией ВЛ–ВИЧ соответствуют типичным признакам ВЛ, однако может отсутствовать спленомегалия. С другой стороны, могут обнаруживаться лейшмании в ряде органов, включая желудочно-кишечный тракт и легкие, при наличии или отсутствии клинических проявлений. У пациентов с коинфекцией обычно выявляются поражения кожи или слизистых оболочек. Диффузные и диссеминированные кожные формы характерны для коинфекции *L. infantum*–ВИЧ.

Методы серологической диагностики среди пациентов с коинфекцией малоприменимы вследствие их ограниченной чувствительности. Имеющиеся фактические данные свидетельствуют о том, что серологические тесты не следует использовать для исключения случаев ВЛ среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Поэтому используются классические методы диагностики, такие как посев пунктата из костного мозга / селезенки и микроскопия. Мазки периферической крови или лейкоцитарные пленки и культуральное исследование являются более чувствительными среди таких пациентов, чем при отсутствии иммунодефицита. Молекулярное выявление ДНК паразита в периферической крови или аспиратах костного мозга с применением ПЦР повышает чувствительность и специфичность диагностики в сравнении с традиционными методами.

3.2.4 Лечение

Ведение коинфицированных пациентов носит более сложный характер, чем в отношении пациентов с ВЛ без иммунодефицита. Однако большинство принципов, касающихся лечения

ВЛ, применимо и к пациентам с ВЛ–ВИЧ. Одна из основных трудностей при лечении коинфекции ВЛ–ВИЧ – это разработка эффективной схемы терапии, которая позволила бы не только купировать первый эпизод ВЛ, но и предотвратить рецидив. Проведено несколько клинических испытаний, посвященных оценке эффективности лечения пациентов с ВЛ, коинфицированных ВИЧ, и большинство из них были осуществлены в Европе. Остается много нерешенных вопросов, в том числе относительно предпочитаемого препарата, оптимальной дозы, длительности и поддержания лечения, профилактики и эффективности сочетанной терапии у коинфицированных пациентов.

В ряде клинических исследований в странах Европы у коинфицированных пациентов использовались препараты пентавалентной сурьмы в дозе 20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28–30 дней с положительным ответом на лечение в пределах 33–82% и с частым возникновением рецидивов. В двух клинических испытаниях, проведенных в Испании, в которых сравнивались МА и ABD, а также амфотерицин В в липидный комплекс (ABLС), уровень ответа на лечение для препаратов сурьмы составлял соответственно 65,9% и 37%. Препаратов сурьмы следует избегать в качестве препаратов первой линии для пациентов с коинфекцией ВЛ–ВИЧ, поскольку при этом обнаруживаются более высокие уровни токсичности и смертности, чем у пациентов, не инфицированных ВИЧ.

Несмотря на то что ABD – это один из препаратов первой линии для лечения ВЛ, проведено лишь одно сравнительное исследование среди ВИЧ-инфицированных пациентов, в Испании. В этом исследовании было показано, что при назначении в дозе 0,7 мг/кг/день в течение 28 дней (суммарная доза – 20 мг/кг) ABD давал положительный эффект в отношении первичного излечения и профилактики рецидивов в той же степени, как и препараты сурьмы (показатель излеченности 62,6%).

Суммарная доза 30 мг/кг ABLС проявила несколько более высокую эффективность в сравнении с суммарной дозой 15 мг/кг ABLС и в сравнении с препаратами сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней) среди коинфицированных пациентов в Испании. Однако уровень ответа на лечение не превысил 42%.

Терапевтические схемы, включая применение LAB с достижением суммарной кумулятивной дозы примерно 40 мг/кг (разброс 20–60 мг/кг) использовались с различными уровнями ответа. Поскольку в Европе не проводились проспективные сравнительные клинические испытания, нам приходится полагаться на результаты исследований, проведенных в Индии и в Эфиопии, где возбудителем антропонозного ВЛ является *L. donovani*. В этих эндемических условиях окончательный долгосрочный уровень излеченности выше 80% был достигнут у пациентов, получавших лечение с использованием LAB.

По данным систематического обзора научной информации в отношении терапии коинфекции ВЛ–ВИЧ, препараты амфотерицин В дают лучшие результаты в сравнении с соединениями пентавалентной сурьмы.

Имеется лишь ограниченная информация относительно эффективности лечения пациентов с коинфекцией ВЛ–ВИЧ препаратами второй линии, такими как пентамидин, паромомицин, милтефозин, аллопуринол или флуконазол. В опубликованных работах описаны клинические случаи, где эти препараты использовались преимущественно в сочетании с другими и не в качестве средств первой линии.

Комбинированная терапия может повысить эффективность лечения, а также сократить частоту возникновения лекарственно-устойчивых возбудителей. Однако отсутствуют

опубликованные клинические испытания по оценке эффективности комбинированной терапии для лечения ВЛ–ВИЧ-коинфицированных пациентов в Европейском регионе ВОЗ, и имеющаяся информация основана только на серии сообщений об отдельных случаях.

ВОЗ дает следующие рекомендации по лечению коинфекции ВЛ–ВИЧ для стран Европейского региона ВОЗ¹⁰. В качестве предпочтительного метода лечения пациентов с ВЛ–ВИЧ рекомендуется ЛАВ на основе его профиля безопасности. Лучше всего использовать АВД или любые другие препараты липидного амфотерицина В, однако в регионах, где отсутствует значительная устойчивость к сурьме или где не имеются либо экономически недоступны липидные препараты амфотерицина В, можно применять препараты пентавалентной сурьмы. Липидные препараты рекомендуется вводить внутривенно капельно в дозе 3–5 мг/кг ежедневно или 10 раз в прерывистом режиме (дни 1–5, 10, 17, 24, 31 и 38) до достижения суммарной дозы 40 мг/кг. Имеется лишь ограниченный опыт применения милтефозина. Комбинированные схемы могут повышать эффективность лечения и сокращать токсичность.

Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов рекомендует ЛАВ в качестве препарата выбора для лечения ВЛ у пациентов с иммунодефицитом по следующей схеме: по 4 мг/кг в/в в дни 1–5, 10, 17, 24, 31 и 38 до достижения суммарной дозы 40 мг/кг.

3.2.4.1 Современные рекомендации по лечению коинфекции ВЛ–ВИЧ для стран Европейского региона ВОЗ

Резюме фактических данных, включая наиболее релевантные клинические испытания, приведено в таблице 3.

Таблица 3. Резюме фактических данных по первичному и поддерживающему лечению коинфекции ВЛ–ВИЧ в Европейском регионе ВОЗ

Лечение	Фактические данные и соответствующие исследования
<p>Препараты пентавалентной сурьмы</p>	<p>Источник: Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. AIDS. 1999;13:1063–9.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Страна: Испания. • Тип исследования: мультицентрическое открытое проспективное рандомизированное клиническое испытание. • Назначенный курс и показатель излеченности: Группа 1 (N = 44): МА 20 мг/кг/день парентерально в течение 28 дней. Группа 2 (N = 45): АВД 0,7 мг/кг/день в/в в течение 28 дней. Показатель излеченности по завершении курса: соответственно 65,9% и 62,6%. <p>Источник: Laguna F, Videla S, Jiménez-Mejías ME, Sirera G, Torre-Cisneros J, Ribera E et al. Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study. J Antimicrob Chemother. 2003;52:464–8.</p>

¹⁰ Борьба с лейшманиозом. Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22–26 марта 2010 года. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 (Серия технических докладов ВОЗ, № 949).

Лечение	Фактические данные и соответствующие исследования
	<ul style="list-style-type: none"> • Страна: Испания. • Тип исследования: мультицентрическое открытое слепое центрально-рандомизированное параллельное клиническое испытание. • Назначенный курс и показатель излеченности: Группа 1 (N = 18): ABLC 3 мг/кг/день в/в в течение 5 дней. Группа 2 (N = 20): ABLC 3 мг/кг/день в/в в течение 10 дней. Группа 3 (N = 19): МА 20 мг Sb⁵⁺/кг/день парентерально в течение 28 дней. Показатель излеченности по завершении курса: соответственно 33%, 42% и 37%.
ABD и ABLC	<p>Источник: Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. AIDS. 1999;13:1063–9.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Страна: Испания. • Тип исследования: мультицентрическое открытое проспективное рандомизированное клиническое испытание. • Назначенный курс и показатель излеченности: Группа 1 (N = 44): МА 20 мг/кг/день парентерально в течение 28 дней. Группа 2 (N = 45): АВ 0,7 мг/кг/день в/в в течение 28 дней. Показатель излеченности по завершении курса: соответственно 65,9% и 62,6%. <p>Источник: Laguna F, Videla S, Jiménez-Mejías ME, Sirera G, Torre-Cisneros J, Ribera E et al. Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study. J Antimicrob Chemother. 2003;52:464–8.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Страна: Испания. • Тип исследования: мультицентрическое открытое слепое центрально-рандомизированное параллельное клиническое испытание. • Назначенный курс и показатель излеченности: Группа 1 (N = 18): ABLC 3 мг/кг/день в/в в течение 5 дней. Группа 2 (N = 20): ABLC 3 мг/кг/день в/в в течение 10 дней. Группа 3 (N = 19): МА 20 мг/кг/день в/м или в/в в течение 28 дней. Показатель излеченности по завершении курса: соответственно 33%, 42% и 37%.
Поддерживающая терапия	<p>Источник: Ribera E, Ocaña I, de Otero J, Cortes E, Gasser I, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. Am J Med. 1996;100:496–501.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Страна: Испания. • Тип исследования: открытое ретроспективное нерандомизированное клиническое испытание. • Назначенный курс и показатель излеченности: Группа 1 (N = 20): без лечения. Группа 2 (N = 9): аллопуринол внутрь по 300 мг каждые 8 ч. Группа 3 (N = 17): МА 850 мг Sb⁵⁺ в/м, 1 раз в месяц. Отсутствие рецидивов через 12 месяцев последующего наблюдения: соответственно 9%, 21% и 93%. <p>Источник: López-Vélez R, Videla S, Márquez M, Boix V, Jiménez-Mejías ME, Górgolas M et al. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2004;53:540–3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Страна: Испания. • Тип исследования: мультицентрическое открытое слепое рандомизированное клиническое испытание. • Назначенный курс и показатель излеченности: Группа 1 (N = 8): ABLC 3–5 мг/кг/день в/в каждые 3 недели в течение 12 месяцев. Группа 2 (N = 9): без лечения. Отсутствие рецидивов через 12 месяцев последующего наблюдения: соответственно 50% и 22,2%.

Лечение	Фактические данные и соответствующие исследования
	<p>Источник: Molina I, Falcó V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2007;60:837-42.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Страна: Испания. • Тип исследования: проспективное нерандомизированное неконтролируемое клиническое испытание. • Назначенный курс и показатель излеченности: N = 17: LAB 4 мг/кг/день в/в в течение 5 дней и затем еженедельно в течение 5 последующих недель (всего 10 доз). Отсутствие рецидивов через 12 месяцев последующего наблюдения: 79,1%.

- LAB
(в/в) суммарная доза 40 мг/кг
[СИЛЬНАЯ рекомендация, КРАЙНЕ НИЗКОЕ качество доказательств]
- AVLC
(в/в) суммарная доза 30 мг/кг
[СИЛЬНАЯ рекомендация, УМЕРЕННОЕ качество доказательств]
- AVD
(в/в) 0,7 мг/кг/день в течение 28 дней
[СИЛЬНАЯ рекомендация, УМЕРЕННОЕ качество доказательств]
- Препараты пятивалентной сурьмы: SSG или MA
(в/м или в/в) 20 мг Sb⁵⁺/кг/день (без верхнего предела 850 мг/день) в течение 28 дней
[СЛАБАЯ рекомендация, УМЕРЕННОЕ качество доказательств]
- Милтефозин
(внутри) 150 мг/день в течение 28 дней
[СЛАБАЯ рекомендация, НИЗКОЕ качество доказательств]

3.2.5 Последующее наблюдение за пациентами, прошедшими курс лечения в связи с коинфекцией ВЛ–ВИЧ

Среди подтвержденных факторов риска рецидива ВЛ среди коинфицированных пациентов отмечается число клеток CD4 ниже 100/мм³ при изначальной диагностике ВЛ, неудовлетворительные темпы роста числа клеток CD4 в ответ на АРТ, отсутствие вторичной профилактики и наличие рецидивов в анамнезе.

Рецидивы могут возникать и у пациентов, которым проводилось лечение препаратами LAB и АРТ, так что даже в условиях вторичной профилактической терапии эти меры могут только отчасти защитить пациентов. Таким образом, пациентов необходимо наблюдать до достижения устойчивого восстановления системы иммунитета путем оценки клинических данных, предполагающих возможность рецидивов. При подозрении на рецидив диагноз должен быть подтвержден путем паразитологического исследования, проведения микроскопии, получения культуры из материала костного мозга или лейкоцитарной пленки либо путем демонстрации возросшего содержания ДНК лейшманий посредством кПЦР. Частое измерение паразитарной нагрузки путем кПЦР продемонстрировало свою значительную эффективность в качестве маркера для прогнозирования риска рецидива после лечения эпизода ВЛ. Положительный результат качественной ПЦР сам по себе не является

достаточным доказательством для подтверждения рецидива ВЛ. В этих условиях проведение серологических тестов не приносит пользы.

При выявлении или наличии серьезных подозрений на рецидив ВЛ и исключении других состояний показано назначение лечения.

Для тех пациентов, которым проводилась терапия амфотерицином В, лечение рецидивов можно проводить вновь амфотерицином В или альтернативными препаратами в качестве монотерапии или в комбинациях. Следует помнить, что рецидивы могут возникать даже через ряд лет после успешного лечения ВЛ.

3.2.6 Вторичная профилактика (поддерживающая терапия)

Вторичная профилактика значительно сокращает частоту рецидивов, и ее следует проводить после завершения первоначального курса терапии. Однако не имеется данных ни об оптимальной схеме (препарат, доза и интервал между дозами), ни о сравнительной эффективности различных терапевтических схем.

3.2.6.1 Препараты, применяемые для вторичной профилактики

- АВЛС
3–5 мг/кг/день в/в в течение 3 недель
[СИЛЬНАЯ рекомендация, ВЫСОКОЕ качество доказательств]
- ЛАВ
3–5 мг/кг в/в каждые 3–4 недели
[СИЛЬНАЯ рекомендация, НИЗКОЕ качество доказательств]
- Препараты пентавалентной сурьмы
20 мг/кг/день в/м или в/в, каждые 3–4 недели
[СИЛЬНАЯ рекомендация, УМЕРЕННОЕ качество доказательств]
- Пентамидин
4 мг/кг/день в/м каждые 2–4 недели
[СИЛЬНАЯ рекомендация, НИЗКОЕ качество доказательств]
- Милтефозин (внутри); или итраконазол/флюконазол (внутри) в качестве единственного препарата или в комбинации с аллопуринолом (внутри)
[СЛАБАЯ рекомендация, КРАЙНЕ НИЗКОЕ качество доказательств]

3.2.6.2 Прекращение вторичной профилактики

Показания к прекращению химиотерапии можно рассматривать у коинфицированных пациентов, у которых отсутствуют клинические признаки активной лейшманиозной инфекции и у которых число клеток CD4 на фоне АРТ выше чем $200\text{--}350/\text{мм}^3$ в течение не менее шести месяцев [СИЛЬНАЯ рекомендация, ВЫСОКОЕ качество доказательств].

Недавний опыт использования теста по стимулированию SLA-клеток при наблюдении за пациентами с ВЛ–ВИЧ показал, что это полезный инструмент, который позволяет прекращать вторичную профилактику при наличии у пациентов низкого числа CD4 (ниже $200/\text{мм}^3$) в условиях клинического наблюдения, что сокращает риск токсичности и стоимость лечения.

3.2.7 АРТ

Проведение эффективной АРТ в связи с ВИЧ-инфекцией может повысить иммунитет, снизить вероятность прогрессирования от бессимптомной лейшманиозной инфекции к активной стадии заболевания и сократить частоту рецидивов после лечения.

АРТ следует назначать, как только состояние пациента стабилизируется в такой степени, что он сможет переносить это лечение. Коинфицированные пациенты часто плохо и медленно реагируют на АРТ с сохранением низкого числа Т-лимфоцитов CD4.

Следует использовать стандартные схемы АРТ, несмотря на то что, по данным экспериментов *in vitro*, определенные ингибиторы ВИЧ-1-протеазы могут оказывать прямой подавляющий эффект против лейшманий. Для лечения ВИЧ/СПИДа следует использовать обновленные руководства ВОЗ или национальные рекомендации.

3.3 Ведение случаев ВЛ у других особых категорий пациентов

3.3.1 Пациенты с нарушением системы иммунитета, не связанным с ВИЧ

У лиц с иммуносупрессией, вызванной химическими или биологическими препаратами, или с первичным иммунодефицитом клинические проявления ВЛ часто напоминают типичное течение этого заболевания. Однако у таких пациентов также могут возникать рецидивы и развиваться атипичные или диссеминированные клинические формы. В этих случаях серологические тесты работают гораздо лучше для диагностики ВЛ, чем у ВИЧ-коинфицированных пациентов.

Пациенты с ослабленным иммунитетом обычно лучше реагируют на первоначальное лечение и демонстрируют меньшую частоту рецидивов по сравнению с ВИЧ-коинфицированными пациентами. Во многих случаях наблюдается отсутствие рецидивов без поддерживающей терапии, несмотря на продолжающееся применение иммуносупрессивного препарата.

Препаратом выбора является ЛАВ (суммарная доза 40 мг/кг). Во время лечения ВЛ по мере возможности следует сокращать дозы иммуносупрессивных препаратов.

Вторичная химиопрофилактика не носит обязательного характера, но может быть назначена по усмотрению врача. Пациенты с иммунодефицитом при прохождении лечения в связи с ВЛ должны находиться под наблюдением в течение ряда лет для выявления возможных рецидивов.

Рутинный серологический скрининг доноров органов из территорий, эндемичных по лейшманиозу, обычно не показан, поскольку риск передачи инфекций через органы представляется низким. Аналогичным образом пациентов, в отношении которых решается вопрос о начале иммуносупрессивной терапии и которые проживают в эндемичных районах или совершали поездки в эти местности, обычно не подвергают скринингу на бессимптомный ВЛ.

Несмотря на то что профилактическое лечение ВЛ не показано лицам с иммунодефицитными состояниями, у которых обнаружена бессимптомная лейшманиозная инфекция, следует проводить тщательный мониторинг на предмет прогрессирования до клинического ВЛ.

Для лиц с иммунодефицитом, совершающих поездки в регионы, эндемичные по лейшманиозу, рекомендуется применение защитных средств для профилактики укусов москитов.

3.3.2 Дети

В целом у детей, проходящих лечение в связи с ВЛ, побочные явления наблюдаются реже и менее выражены по сравнению со взрослыми.

- ЛАВ эффективен в лечении детского ВЛ в дозах, используемых для взрослых в Европе, и этот препарат следует рассматривать в качестве предпочтительного.
- Препараты сурьмы традиционно использовались в качестве препарата выбора, однако в настоящее время их следует применять только при отсутствии ЛАВ или при наличии токсичных эффектов этого препарата.
- Милтефозин рассматривается как безопасный и эффективный препарат для лечения ВЛ у детей, однако во избежание безуспешности лечения следует применять более высокие дозы, поскольку показатели экспозиции милтефозина у детей ниже. У детей следует применять оптимальную схему аллометрического дозирования милтефозина. ВОЗ рекомендует применять следующую схему: для детей в возрасте 2–11 лет – 2,5 мг/кг/день; 12 лет и старше, но с массой тела менее 25 кг – 50 мг/день; для того же возраста, но с массой тела 25–50 кг – 100 мг/день; более 50 кг – 150 мг/день, во всех случаях на протяжении 28 дней¹¹.

3.3.3 Беременность

Данных, подтверждающих, что ВЛ чаще возникает во время беременности, не имеется. Однако в литературе описан ряд случаев; ВЛ коррелирует с повышенными уровнями самопроизвольного аборта.

По мнению ВОЗ, наилучшим выбором для системной терапии ВЛ во время беременности и в период лактации является применение ЛАВ.

Что касается других противолейшманиозных препаратов, имеются следующие противопоказания:

- Препараты сурьмы коррелируют со спонтанным абортом, преждевременными родами и печеночной энцефалопатией.
- Парамоицин коррелирует с токсичным воздействием на орган слуха плода и матери.
- Пентамидин противопоказан в первом триместре.
- Милтефозин также противопоказан, поскольку он обладает потенциальным эмбриотоксичным и тератогенным действием. Женщины должны использовать эффективные контрацептивные средства во время лечения и в течение шести месяцев после его завершения.

¹¹ Борьба с лейшманиозом. Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22–26 марта 2010 года. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 (Серия технических докладов ВОЗ, № 949).

3.3.4 Пожилые люди и пациенты с сопутствующими заболеваниями

Качество фактических данных в отношении лечения ВЛ среди пожилых людей и у пациентов с сопутствующими заболеваниями очень низкое. Тем не менее известно, что препараты сурьмы коррелируют с поражением почек, поджелудочной железы и сердца, ведущим к повышению уровня смертности среди пожилых пациентов. Представляется рациональным лечить эту категорию пациентов с применением LAB и с тщательным мониторингом функции почек.

3.4 Ведение случаев КЛ

В настоящем разделе описаны подходы к диагностике, лечению и последующему наблюдению при КЛ. Рекомендации в отношении особых групп населения приведены в разделе 3.5.

3.4.1 Клинические проявления

3.4.1.1 ЛКЛ

Инкубационный период ЛКЛ, как правило, составляет от двух до восьми недель, но в исключительных случаях может продолжаться вплоть до трех лет. Типичные поражения кожи развиваются по трем стадиям.

Папулезная стадия

Первый признак ЛКЛ – это обычно малозаметная зона эритемы в месте укуса москита, которая постепенно превращается в воспалительную папулу (рис. 4).



Рисунок 4. Ранняя папулезная стадия

Узелковая или узелково-язвенная стадия

Через несколько дней или недель папула может прогрессировать до образования безболезненного узелка (рис. 5) или бляшки (рис. 6), поверхность которых покрывается мелкими и тонкими чешуйками белого цвета. Вначале они сухие, но затем становятся влажными и формируют плотную корку (рис. 7), после отпадения которой выявляется язва с мелким углублением. Края язвы окружены возвышенной уплотненной зоной с характерной темной пигментацией. В некоторых случаях могут возникать сателлитные поражения, которые сливаются с первичным элементом (рис. 8).



Рисунок 5. Узелок



Рисунок 6. Бляшка



**Рисунок 7.
Изъязвленный узелок
с формированием
корки**



**Рисунок 8. Сателлитные
папулы**

Клиническая выраженность поражений может варьироваться от мелких папул и неизъязвленных бляшек до крупных язв с хорошо очерченными возвышенными и уплотненными краями. При наличии множественных поражений они чаще имеют одинаковый внешний вид и тенденцию к укрупнению и последующему одновременному заживлению (рис. 9). Реже наблюдаются два или три крупных поражения наряду с несколькими более мелкими. Если число кожных поражений превышает десять, состояние расценивается как диссеминированный КЛ (рис. 10).



Рисунок 9. Многочисленные кожные поражения



Рисунок 10. Диссеминированный КЛ

Рубцевание

В период от нескольких месяцев до более года после появления поражений кожи начинается их заживление с разрастанием центральной грануляционной ткани, которая распространяется по периферии. Возникающий атрофический рубец выглядит как кожное втяжение белого или розового цвета. Он часто является причиной значительного косметического дефекта и последующей стигматизации для пострадавших пациентов, особенно когда рубец находится на лице (рис. 11).

Характеристики кожных поражений зависят от вида лейшманий.

ЛКЛ, вызываемый *L. tropica*

Эта форма кожного лейшманиоза, ранее известная под названием «городской антропонозный КЛ», часто проявляется в форме безболезненной сухой кожной язвы с толстой коркой (рис. 12). Заживление обычно наступает спонтанно в течение примерно одного года, иногда дольше, и часто приводит к возникновению обезображивающего рубца. Инкубационный период, как правило, длится от двух до восьми месяцев.



Рисунок 12. Поражение, вызванное *L. tropica*

ЛКЛ, вызываемый *L. major*

Ранее известная как сельский зоонозный КЛ, эта форма часто возникает в виде резко воспаленных и изъязвленных участков кожи (рис. 13), которые обычно заживают спонтанно в течение двух–восьми месяцев. При множественных укусах москитов в естественных биотопах или у не иммунных к лейшманиозу пациентов могут



Рисунок 13. Поражение, вызванное *L. major*



Рисунок 11. Атрофический рубец

появляться многочисленные поражения с последующим развитием обезображивающих рубцов. Инкубационный период обычно длится менее четырех месяцев.

ЛКЛ, вызываемый *L. infantum*

Эта форма чаще проявляется в виде единичного узелкового поражения на лице, хотя в ряде случаев затрагиваются другие участки кожного покрова и возможны множественные поражения. Корка на каждом поражении развивается в слабой степени, и обычно изъязвления не наступает. За исключением уплотнения и изменения цвета, поверхностный слой кожного поражения выглядит почти нормально (рис. 14). Описан клинический полиморфизм, включая язвенные поражения, бляшки и др.



Рисунок 14. Поражение, вызванное *L. infantum*

3.4.1.2 Атипичные формы КЛ

КЛ в сочетании с узелковым лимфангитом

Эта форма КЛ на территории Европейского региона ВОЗ наблюдается редко. Возникающие подкожные узелки обычно слабо выражены, безболезненны и расположены поблизости от первичных поражений кожи. Они могут быть многочисленными и тогда нередко формируют линейные конфигурации (рис. 15).

Рецидивирующий лейшманиоз

Также известен как люпоидный, или туберкулоидный, лейшманиоз. Он почти исключительно связан с инфекцией *L. tropica*. Характерные папулезные поражения могут появляться через месяцы и годы после клинического излечения в области или вокруг рубца, оставшегося на месте заживленного поражения. Рецидивирующий лейшманиоз может длиться в течение многих лет (рис. 16).

Диффузный КЛ

В странах Старого Света данная клиническая форма встречается только как редкий результат инфекции, вызванной *L. aethiopica* в Эфиопии и Кении. Эта форма в странах Европейского региона ВОЗ не встречается. Возникают безболезненные узелки, которые медленно прогрессируют и в конечном счете поражают почти всю поверхность кожи (рис. 17). В кожных поражениях содержится большое число паразитов, поражения на лице и ушах приводят к образованию характерного «львиного лица», имитируя лепроматозную форму лепры.



Рисунок 15. Узелковый лимфангит



Рисунок 16. Рецидивирующий лейшманиоз



Рисунок 17. Диффузный КЛ

3.4.1.3 Кожно-слизистый лейшманиоз (КСЛ)

Эта клиническая форма лейшманиоза покровных тканей обозначает состояние, при котором после появления первичного язвенного поражения кожи паразиты распространяются в направлении слизистой оболочки носа, ротовой полости и глотки. КСЛ не является эндемичным в Европейском регионе ВОЗ, и его не следует путать с мукозным лейшманиозом (МЛ), который описан в последующем разделе. КСЛ чаще наблюдается в Боливии, Бразилии и Перу и гораздо реже встречается в других странах Латинской Америки. Поражения слизистой оболочки могут возникать параллельно с первичными язвенными поражениями кожи, но чаще становятся заметными лишь через несколько месяцев или даже много лет после заживления первоначальных кожных поражений. Слизистая оболочка вовлекается в процесс у 1–5% лиц, инфицированных неотропическими видами *L. braziliensis*.

В соответствии с недавно полученными данными риск развития КСЛ выше в следующих случаях: (i) при инфекции, вызванной *L. braziliensis* или *L. panamensis* (реже при инфекции *L. guyanensis*); (ii) если заражение произошло в Боливии; (iii) при множественных (свыше четырех) и крупных (больше 4–6 см²) поражениях; (iv) при длительности процесса свыше четырех месяцев; (v) если поражения локализуются на теле выше пояса; (vi) если заболевание протекает на фоне приобретенной иммуносупрессии; (vii) при неправильном лечении.

В первую очередь вовлекается слизистая оболочка носовой полости. Вначале пациенты могут жаловаться на сухость в носу, затруднение носового дыхания и периодическое носовое кровотечение, поскольку первые нарушения вызываются эритемой и отеком пораженной слизистой оболочки носа. Это состояние прогрессирует в изъязвление носовой перегородки, которая покрывается слизисто-гнойным экссудатом. В тяжелых случаях часто развивается обезображивающая деструкция носовой перегородки (рис. 18), нёба, губ, глотки и гортани. Эти поражения носят хронический и прогрессирующий характер, и летальный исход может наступить в результате аспирации или общего истощения. В настоящее время нет методов, позволяющих прогнозировать вероятность вовлеченности слизистых оболочек у пациентов с первичной язвой вследствие КЛ. Однако факторы риска развития КСЛ – это мужской пол и пожилой возраст пациента,



Рисунок 18. КСЛ

тяжелая недостаточность питания и продолжительность заболевания свыше четырех месяцев. Растет число случаев завозного КСЛ в Европейском регионе ВОЗ, хотя отчетность по ним неполна и эти случаи неудовлетворительно документированы.

3.4.1.4 МЛ

МЛ – это состояние, при котором локальные лейшманиозные поражения возникают на слизистой оболочке рта, глотки или гортани без первичных поражений кожи. МЛ может возникать у лиц с нормальным иммунитетом, а также у пациентов, которые подвергаются местной или системной иммуносупрессивной терапии, или в результате вторичного распространения ВЛ у пациентов с ВИЧ/СПИДом. Обычным возбудителем является *L. infantum*, хотя *L. major* и *L. tropica* также могут вызывать МЛ у пожилых лиц и пациентов с ослабленным иммунитетом.

3.4.2 Лабораторная диагностика

В некоторых высокоэндемичных районах предварительный диагноз КЛ часто ставится на основе клинических проявлений, при этом точность клинического диагноза оценивается на уровне до 93%. Диагностические трудности возникают тогда, когда лейшманиозные поражения предстают перед глазами врача в низкоэндемичных или неэндемичных зонах, например у лиц, совершивших поездки; когда клиническая картина искажена или при возникновении атипичных вариантов. Серологические методы имеют ограниченное использование ввиду их низкой чувствительности и вариабельной специфичности, поэтому они не рекомендуются для лабораторной диагностики КЛ.

При наличии надлежащим образом оснащенных медицинских учреждений рекомендуется паразитологическая диагностика. Важно отметить, что нет ни единого диагностического теста, который был бы оптимальным во всех клинических ситуациях, поэтому рекомендуется проводить по возможности более одного паразитологического теста.

Паразитологическая диагностика предусматривает выявление амастигот в мазках или промастигот в культуре либо обнаружение ДНК лейшмании в биопсийном материале. В случаях завозного КЛ или КСЛ настоятельно рекомендуется проводить молекулярную идентификацию вида лейшманий.

3.4.2.1 Взятие образцов

Наиболее распространенный метод взятия образцов заключается в следующем (см. также приложение 3):

1. Очистить пораженные участки и при наличии изъязвлений удалить экссудативные корки, чтобы обнажить чистое основание язвы.
2. Используя скальпель № 10, скарифицировать чистую поверхность для получения порции материала размером примерно с рисовое зерно.
3. В зависимости от применяемого метода материал следует поместить на стеклянные предметные стекла для окрашивания и микроскопического диагноза, выполнить асептический посев на питательную среду или сохранить в целях последующей экстракции ДНК для постановки ПЦР-теста.

3.4.2.2 Микроскопия и культура

Предметные стекла с мазками окрашивают по методу Гимзы или Май-Грюнвальда – Гимзы для выявления амастигот (размером 2–5 мкм) (см. приложение 3). В качестве питательной среды для получения культуры промастигот применяют среду Нови – Макнилла – Николля или аналогичную питательную среду на основе кровяного агара либо жидкую среду Шнейдера, помещенную на твердую фазу кровяного агара. Тканевая жидкость, аспирированная с края или дна язвы, также может быть посеяна на питательную среду (рис. 19). Там, где в участках поражений находится большое число паразитов, культура обычно становится видной менее чем через неделю, однако при низком числе паразитов выращивание может требовать более длительного времени (вплоть до 30 дней) (рис. 20). При получении культуры паразита можно определять его вид. Можно также проводить гистологическое исследование мелких биопсийных образцов, хотя четкое выявление амастигот при этом выполнить более трудно, чем в мазках. Выявление кинетопласта в микроорганизмах (рис. 21) позволяет дифференцировать амастиготы от клеток дрожжевых грибов и внутриклеточных форм *Histoplasma capsulatum* или *Toxoplasma gondii*.



Рисунок 19. Аспирация тканевой жидкости



Рисунок 20. Культура

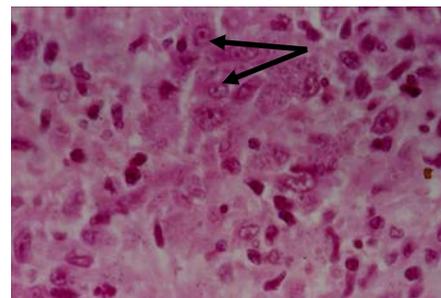


Рисунок 21. Амастиготы на гистологическом препарате

Поскольку при КЛ поражения имеют тенденцию к спонтанному заживлению, паразитарная нагрузка в тканевых образцах может варьироваться в значительных пределах в зависимости от длительности развития кожных поражений. Более того, иммунные реакции организма пациента также могут варьироваться, и это влияет на плотность паразитов в образцах. Поэтому чувствительность микроскопии и культуры колеблется в широких пределах: от 40 до 90%.

3.4.2.3 Молекулярные методы

Можно использовать как качественные, так и количественные методы ПЦР. Это наиболее чувствительная техника для диагностики КЛ (96%). При анализе положительных образцов целевые последовательности ДНК можно анализировать путем метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов или путем прямого секвенирования для установления возбудителя лейшманиоза на уровне вида.

Диагноз КЛ считается подтвержденным, если получен положительный результат хотя бы по одному методу: микроскопии мазка, культуры возбудителя, ПЦР или гистологии.

Сопоставимым результатом гистологического исследования считается гистопатологическая картина, совместимая с лейшманиозом, однако без прямого выявления паразитов.

3.4.3 Дифференциальный диагноз

ЛКЛ следует дифференцировать с другими поражениями кожи, такими как обыкновенная волчанка (рис. 22), хроническая пиодермия, лепра, тропическая язва, глубокий микоз, такой как бластомикоз (рис. 23), саркоидоз (рис. 24) и различные формы рака кожи (рис. 25 и 26). По имеющимся сообщениям, при завозных случаях КЛ наиболее часто проводят дифференциальный диагноз с подострыми инфекциями, вызываемыми грамположительными бактериями или атипичными микобактериями, а также с бактериальным ангиоматозом. Для получения точного диагноза необходимо всестороннее обследование пациента, включая применение микробиологических, патоморфологических и иммунологических методов.



Рисунок 22. Обыкновенная волчанка



Рисунок 23. Бластомикоз



Рисунок 24. Саркоидоз



Рисунок 25. Чешуйчатоклеточная карцинома



Рисунок 26. Базально-клеточная карцинома

3.4.4 Лечение

В настоящее время, как и в ближайшем будущем, невозможно рекомендовать единственную схему лечения, которая была бы безопасной и эффективной для всех форм КЛ во всех географических регионах. Для каждого пациента терапевтическое решение должно быть основано на анализе рисков и полезных эффектов, а также зависит от вида возбудителя, вызвавшего заболевание. В целом системное лечение реже используется при клинических формах лейшманиоза в странах Старого Света, включая Европейский регион ВОЗ, по сравнению со странами Нового Света.

3.4.4.1 ЛКЛ

Выбор метода лечения в целом определяется шестью следующими факторами:

- размер поражения (поражений): размером считается наибольший диаметр пораженной зоны, считая от ее инфильтрированных краев (в клинической практике этот размер можно легко определить с помощью линейки) (рис. 27 А и В);
- число пораженных участков;
- локализация поражений;
- наличие тех или иных сопутствующих состояний, в том числе таких, как другие заболевания, беременность, грудное вскармливание, старческий возраст и состояние иммунитета (например, наличие или отсутствие иммуносупрессивных состояний, таких как коинфекция ВИЧ, или проведение терапии иммуносупрессивными препаратами);
- прогнозируемая предстоящая длительность заболевания;
- вид паразита, если он определяется; следует отметить, что для пациентов, которые были инфицированы в странах Европейского региона ВОЗ, обычно удается достаточно точно (более чем в 85% случаев) установить вид возбудителя по клиническим проявлениям.



Рисунок 27. Измерение пораженного участка

Затем определяется одна из трех клинических форм по степени тяжести: легкая, умеренная или тяжелая, каждая из которых требует различных терапевтических подходов (рис. 28).



Рисунок 28. Лечение КЛ в Европейском регионе ВОЗ¹²

Легкая форма заболевания (рис. 29)

Лечение может ограничиваться уходом за раневыми поверхностями в тех случаях, когда число поражений невелико (менее четырех), размер кожных поражений также мал (до 4 см), и при наличии всех следующих критериев:

- возбудителем является *L. major*;
- поражения не несут риск обезображивания (например, не расположены на лице);
- отсутствует сопутствующая иммуносупрессия или другие серьезные заболевания;
- последующее наблюдение за пациентом не затруднено.

Поскольку язвенный ЛКЛ может осложняться вторичной инфекцией, важно обрабатывать поражения с применением антисептических средств.



Рисунок 29. Легкая форма ЛКЛ

¹² Адаптировано из: Morizot G, Kendjo E, Mouri O, Thellier M, Pérignon A, Foulet F et al. Travelers with cutaneous leishmaniasis cured without systemic therapy. Clin Infect Dis. 2013 Aug;57(3):370–80.

Аналогичный уход за раневой поверхностью применим при соответствии тем же критериям в случае заражения паразитами видов *L. tropica* или *L. infantum* и при явном процессе заживления поражений.

Во всех случаях окончательное решение необходимо обсуждать с пациентами и принимать при их информированном согласии.

Умеренная форма заболевания (рис. 30 А и В)

Рекомендуется местная терапия, если число поражений невелико (меньше четырех), размер поражений также невелик (до 4 см) и при наличии следующих критериев:

- инфекция вызвана *L. major*, *L. tropica* или *L. infantum/donovani* и находится на любой стадии;
- поражения могут вызывать обезображивание (например, локализируются на лице), но не расположены в окружности естественных отверстий тела или близко к мелким суставам.

Умеренно выраженное распространение процесса на лимфоузлы, которое проверяется лишь наличием мелких узелков, не беспокоящих пациента, не обязательно исключает варианты назначения местной терапии.

Рекомендуются следующие варианты местной терапии для умеренной формы заболевания:

- сочетание поверхностной криотерапии с введением препаратов сурьмы внутрь поражений один раз в неделю – от 1 до 10 процедур (см. приложение 4); если оборудование для криотерапии отсутствует, можно ограничиться лишь инъекциями сурьмы в толщу поражений;
- нанесение мази с парамомицином валидированного качества – дважды в день в течение 20 дней (при наличии); или
- термотерапия и другие валидированные физические методы (при наличии) (см. приложение 5).



А



В

Рисунок 30. Умеренная форма заболевания

Тяжелая форма заболевания (рис. 31, А – D)

Рекомендуется системное лечение при наличии **хотя бы одного из следующих критериев:**

- размер поражения или поражений более 4 см (например, бляшка);
- число поражений более четырех;
- поражения расположены в окружности естественных отверстий тела или близко к мелким суставам;
- имеет место клинически выраженная лимфатическая диссеминация;

- отсутствует серьезная сопутствующая патология, в связи с которой могут существовать противопоказания к назначению системного лечения при оценке соотношения пользы и риска (например, некомпенсированный диабет, тяжелые нарушения питания и др.);
- имеют место сопутствующие иммунодефицитные состояния; либо
- лечебные подходы, принятые в предшествующих ситуациях, оказались безуспешными.

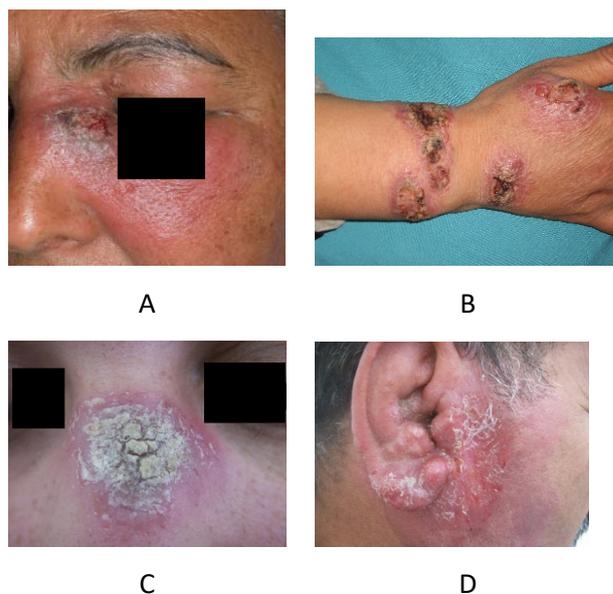


Рисунок 31. Тяжелая форма заболевания

Рекомендуемые варианты системного лечения при тяжелых формах, которые могут применяться в зависимости от наличия препаратов, оценки пользы и рисков и результатов надлежащего клинического и физиологического наблюдения за состоянием пациента, следующие:

- препараты пентавалентной сурьмы: 20 мг Sb^{5+} /кг в/м или в/в в течение 10–20 дней (см. приложение 6);
- милтефозин: внутрь, 50 мг три раза в день в течение 28 дней (женщины должны использовать эффективные контрацептивные средства во время лечения и в течение трех месяцев после завершения курса);
- флюконазол, при подозрении или подтвержденной инфекции *L. major*: внутрь 200–400 мг/день в течение 6 недель;
- итраконазол, при подозрении или подтвержденной инфекции *L. tropica*: внутрь 200–400 мг/день в течение 6 недель; или
- ЛАВ: 3 мг/кг/день в/в в дни 1–5 и 10; суммарная доза – 18 мг/кг.

3.5 Ведение случаев КЛ среди специальных категорий пациентов

3.5.1 Дети

В целом вышеуказанные рекомендации по клиническому и паразитологическому диагнозу и лечению КЛ также применимы к детям. Широко применяются введение МА в толщу поражений и криотерапия. У детей старше 5 лет можно использовать термотерапию. Флуконазол используется у детей в дозе 3 мг/кг/день (50 мг/день) в течение 6–8 недель. МА не рекомендуется для системного лечения детей младше 18 месяцев.

3.5.2 Беременность

КЛ во время беременности характеризуется более обширными поражениями с атипичными и тяжелыми внешними признаками и может повышать риск осложнений для плода. По-видимому, оптимальным альтернативным методом лечения при беременности является

криотерапия. Милтефозин продемонстрировал тератогенный эффект, поэтому его не следует назначать беременным женщинам. В ситуациях, когда локализация, количество и размер поражений и их устойчивость к местным средствам терапии требует системного лечения, по-видимому, оптимальным вариантом с позиций соотношения пользы и риска является применение LAB.

3.5.3 Грудное вскармливание

Для кормящих матерей, вероятно, наилучшей альтернативой является криотерапия. Однако грудное вскармливание не является противопоказанием для местного введения МА в толщу поражений или его системного применения. Концентрация Sb^{5+} в грудном молоке низкая (3,5 мг/мл) и оказывает незначительное влияние на новорожденного.

3.6 Завозные случаи КЛ и КСЛ

Завозные случаи лейшманиоза в эндемичных и неэндемичных странах Европейского региона ВОЗ становятся более частыми в результате роста масштабов поездок и миграции. Лечение пациентов, инфицированных паразитами и демонстрирующих клинические формы, не являющиеся эндемичными для Региона, может быть сопряжено с трудностями. Варианты лекарственной терапии для завозных случаев КЛ/КСЛ, где имеет место инфекция паразитами Старого и Нового Света, неэндемичными для Европейского региона ВОЗ, приведены в приложении 7.

4. Эпиднадзор

4.1. Общее предназначение и компоненты

Настоящее руководство предназначено в помощь странам при планировании и совершенствовании их систем медицинской информации для мониторинга бремени и тенденций в отношении лейшманиоза, а также для оценки эффективности мер борьбы с этой болезнью. Цель руководства – оказать помощь странам по следующим направлениям:

- определение бремени и распространения лейшманиоза;
- мониторинг изменений в динамике заболеваемости;
- раннее выявление вспышек и своевременное принятие ответных мер;
- организация надлежащих мер профилактики, планирование мер борьбы и распределение ресурсов;
- оценка эффективности стратегий и вмешательств в программах контроля.

Система эпиднадзора включает следующие компоненты:

- медицинские учреждения – амбулаторные и стационарные, государственные, частные или организуемые неправительственными организациями (НПО), которые располагают возможностями для сбора первичных данных, а именно численности выявленных случаев на основе установленных определений случая;
- структурированные отчетные формы – бумажные или в электронном формате;
- официально утвержденные каналы предоставления и периодичность отчетности, механизмы сбора данных, их валидации и мониторинга;
- установленные пусковые факторы для ввода в действие медико-санитарных мер – например, когда возникновение неожиданно большого числа случаев в пределах географической зоны или зоны охвата по другим признакам является сигналом для начала расследования и принятия надлежащих ответных мер;
- непрерывный мониторинг и оценка системы эпиднадзора на предмет оперативности и эффективности;
- регулярный анализ собираемых данных на предмет выявления тенденций во времени, пространстве и в отношении затронутого населения.

Поскольку лейшманиозы характеризуются разнородной и динамической природой, случаи этого заболевания должны в обязательном порядке подлежать уведомлению в странах, где болезнь носит эндемичный характер (то есть где доказана местная передача), а также где серьезную медицинскую и эпидемиологическую проблему представляет бремя завозных случаев, например там, где их ведение сопряжено с трудностями или где присутствуют восприимчивые переносчики. Там, где подача уведомлений о случаях болезни является обязательной и имеет место хорошо организованная система отчетности, эпиднадзор, по всей вероятности, будет намного более эффективным, чем в ситуациях, когда сбор данных и подача сведений осуществляются на добровольной основе. Но даже тогда с помощью эпиднадзора, вряд ли удастся учесть все случаи, что подтверждается примером стран Европейского региона ВОЗ, где действует система обязательного уведомления о случаях

лейшманиоза. Поэтому для достоверной интерпретации тенденций в отношении зарегистрированных случаев важно отслеживать степень неполноты отчетности.

Когда система эпиднадзора функционирует хорошо, информация, которую она генерирует, должна вести к принятию значимых мер различного рода. Так, данные эпиднадзора могут помочь органам здравоохранения в решении следующих задач:

- оценка реального масштаба проблемы и численности населения, потенциально подверженного риску;
- совершенствование клинического ведения случаев и наблюдение за пациентами на основе надлежащих индикаторов;
- введение мер активного выявления случаев (АВС) там и тогда, где и когда это необходимо.

Данные эпиднадзора также могут помочь в выявлении и преодолении технических и оперативных трудностей, которые встают перед программой контроля заболеваний, и содействовать оценке эффективности вмешательств.

4.2 Рекомендуемые определения случая и исходов лечения для нужд эпиднадзора

Определение случая и исхода лечения базируется на эпидемиологических, клинических и диагностических критериях, которые варьируются в зависимости от клинических форм лейшманиоза.

4.2.1 ВЛ

Различают следующие определения случая:

подозрение на заболевание – наличие у человека, проживающего в эндемичном регионе или совершившего туда поездку, следующих симптомов: лихорадка продолжительностью свыше одной недели с наличием клинических признаков ВЛ; в дополнение к этому или независимо от клинических характеристик подозрение на заболевание может быть основано на лабораторных показателях (см. раздел 3.1.2).

подтвержденный случай – наличие у человека, проживающего в эндемичном регионе или совершившего туда поездку, клинических признаков ВЛ с серологическим и/или паразитологическим подтверждением диагноза (см. раздел 3.1.3).

Различают следующие исходы, оцениваемые **при первичном обследовании** в период двух – четырех недель после начала лечения:

первичная излеченность – курс химиотерапии завершен и у пациента наблюдается клиническое улучшение. Клинические критерии первичной излеченности определяются как отсутствие лихорадки, уменьшение размеров селезенки, появление аппетита и/или набор массы тела (см. раздел 3.1.7.1);

вероятное отсутствие ответа на лечение – симптоматика сохраняется или возобновляется на фоне лечения без паразитологического подтверждения;

подтвержденная неэффективность лечения – симптоматика сохраняется или возобновляется на фоне лечения с паразитологическим подтверждением;

летальный исход – любой случай смерти, как связанный, так и не связанный с ВЛ;

отсев – пациент не завершает курс лечения;

потеря для последующего наблюдения – пациент не является на обследование после завершения лечения.

Различают следующие исходы, оцениваемые **при заключительном обследовании** через 6 месяцев после завершения лечения:

окончательная излеченность – отсутствие симптоматики у пациента через 6 месяцев после достижения первичной излеченности и завершения терапии;

рецидив – возобновление симптоматики ВЛ у пациента в сочетании с паразитологическим подтверждением в любые сроки после достижения первичной излеченности;

летальный исход – любой случай смерти, как связанный, так и не связанный с ВЛ;

потеря для последующего наблюдения – пациент не является на обследование в течение 6 месяцев.

4.2.2 КЛ

Различают следующие определения случая:

подозрение на заболевание – наличие у человека, проживающего в эндемичном регионе или совершившего туда поездку, клинических признаков КЛ без паразитологического подтверждения (см. раздел 3.4.1).

подтвержденный случай – наличие у человека, проживающего в эндемичном регионе или совершившего туда поездку, клинических признаков КЛ с паразитологическим подтверждением диагноза (см. раздел 3.4.2).

Различают следующие исходы лечения:

излеченность – сглаживание рельефа поражений и полная реэпителизация язв через 3 месяца после начала лечения;

отсутствие ответа на лечение – отсутствие клинического улучшения (без изменений или ухудшение) кожных поражений через 1 месяц после начала лечения или недостижение излеченности через 3 месяца после начала лечения;

вероятный рецидив – повторное появление поражений после достижения излеченности;

подтвержденный рецидив – повторное появление поражений после достижения излеченности, с паразитологическим подтверждением.

4.3 Стратегии выявления случаев лейшманиоза

Выявление случаев может быть пассивным, когда пациенты обращаются за медицинской помощью в медицинское учреждение по собственной инициативе, либо активным, когда

имеет место активный охват населения в рамках программы контроля в виде скрининга и целенаправленного поиска случаев. Ниже описаны различные подходы к выявлению случаев ВЛ и КЛ.

4.3.1 Пассивное выявление случаев (ПВС)

ПВС имеет место, когда пациенты обращаются за помощью в медицинское учреждение в связи со своим заболеванием. Медицинские работники, которые ведут данный случай, должны уведомлять о нем соответствующую систему эпиднадзора.

ПВС относится к случаям ВЛ, КЛ и коинфекции лейшманиоз–ВИЧ, которые выявляются в государственных больницах, частных медицинских учреждениях и в медицинских учреждениях, организуемых в рамках НПО. Этот метод не требует значительных дополнительных усилий или ресурсов, поскольку эпидемиологический надзор уже является частью существующей системы здравоохранения. Поэтому формы отчетности должны быть в максимальной степени интегрированы в существующие системы, но с включением индикаторов, конкретно относящихся к ведению случаев лейшманиоза.

4.3.2 Активное выявление случаев (АВС)

АВС предусматривает активный охват населения силами медицинских работников, которые проводят систематический скрининг на популяционном уровне для выявления случаев лейшманиоза. В целом ранняя диагностика и своевременное лечение улучшают исходы для пациентов. В отношении антропонозного КЛ, вызываемого *L. tropica*, особенно в городских условиях, АВС помогает сократить распространение инфекции благодаря укорочению контагиозного периода у пациентов.

Среди ряда подходов АВС, которые были валидированы на предмет выявления лейшманиоза в различных регионах мира, для Европейского региона ВОЗ актуальны следующие три.

Подворные обходы

Этот подход рекомендуется, когда в соответствии с данными ПВС возникает риск возникновения вспышки лейшманиоза. Эта ситуация редко встречается в случае зоонозного ВЛ (несмотря на то что недавно была зафиксирована вспышка ВЛ/КЛ, вызванная *L. infantum* в Мадридском регионе Испании), в то время как вспышки антропонозного или зоонозного КЛ могут встречаться в Европейском регионе ВОЗ. Метод заключается в организации активных посещений жилищ в масштабе всего сообщества, подверженного риску, для выявления случаев лейшманиоза. Посещения осуществляются силами медицинских работников, обученных методам регистрации поражений кожи с подозрением на КЛ или системных признаков, подозрительных на ВЛ. В большинстве случаев лиц с подозрением на заболевание следует направлять в медицинское учреждение для подтверждения диагноза и назначения лечения. Однако при сильном подозрении на ВЛ рекомендуется проводить серологическую диагностику с использованием экспресс-тестов, таких как БДТ rK39, который высокоспецифичен и чувствителен в отношении пациентов, страдающих от клинически выраженного ВЛ, вызванного *L. infantum* (см. раздел 3.1.4). Проведение подворных обходов рассматривается в качестве золотого стандарта АВС, однако ограничением является высокая стоимость осуществления этого метода.

Организация временных пунктов

Этот подход, по всей видимости, малоприменим на большинстве территорий Европейского региона ВОЗ, где широко распространены базовые медицинские учреждения. Однако в некоторых сельских и отдаленных местностях и в недавних ситуациях с наличием лагерей беженцев организация временных пунктов продемонстрировала свою пользу, например при вспышках КЛ, при которых заболевшие редко обращаются за помощью вследствие доброкачественной природы заболевания. Этот подход предусматривает создание временных диагностических пунктов на базе основных медицинских учреждений или в общественных помещениях, таких как школы, на территории проживания определенных групп населения по фиксированным датам. Мобильные группы медицинских работников и лаборантов проводят скрининг на наличие заболевания. Прежде чем организуется пункт, важно, чтобы население было надлежащим образом проинформировано о составе группы, предназначении, времени, дате и месте проведения данного мероприятия.

Подход индексного случая

Этот подход полезен в качестве компонента контроля или элиминации антропонозного КЛ в сельской местности. Это предпочтительный метод АВС в таких условиях, поскольку семьи порой проживают на значительном расстоянии друг от друга. Он также применяется, когда выявлен завозной случай КЛ и предпринимаются меры для профилактики распространения болезни среди восприимчивого населения в эндемичных регионах. Подход предусматривает активный поиск новых случаев среди членов домохозяйств путем подворных посещений в непосредственной близости от места проживания первого пациента – в радиусе от 50 до 300 метров от дома, где незадолго до этого методом ПВС был обнаружен случай КЛ. При реализации программ элиминации подход индексного случая следует применять на постоянной основе в течение всего года.

4.4 Стратегии выявления лейшманиоза среди собак – резервуаров возбудителя

Собаки являются основным резервуарным хозяином для ВЛ по всей территории Европейского региона ВОЗ, однако при этом во многих сообществах они проживают с людьми на положении членов семьи. В соответствии с принципами концепции «Одно здоровье для всех», эпиднадзор за лейшманиозом должен по ряду причин включать и надзор за лейшманиозом собак.

- Выявление инфекции или клинического заболевания, вызванного *L. infantum*, среди домашних собак имеет значительную эпидемиологическую ценность, поскольку эти животные представляют собой наиболее подходящий вид для дозорного эпиднадзора и выявления потенциальных регионов передачи ВЛ. Так, например, возникновение случаев ВЛ среди людей в новых эндемических зонах Северной Италии и Испании было предсказано на основе более раннего выявления инфекции среди собак.
- Раннее выявление зараженных собак с последующим принятием различных мер общественного здравоохранения (которые зависят от социального контекста пострадавших стран) позволяет снизить бремя инфекции, обусловленное этими животными-хозяевами.

- Периодический мониторинг распространенности лейшманиоза среди собак имеет большое значение для оценки эффективности мер борьбы с ВЛ.
- В Западной Европе имеются и используются в соответствии с широко распространенными ветеринарными руководствами ветеринарные препараты для лечения лейшманиоза у домашних питомцев. Раннее лечение инфицированных собак вносит вклад в профилактику передачи инфекции людям.

Координация и/или интеграция медико-санитарных мер и деятельности ветеринарных служб имеет фундаментальное значение, и механизмы такого сотрудничества в настоящее время действуют в ряде стран Европейского региона ВОЗ.

Методы выявления случаев аналогичны описанным выше, применяющимся по отношению к людям. Обычно такие меры планируются в тех регионах, где повторно возникают случаи ВЛ среди людей или отмечаются вспышки.

ПВС осуществляется в частных ветеринарных лечебницах, в которые владельцы обращаются со своими животными. Ветеринары, ведущие случаи заболеваний с паразитологическим и/или серологическим подтверждением, должны уведомлять местные структуры государственной ветеринарной службы.

АВС осуществляется главным образом с применением временных пунктов, а предпочтительный метод скрининга основан на серологических тестах. Наиболее подходящий период для АВС – это зимние месяцы, поскольку необходимо учитывать длительный период серологической инкубации, который следует за передачей лейшманий в теплое время года. Взятие проб на лейшманиоз у собак осуществляется силами мобильных бригад ветеринаров, лаборантов и медицинских работников (рис. 32). Владельцы собак должны быть информированы о предназначении, времени, дате и месте деятельности такой бригады.



Рисунок 32. Временный ветеринарный пункт, развернутый в населенном пункте, эндемичном по ВЛ (вверху слева), и собаки с клиническими признаками лейшманиоза

4.5 Рекомендуемые типы эпиднадзора

4.5.1 ВЛ

В Европейском регионе ВОЗ ВЛ обычно носит спорадический характер, и, несмотря на то что это смертельно опасная болезнь, пациенты, страдающие от ВЛ, обычно являются «тупиковыми хозяевами». Иными словами, они не служат источниками дальнейшего распространения инфекции. Не имеется общих унифицированных пороговых значений заболеваемости ВЛ, которые требуют внедрения обязательной системы уведомлений на страновом уровне. Однако, когда случаи ВЛ возникают повторно или развиваются вспышки, рекомендуется вводить в действие систему эпиднадзора с обязательным уведомлением об индивидуальных случаях ВЛ. На периферическом уровне сбор индивидуальных данных по пациентам ВЛ необходим для ведения случаев и их регистрации. Медицинские работники должны знать стандартное определение случая ВЛ, принятое в национальной системе эпиднадзора, и направлять свои данные о случаях на промежуточный или национальный уровень по мере целесообразности. Большое значение имеет периодичность подачи (по крайней мере, раз в месяц) на центральный уровень плановой отчетности по сводным данным о ВЛ. Во время вспышек рекомендуется подавать еженедельную отчетность с периферических уровней на промежуточный и национальный в целях координации своевременных и эффективных ответных действий. Центральный уровень представляет ежегодные сводные данные по ВЛ в ВОЗ. Рекомендуется, чтобы сведения о вспышках ВЛ незамедлительно передавались в ВОЗ, поскольку Организация может оказать помощь в отношении мер реагирования при вспышке.

В странах, где число случаев ВЛ слишком незначительно для включения в перечень болезней, требующих уведомления, альтернативными средствами оценки бремени становятся дозорный эпиднадзор или периодические эпидемиологические обследования.

Минимальные индивидуальные данные, требуемые для регистрации случая ВЛ, следующие: клинические признаки, ВИЧ-статус, дата постановки диагноза, тип диагноза (паразитологический/иммунологический), степень завершенности курса терапии и исход заболевания.

Идентификационные данные должны включать: уникальный код (например, регистрационный номер гражданина, такой как номер социального страхования, водительских прав или налоговый номер, либо специально генерируемый номер пациента), возраст, пол, место постоянного проживания, вероятная локализация места заражения, история совершенных поездок.

Дополнительная индивидуальная информация включает сведения о наличии беременности, сопутствующих заболеваний, о других случаях ВЛ в домохозяйстве, о случаях лейшманиоза среди собак в окрестностях места проживания пациента.

Минимальные сводные данные для отчетности включают число случаев в разбивке по возрасту, полу и месяцу/году.

Анализ и презентация данных должны, кроме того, включать число случаев и показатель заболеваемости в разбивке по географическим регионам, а также сведения об исходе лечения.

4.5.2 КЛ

В Европейском регионе ВОЗ эпидемиологические единицы КЛ носят в значительной степени разнородный характер, поскольку пациенты могут быть конечными хозяевами (в случае зоонозного КЛ, вызванного *L. major*, *L. tropica* и *L. infantum*) или основным резервуарным хозяином инфекции (в случае антропонозного КЛ, вызываемого *L. tropica*). КЛ следует включать в перечень болезней, подлежащих уведомлению на страновом уровне. При этом необходимо сообщать как о подтвержденных, так и о вероятных случаях КЛ с предоставлением индивидуальных данных.

На периферическом уровне сбор индивидуальных данных о пациентах с КЛ необходим для ведения случаев и их регистрации. Медицинские работники должны знать стандартное определение случая КЛ, принятое в национальной системе эпиднадзора, и передавать свои данные о случаях на промежуточный или национальный уровень по мере целесообразности. Большое значение имеет систематическая (по крайней мере, раз в квартал) подача на центральный уровень сводных данных о случаях КЛ. Центральный уровень подает ежегодные сводные данные по КЛ в ВОЗ.

В странах, где распространенность КЛ является слишком низкой для включения в перечень болезней, требующих уведомления, альтернативными средствами оценки бремени становятся дозорный эпиднадзор или периодические эпидемиологические обследования.

Минимальные индивидуальные данные, требуемые для регистрации случая КЛ, следующие: клинические признаки, дата постановки диагноза, тип диагноза (паразитологический/иммунологический), степень завершенности курса терапии и исход заболевания. Желательно проводить идентификацию вида лейшманий, поскольку речь может идти о дифференцировке между антропонозными и зоонозными очагами КЛ; это наиболее важно, хотя и не всегда возможно, в случае завозного КЛ из Нового Света.

Идентификационные данные должны включать: уникальный код (например, регистрационный номер гражданина, такой как номер социального страхования, водительских прав или налоговый номер, либо специально генерируемый номер пациента), возраст, пол, место постоянного проживания, вероятная локализация места заражения, история совершенных поездок.

Дополнительная индивидуальная информация включает сведения о наличии других случаев КЛ в домохозяйстве.

Минимальные сводные данные для отчетности включают число случаев в разбивке по возрасту, полу и месяцу/году.

Анализ и презентация данных должны, кроме того, включать число случаев и показатель заболеваемости в разбивке по географическим регионам, а также сведения об исходе лечения.

4.5.3 Коинфекция лейшманиоз–ВИЧ

Во всех регионах, одновременно эндемичных по ВЛ и ВИЧ, ВОЗ рекомендует проводить консультирование и тестирование на ВИЧ по инициативе медицинских работников для всех пациентов с ВЛ в целях скрининга на ВИЧ-коинфекцию. Такие коэндемичные страны должны создавать и организовывать точки дозорного эпиднадзора в целях сбора детальной

информации о социально-демографических характеристиках, факторах риска и других переменных параметрах для выявления и мониторинга динамики факторов риска и общего бремени. Тестирование на ВИЧ приносит пользу пациентам с коинфекцией, поскольку позволяет раньше начать лечение ВИЧ и улучшает общий ответ на лечение ВЛ. Кроме того, после завершения начального курса лечения можно назначать вторичную химиопрофилактику, которая значительно сокращает частоту рецидивов.

В течение 1990-х годов ВОЗ координировала работу специальной сети по эпиднадзору за коинфекцией лейшманиоз–ВИЧ. Силами Центрального реестра, созданного на базе ВОЗ, проводился сбор информации со всего мира с ее последующей обработкой и распространением. На основе уроков из опыта того времени мы рекомендуем организовывать специальный эпиднадзор на страновом уровне. В больницах и лабораториях необходимо вести индивидуальные карты пациентов и использовать руководство ВОЗ по диагностике, а также стандартизированную форму отчета о случае для пациентов с ВИЧ-коинфекцией.

Минимальные индивидуальные данные, требуемые для регистрации случая коинфекция лейшманиоз–ВИЧ, следующие: клинические признаки, дата постановки и тип диагноза лейшманиоза, тип эпизода (новая инфекция или рецидив) и сведения о проведении химиопрофилактики. Данные по ВИЧ включают дату постановки диагноза, CD4/мм³, группу риска, СПИД-индикаторные заболевания и исход лечения.

Идентификационные данные должны включать: уникальный код (например, регистрационный номер гражданина, такой как номер социального страхования, водительских прав или налоговый номер, либо специально генерируемый номер пациента), возраст, пол, место постоянного проживания, сведения о вероятной локализации места заражения лейшманиозом, историю совершенных поездок.

Минимальные агрегированные данные для отчетности включают число случаев в разбивке по возрасту, полу, месяцу/году и группам риска.

Анализ и презентация данных должны включать: распределение случаев по географическому признаку, по полу, возрасту и группам риска, даты постановки диагноза ВИЧ-инфекции и лейшманиоза, иммунологические характеристики и СПИД-индикаторные заболевания.

5. Мониторинг и оценка мер борьбы с лейшманиозом

5.1 Стратегии борьбы с лейшманиозом

Профилактика и контроль лейшманиоза в Европейском регионе ВОЗ требует применения комбинированных стратегий, так как передача инфекции происходит в сложной биологической системе с участием человека (хозяина), паразита, москита (переносчика) и животного-резервуара. Ключевые стратегии кратко описаны ниже¹³.

Ранняя диагностика и эффективное ведение случаев способствуют сокращению распространенности болезни и предотвращению инвалидности и смертельных исходов. Сегодня существуют и стали гораздо более доступными высокоэффективные и безопасные препараты для лечения лейшманиоза, особенно ВЛ. Терапевтические варианты для лечения КЛ более ограничены, и в этой области требуется безотлагательное проведение клинических исследований.

Цель **борьбы с переносчиками** заключается в уменьшении риска передачи паразита путем снижения плотности переносчиков или сокращения интенсивности контактов между переносчиком и человеком-хозяином. Борьба с москитами зависит от поведенческих характеристик целевых переносчиков, которые могут быть эндофильными, синантропными или обладать обоими качествами. Борьбу со строго эндофильными и синантропными видами переносчиков можно проводить путем обработки жилищ инсектицидами остаточного действия. При наличии синантропных или экзофильных переносчиков следует также опрыскивать внешние поверхности помещений, где находятся домашние животные, и структур, близких к этим помещениям, которые могут служить потенциальными местами дневки москитов. В этих целях можно использовать различные классы инсектицидов, хотя спектр чувствительности видов москитов к инсектицидам не вполне изучен. Надкроватные пологи, импрегнированные инсектицидами, – это относительно недорогостоящий и надежный метод сокращения контакта между инфицированными москитами и человеком, и они доказали свою эффективность в защите от КЛ. Укрытие кожных поражений при КЛ – это еще один путь сокращения контакта москитов с возбудителем лейшманиоза, и это особенно важно в случае наличия хронических поражений, таких, которые вызываются *L. tropica*. Эффективность пологов, импрегнированных инсектицидами, во многом зависит от поведенческих характеристик в связи со сном и от готовности людей использовать пологи. Применение мер борьбы с переносчиками по отдельности или в сочетании зависит от их технической и оперативной осуществимости, затратности и стабильности применения.

Контроль животных-резервуаров имеет фундаментальное значение для борьбы с зоонозными лейшманиозами, поскольку соответствующие меры могут быть направлены на животных-хозяев. В отношении зоонозного ВЛ усыпление зараженных домашних питомцев, которое рассматривается как неэтичное во многих сообществах, является противоречивым подходом, в частности, потому, что усыпленных собак быстро замещают молодыми восприимчивыми животными. Меры контроля включают применение местных инсектицидов для

¹³ Детальный анализ стратегий борьбы с лейшманиозом – см. Борьба с лейшманиозом. Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22–26 марта 2010 года. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 (Серия технических докладов ВОЗ, № 949).

профилактики укусов москитами собак, а также лечение зараженных собак с использованием ветеринарных препаратов либо препаратов, не применяемых для терапии ВЛ у людей (например, аллопуринола). На территориях, где КЛ вызывается *L. major*, сокращение плотности популяций грызунов путем физического разрушения нор с последующей посадкой на этом месте растений доказало свою эффективность в качестве надежного метода борьбы с КЛ на тех территориях, где известным резервуаром является грызун дневная песчанка (*Psammomys obesus*). В отношении остальных мигрирующих грызунов, таких как малые песчанки (*Meriones*), эффективным методом является использование отравы, нанесенной на зерно пшеницы с растительным маслом.

Контроль факторов окружающей среды может приводить к сокращению контактов между москитом и человеком либо популяций москитов. Эта стратегия может включать перемещение поселений от мест обитания москитов и физическую модификацию этих ареалов. Перед осуществлением экологических вмешательств необходимо тщательно изучать местные условия окружающей среды и возможные экологические последствия. Физическая модификация мест выплода и дневок москитов *Phlebotomus papatasi* путем разрушения нор грызунов с успехом использовалась в республиках Центральной Азии. Фактические или потенциальные места выплода москитов, такие как развалины зданий или мусорные свалки, можно устранять путем программ оздоровления окружающей среды с участием местного сообщества, особенно в городских зонах. Важно при любой модификации ареалов обитания переносчиков учитывать необходимость сохранения окружающей среды и не создавать местных экологических конфликтов.

Оперативные исследования при поддержке со стороны научно-исследовательских учреждений необходимы для определения фактического бремени лейшманиоза и выявления групп населения, подверженных риску, на основе экоэпидемиологических данных. В идеале такие исследования должны проводиться на конкретной местности, а не на уровне административно-территориальных единиц, поскольку такие единицы, с учетом очаговой природы распространения заболевания, нередко намного шире, чем точно очерченная эндемическая зона. Оперативные исследования должны использовать данные, собираемые в рамках рутинного эпиднадзора, который позволяет выявить описательные эпидемиологические аспекты заболевания (пораженные группы, место и время) и сезонные характеристики в целях точного определения, когда и где происходит передача и на что должны быть направлены стратегии борьбы. В дополнение к исследованиям, определяющим эффективность внедренных мероприятий, рекомендуется проводить оценку мер борьбы с переносчиками и резервуарами, а также инструментов и методов эпиднадзора. Для расширения доступа к услугам медицинской помощи для всех пациентов важно углублять понимание барьеров, с которыми сталкиваются целевые группы.

Участие сообществ и санитарное просвещение населения, а также их партнерство с государственным и негосударственным секторами здравоохранения имеют важнейшее значение в расширении возможностей людей в отношении защиты и укрепления своего здоровья. Профилактика лейшманиоза должна осуществляться в условиях широкого участия общественности. Пока члены общества не увидят преимущества борьбы с этой болезнью и ее профилактики, даже наиболее совершенные профилактические стратегии не увенчаются успехом. Существует острая потребность проанализировать, как местное сообщество воспринимает болезнь, почему она важна для него и какие существующие поведенческие характеристики могут помочь или, напротив, помешать принятию профилактических мер.

И население, и пациенты должны быть проинформированы о лейшманиозе, методах его контроля и профилактики и иметь доступ к адекватной помощи в медицинских учреждениях. Существующую практику выявления случаев и оказания помощи при лейшманиозе необходимо оптимизировать путем разработки и распространения четких информационных материалов о заболевании, его диагностике и лечении.

Межсекторальное сотрудничество лучше всего развивается в условиях общего понимания глубинных проблем, требующих решения. Министерство здравоохранения должно всемерно содействовать тому, чтобы другие секторы, включая национальные и местные ветеринарные службы, природоохранные агентства и сельскохозяйственный сектор, активно сотрудничали в деле борьбы с лейшманиозом на центральном, промежуточном и местном уровне.

Развитие кадрового потенциала – это ключевой компонент любой программы, имеющей отношение к лейшманиозу. Работники здравоохранения, включая врачей, энтомологов, паразитологов, а также ветеринары и другие лица, участвующие в осуществлении мер борьбы с лейшманиозом, нуждаются в специальном обучении для ознакомления с эпидемиологическими и биологическими характеристиками лейшманиозов, факторами риска, методами диагностики и лечения, а также профилактическими и контрольными мерами. Лабораторный персонал нуждается в обучении методам использования различных диагностических тестов, включая получение культуры паразита на питательной среде, а также методы молекулярной биологии.

Трансграничное сотрудничество становится все более и более важным в решении проблемы лейшманиоза, распространяющегося между странами посредством миграции, в том числе трудовой, а также туризма. Экзотичные виды лейшманий могут внедряться неожиданным образом в местные биологические циклы с участием эндемических москитов и популяций диких животных. Исходы таких экологических инвазий невозможно предсказать.

5.2 Индикаторы мониторинга и оценки мер борьбы с лейшманиозом

Мониторинг включает рутинное отслеживание показателей эффективности программы путем ведения записей, регулярной отчетности, надзора и периодических опросных обследований. Задачами мониторинга являются: оценка прогресса или текущего состояния в ходе осуществления программы; обеспечение подотчетности; выявление проблем и трудностей; содействие объективно обоснованному планированию; предоставление своевременной обратной связи, позволяющей вносить необходимые коррективы.

Индикаторы мониторинга предназначены для отслеживания вкладываемых ресурсов, процесса и результатов. Наиболее распространены индикаторы, относящиеся к эпидемиологическим данным, эффективности диагностики и исходов лечения.

Оценка предполагает периодическое определение степени достижения итоговых результатов или конечного полезного эффекта применительно к соответствующей программе. Задачами оценки являются соотнесение результата или полезного эффекта непосредственно с конкретным вмешательством после определенного интервала времени; установление ценности проекта или программы; связывание любых двух частей системы мониторинга и оценки; измерение эффективности программы; предоставление надежной

информации о прогрессе в осуществлении программы борьбы с лейшманиозом, которую можно использовать на местном, национальном или международном уровне.

Страны должны регулярно оценивать свои программы борьбы с лейшманиозом для определения, в какой мере они соответствуют исходным задачам и целевым ориентирам. Следует устанавливать параметры для всех ключевых элементов программы, не только в отношении выявления и лечения случаев, но также и по мерам борьбы с переносчиками и резервуарами и применению других стратегий, если необходимо. Особенно важна информация по таким параметрам, как уровень охвата программы, эффективность диагностики, показатели заболеваемости и смертности, терапевтический ответ на применение лекарственных средств, эффективность инсектицидов и выявление новых очагов передачи. Данные по этим индикаторам обычно собирают в рамках национальной системы эпиднадзора (либо в дозорных точках) и систем управления информацией здравоохранения.

Основные задачи мониторинга и оценки программ борьбы с лейшманиозом следующие:

- сбор, обработка, анализ и предоставление в соответствующие инстанции или широкое распространение информации, относящейся к лейшманиозу и борьбе с этой болезнью;
- проверка соответствия осуществляемых мероприятий изначальному плану в целях обеспечения качества и подотчетности и оперативного решения проблем;
- расширение участия сообщества и оптимизация мониторинга на базе местного сообщества;
- предоставление обратной связи соответствующим органам управления и обществу для улучшения последующего планирования;
- документирование фактов достижения ожидаемых результатов и полезного эффекта в результате реализации запланированных стратегий.

Индикаторы мониторинга программы борьбы могут быть количественными или качественными, но должны всегда удовлетворять принципу SMART, то есть быть конкретными (Specific), измеримыми (Measurable), ориентированными на действия (Action-oriented), актуальными (Relevant) и иметь определенные временные рамки (Time-bound). Нет смысла в расчете большого числа индикаторов, если они не влекут за собой последующих действий.

5.2.1 Индикаторы, используемые в борьбе против ВЛ

В целом программы борьбы должны обеспечивать мониторинг эпидемиологических данных, таких как:

- показатель заболеваемости ВЛ: число новых случаев ВЛ, возникших на территории определенной административной единицы и среди населения определенной численности за данный промежуток времени (месяц и год), в разбивке по полу и возрастным группам¹⁴;

¹⁴ Примерами таких территориальных единиц являются единицы для статистического анализа, разработанные под эгидой Европейского союза. Следует учесть, что число рецидивов ВЛ также должно входить в данные по заболеваемости, однако их необходимо регистрировать отдельно.

- регистрация новых очагов ВЛ, то есть число территорий, где впервые выявляются случаи;
- уровни коинфекции ВИЧ–ВЛ, с отдельным учетом новых случаев и рецидивов, определяемые по таким же параметрам, как и выше;
- уровень распространенности ВИЧ среди пациентов с ВЛ, прошедших скрининг на ВИЧ.

Эффективность диагностики в случаях с подозрением на ВЛ необходимо отслеживать с применением следующих индикаторов:

- число лиц, подвергнутых пассивному или активному скринингу на ВЛ;
- число случаев ВЛ, выявленных посредством серологических методов (например, БДТ rK39), путем прямого паразитологического исследования (микроскопия мазков, культура, ПЦР) либо на основе клинических признаков;
- доля позитивных диагнозов при использовании каждого из вышеперечисленных методов из общего числа проведенных обследований.

Исход лечения пациентов с ВЛ отслеживают по следующим индикаторам:

- показатель первичной излеченности;
- показатель неэффективности лечения;
- показатель летальности.

Эти показатели рассчитывают как долю пациентов, соответствующих характеристикам, перечисленным в разделе 4.2, от общего числа пациентов, получавших соответствующий лекарственный препарат. Рутинный мониторинг исходов лечения ВЛ может быть сопряжен с трудностями, поскольку он предусматривает оценку состояния пациентов через 6 месяцев после завершения лечения.

Дополнительно для оценки охвата и качества программы полезно применять следующие индикаторы:

- задержка обращения – интервал времени между началом клинических проявлений и обращением в медицинское учреждение;
- время до диагноза – интервал времени между обращением в медицинское учреждение и постановкой диагноза;
- время до лечения (задержка в связи с пациентом и в связи с врачом) – интервал времени между началом заболевания и началом лечения;
- время от диагноза до лечения – интервал между временем постановки диагноза и назначения первого курса лечения;
- процент серьезных нежелательных явлений (СНЯ) среди пациентов, проходящих лечение с использованием каждого из препаратов, включенных в программу.

Эту информацию бывает нелегко собирать без специального указания на формах регистрации случаев; для сбора таких данных могут понадобиться специальные оперативные исследования.

В контексте борьбы с зоонозным ВЛ периодический (ежегодный) мониторинг должен включать:

- распространенность лейшманиоза среди собак.

5.2.2 Индикаторы мониторинга борьбы с КЛ

Программы борьбы должны в первую очередь обеспечивать мониторинг эпидемиологических данных, таких как:

- показатель заболеваемости КЛ: число новых случаев, рассчитываемое по тем же географическим, временным и популяционным параметрам, что и для ВЛ, но отдельно по основным разновидностям КЛ (например, по зоонозному и антропонозному КЛ), там, где они встречаются в одно и то же время¹⁵;
- регистрация новых очагов КЛ, то есть число территорий, где впервые выявляются случаи.

Эффективность диагностики в случаях с подозрением на КЛ следует отслеживать с применением следующих индикаторов:

- число лиц, подвергнутых пассивному или активному скринингу на КЛ;
- число случаев КЛ, выявленных путем прямого паразитологического исследования (микроскопия мазков, культура, ПЦР) либо на основе клинических признаков;
- доля позитивных диагнозов при использовании каждого из вышеперечисленных методов из общего числа проведенных обследований.

Исход лечения пациентов с КЛ отслеживают по следующим индикаторам:

- показатель неэффективности лечения, который рассчитывают как долю пациентов, лечение которых было безуспешным или у которых развились рецидивы, от общего числа пациентов, получавших соответствующий лекарственный препарат в рамках программы.

Следующие индикаторы полезны, однако их не всегда легко рассчитать:

- время до диагноза – интервал времени между обращением в медицинское учреждение и постановкой диагноза;
- время до лечения (задержка в связи с пациентом и в связи с врачом) – интервал времени между началом заболевания и началом лечения;
- время от диагноза до лечения – интервал между временем постановки диагноза и назначения первого курса лечения;
- процент СНЯ среди пациентов, проходящих лечение с использованием каждого из препаратов, включенных в программу.

¹⁵ Число рецидивов КЛ также должно входить в данные по заболеваемости, однако их следует регистрировать отдельно.

Библиография

ВОЗ. Борьба с лейшманиозом. Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22–26 марта 2010 года. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011.

Alvar J, Aparicio P, Aseffa A et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:334.

Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One* 2012;7:e35671.

Antonioni M, Gramiccia M, Molina R, Dvorak V, Volf P. The role of indigenous phlebotomine sandflies and mammals in the spreading of leishmaniasis agents in the Mediterranean region. *Eurosurveill* 2013;18:20540.

Arce A, Estirado A, Ordobas M, Sevilla S, García N, Moratilla L et al. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012. *Eurosurveill* 2013;18:20546.

Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis* 2016;63:1539–57.

Bailey MS, Green AD, Ellis CJ, O’Dempsey TJ, Beeching NJ, Lockwood DN et al. Clinical guidelines for the management of cutaneous leishmaniasis in British military personnel. *J R Army Med Corps* 2005;151:73–80.

Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, Zaatour A, Ben Alaya N, Bettaieb J et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med* 2013;368:524–32.

Blum J, Buffet P, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E et al. LeishMan recommendations for treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis in travelers. *J Travel Med* 2014;21:116–29.

Blum J, Lockwood DNJ, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E et al. Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. *Int Health* 2012;4:153–63.

Boecken G, Sunderkotter C, Bogdan C, Weitzel T, Fischer M, Müller A et al. [Diagnosis and therapy of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Germany]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9 (Suppl 8):1–51.

Buffet PA, Rosenthal E, Gangneux JP, Lightburne E, Couppié P, Morizot G et al. [Therapy of leishmaniasis in France: consensus on proposed guidelines]. *Presse Med* 2011;40:173–84.

Castro A, Carrillo E, San Martín JV, Botana L, Molina L, Matía B et al. Lymphoproliferative response after stimulation with soluble leishmania antigen (SLA) as a predictor of visceral leishmaniasis (VL) relapse in HIV+ patients. *Acta Trop* 2016;164:345–51. PMID:27693332.

Chappuis F, Rijal S, Soto A, Menten J, Boelaert M. A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis. *BMJ* 2006;333:723.

- Copeland NK, Aronson NE. Leishmaniasis: treatment updates and clinical practice guidelines review. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:426–37.
- Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2195.
- Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Russo R, Gaeta GB et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multicentre trial. *Q J Med* 1994;87:75–81.
- Dujardin JC, Campino L, Cañavate C, Dedet JP, Gradoni L, Soteriadou K et al. Spread of vector-borne diseases and neglect of leishmaniasis, Europe. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1013–18.
- Eiras DP, Kirkman LA, Murray HW. Cutaneous leishmaniasis: current treatment practices in the USA for returning travelers. *Curr Treat Options Infect Dis* 2015;7:52–62.
- Ejov M, Dagne D. Strategic framework for leishmaniasis control in the WHO European Region 2014–2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014.
- Franco AO, Davies CR, Mylne A, Dedet JP, Gállego M, Ballart C et al. Predicting the distribution of canine leishmaniasis in western Europe based on environmental variables. *Parasitology* 2011;138:1878–91.
- Gandacu D, Glazer Y, Anis E, Karakis I, Warshavsky B, Slater P, Grotto I. Resurgence of cutaneous leishmaniasis in Israel, 2001–2012. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1605–11.
- Gradoni L. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in the European Union: operational and research challenges. *Eurosurveill* 2013;18:20539.
- Gradoni L, Soteriadou K, Louzir H, Dakkak A, Toz SO, Jaffe C et al. Drug regimens for visceral leishmaniasis in Mediterranean countries. *Trop Med Int Health* 2008;13:1272–6.
- Gürel MS, Yeşilova Y, Olgen MK, Ozbel Y. [Cutaneous leishmaniasis in Turkey]. *Turkiye Parazit Derg* 2012;36:121–9.
- Hodiamont CJ, Kager PA, Bart A, de Vries HJC, van Thiel PP, Leenstra T et al. Species-directed therapy for leishmaniasis in returning travellers: a comprehensive guide. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2832.
- Magill AJ. Leishmaniasis. In: Magill AJ, Ryan ET, Hill D, Solomon T, editors. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*. Philadelphia (PA): Elsevier; 2013:740–58.
- Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Cascio A. Leishmaniasis in travelers: a literature review. *Travel Med Infect Dis* 2014;12:563–81.
- Millán J, Ferroglio E, Solano-Gallego L. Role of wildlife in the epidemiology of *Leishmania infantum* infection in Europe. *Parasitol Res* 2014;113:2005–14.
- Monge-Maillo B, López-Vélez R. Miltefosine for visceral and cutaneous leishmaniasis: drug characteristics and evidence-based treatment recommendations. *Clin Infect Dis* 2015;60:1398–404.
- Monge-Maillo B, López-Vélez R. Therapeutic options for Old World cutaneous leishmaniasis and New World cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Drugs* 2013;73:1889–920.
- Monge-Maillo B, López-Vélez R. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. *Drugs* 2013;73:1863–88.

- Monge-Maillo B, López-Vélez R. Treatment options for visceral leishmaniasis and HIV coinfection. *AIDS Rev* 2016;18:32–43.
- Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, López-Vélez R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3021.
- Morizot G, Kendjo E, Mouri O, Thellier M, Pérignon A, Foulet F et al; Cutaneous Leishmaniasis French Study Group. Travelers with cutaneous leishmaniasis cured without systemic therapy. *Clin Infect Dis* 2013;57(3):370–80.
- Pagliano P, Carannante N, Rossi M, Gramiccia M, Gradoni L, Faella FS et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:229.
- Pan American Health Organization. *Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento*. Washington (DC): Pan American Health Organization; 2013.
- Petrela R, Kuneshka L, Foto E, Zavalani F, Gradoni L. Pediatric visceral leishmaniasis in Albania: a retrospective analysis of 1210 consecutive hospitalized patients (1995–2009). *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e814.
- Ready PD. Leishmaniasis emergence in Europe. *Eurosurveill* 2010;15:19505.
- Solano-Gallego L, Koutinas A, Miró G, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L et al. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol* 2009;165:1–18.
- Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. *Ther Adv Infect Dis* 2016;3:98–109.
- Syriopoulou V, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Manolaki AG, Sereti E et al. Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2003;36:560.
- Van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R et al. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:286.
- Van Griensven J, Diro E, López-Vélez R, Ritmeijer K, Boelaert M, Zijlstra EE et al. A screen-and-treat strategy targeting visceral leishmaniasis in HIV-infected individuals in endemic East African countries: the way forward? *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3011.
- WHO. *Manual for case management of cutaneous leishmaniasis in the WHO Eastern Mediterranean Region*. Cairo: WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean; 2014.
- WHO. *Outlining a strategic framework on leishmaniasis control. Report of a WHO meeting, Tbilisi, Georgia, 16–18 April 2013*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014.
- WHO recommended surveillance standards, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 1999. WHO/CDS/CSR/ISR/99.2.
- Zeegelaar JE, Steketee WH, van Thiel PP, Wetsteyn JC, Kager PA, Faber WR. Changing pattern of imported cutaneous leishmaniasis in the Netherlands. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:1–5.

Приложение 1. Информация по странам и ежегодная заболеваемость ВЛ¹⁶

Азербайджан. Заболеваемость повысилась после распада СССР. Большинство очагов ВЛ локализуется в предгорных районах, и 86% случаев возникают среди детей младшего возраста. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет от 60 до 110 случаев. Коинфекции лейшманиоз–ВИЧ возникают редко. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней, показатель излеченности = 90%).

Албания. ВЛ – часто встречающееся заболевание. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет от 140 до 210 случаев. Это типичная детская болезнь, однако ВЛ также регистрируется и среди взрослых. Это обстоятельство отличает Албанию от других европейских стран, где большинство случаев в настоящее время возникают среди взрослых. Зарегистрированы случаи коинфекции лейшманиоз–ВИЧ. Наиболее часто применяемая схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней, показатель излеченности = 98,2%), вторая линия: LAV (3 мг/кг/день в дни 1–5, 17 и 21).

Армения. Заболеваемость возобновилась после 1999 г. Большинство случаев среди детей раннего возраста возникают в районах на границе с Азербайджаном, Грузией, Ираном и Турцией. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет от 10 до 30 случаев. Зарегистрированы случаи коинфекции лейшманиоз–ВИЧ. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней, случаются рецидивы).

Болгария. Большинство случаев ранее возникали на юге страны (Фракийская низменность и долина реки Струмы). В настоящее время, однако, наиболее эндемичный регион – это муниципалитет Петрич. Случаи возникают во всех возрастных группах. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет от 8 до 12 случаев. Коинфекции лейшманиоз–ВИЧ наблюдаются крайне редко. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 20–28 дней).

Босния и Герцеговина. Случаи ВЛ носят спорадический характер, болезнь является гипозндемичной на юге и юго-востоке Герцеговины. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ – менее пяти случаев. Коинфекции лейшманиоз–ВИЧ наблюдаются крайне редко. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы, второй линии – традиционный ABD.

Бывшая югославская Республика Македония. Свыше половины случаев ВЛ возникают в центральной части страны, при этом 52% случаев приходится на пациентов в возрасте от 20 до 40 лет. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет от 9 до 13 случаев. Коинфекции лейшманиоз–ВИЧ наблюдаются крайне редко. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней, показатель излеченности – 98%), вторая линия: ABD (0,5 мг/кг/день в течение 20 дней).

¹⁶ WHO. Leishmaniasis: country profiles (http://www.who.int/leishmaniasis/burden/Country_profiles/en).

Греция. ВЛ все еще часто встречается в ряде районов страны. Недавно произошел сдвиг от преимущественно детских случаев в сторону заболеваемости среди взрослых. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет от 50 до 80 случаев. Случаи коинфекции лейшманиоз–ВИЧ составляют 0,6%. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 20–30 дней, показатель излеченности > 95%), вторая линия: LАВ (3 мг/кг/день в течение 6–10 дней для взрослых и 5 мг/кг/день в течение 2 дней для детей).

Грузия. Число случаев возрастает с 1996 г. Основной эндемичный регион расположен между столицей (Тбилиси) и границей с Арменией, причем многочисленные случаи возникают в самой столице. ВЛ регистрируется преимущественно среди детей, однако отмечается относительно высокое число случаев среди взрослых, это свидетельствует о том, что болезнь, по-видимому, развивается от эндемичной до эпидемической ситуации. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет от 50 до 100 случаев. Коинфекции лейшманиоз–ВИЧ возникают крайне редко. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней, показатель излеченности – 96%).

Израиль. Отмечаются лишь спорадические случаи ВЛ среди людей. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ не достигает 5 случаев. Из числа всех случаев ВЛ 21% приходится на коинфекцию лейшманиоз–ВИЧ. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней, показатель излеченности > 95%), вторая линия: LАВ (3 мг/кг/день в дни 1–5, 10, 14 и 21).

Испания. ВЛ носит главным образом эндемичный характер, встречаясь вдоль средиземноморского побережья и в Мадриде. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет от 140 до 210 случаев. Треть всех случаев приходится на коинфекцию лейшманиоз–ВИЧ. В 2013 г. была зафиксирована вспышка в Мадриде, при которой число пациентов превысило 500 (38% – ВЛ), из которых 17% страдали от той или иной степени иммуносупрессии. Схема лечения первой линии: LАВ (3–5 мг/кг/день в течение 3–10 дней, показатель излеченности – 90%) или препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней).

Италия. Самые значимые очаги находятся в Тоскане, на Сицилии, в Кампании и на Сардинии. При этом наибольшая заболеваемость характерна для регионов Сицилии и Неаполя. Италия представила первые европейские свидетельства о возникновении и распространении на север передачи ВЛ в качестве возможного результата изменения климата. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет от 160 до 240 случаев. Половина случаев отмечается среди детей. Коинфекция лейшманиоз–ВИЧ устойчиво росла до 1997 г., после чего заболеваемость резко упала, поскольку была внедрена в практику высокоактивная антиретровирусная терапия. Схема лечения первой линии: LАВ (3 мг/кг/день в течение 6–7 дней, показатель излеченности > 95%); вторая линия: милтефозин (2,5 мг/кг/день в течение 28 дней).

Казахстан. ВЛ почти исчез после 1960 г. Изолированные случаи возникали в центральной части Кызылординской области после 2000 г. В период с 2000 по 2012 г. было зарегистрировано 13 случаев ВЛ, включая 8 летальных исходов. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ – менее пяти случаев. Коинфекции лейшманиоз–ВИЧ наблюдаются крайне редко. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день, показатель излеченности – 100%).

Кипр. Возникают только спорадические случаи. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость – менее пяти случаев. Коинфекции лейшманиоз–ВИЧ наблюдаются крайне редко. Схема лечения первой линии: ABLC или LAB (3 мг/кг/день в дни 1–5 и 10, показатель излеченности > 95%).

Кыргызстан. После 1968 г. не зарегистрировано ни одного случая, однако существование естественных очагов в странах, граничащих с Кыргызстаном, обуславливает высокий риск возникновения местной передачи.

Мальта. ВЛ в одно время был широко распространен, однако после 1960-х годов заболеваемость значительно снизилась. За истекший с того времени период более распространенными являлись случаи среди взрослых. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ – менее пяти случаев. Коинфекции лейшманиоз–ВИЧ наблюдаются крайне редко. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 30 дней, показатель излеченности – 94%); вторая линия: LAB.

Монако. ВЛ среди людей встречается относительно редко.

Португалия. Основные эндемические очаги – регион Алту-Дору, городской регион Лиссабона и провинция Алгарве на юге страны. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет от 20 до 30 случаев. Преобладающая часть случаев коинфекции лейшманиоза–ВИЧ сосредоточена в Лиссабоне. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 20–28 дней, показатель излеченности > 95%), вторая линия: LAB (3–5 мг/кг/день в течение 5–10 дней, показатель излеченности > 95%).

Румыния. Первый случай ВЛ был зарегистрирован в 1912 г. В 1954 г. была описана вспышка ВЛ в регионе Олтения. До 1989 г. других случаев задокументировано не было. Однако с тех пор как многие жители стали сезонными рабочими, мигрирующими в страны южного Средиземноморья, в настоящее время в Румынии регистрируются случаи завозного ВЛ. Схема лечения первой линии: ABD.

Таджикистан. Гражданская война 1992 г. оказала крайне неблагоприятное влияние, способствовав распространению лейшманиоза на новые территории. Регионы, эндемичные по ВЛ, включают Горно-Бадахшанскую автономную область и Согдийскую область. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет 100 случаев. Случаев коинфекции лейшманиоз–ВИЧ не зарегистрировано. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (15–20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней, показатель излеченности – 95%).

Туркменистан. ВЛ регистрировался в прошлом, однако в последнее время новых случаев не возникало.

Турция. Оценочное значение ежегодной заболеваемости ВЛ составляет от 30 до 35 случаев. Коинфекции лейшманиоз–ВИЧ наблюдаются крайне редко. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней, показатель излеченности = 95%); вторая линия: LAB.

Узбекистан. ВЛ был практически полностью элиминирован, однако в настоящее время число случаев вновь растет, в основном среди детей. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет 30 случаев. Коинфекции лейшманиоз–ВИЧ наблюдаются крайне редко. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней, показатель излеченности – 100%).

Украина. Случаев местного заражения ВЛ не зарегистрировано. За период с 1995 по 2010 г. зарегистрирован 41 завозной случай.

Франция. 97–99% случаев возникают в средиземноморских районах (Северные, Прованс, Лазурный Берег, Восточные Пиренеи, Приморские Альпы и Корсика). По оценочным данным, ежегодная заболеваемость ВЛ составляет от 20 до 30 случаев. Большинство случаев возникает у взрослых с нарушенной системой иммунитета. Случаи коинфекции лейшманиоз–ВИЧ выявляются в средиземноморских районах и в Париже и составляют 38% от всех случаев ВЛ. Схема лечения первой линии: LAB (3 мг/кг/день в течение 6 дней, показатель излеченности > 95%); вторая линия: милтефозин (2,5 мг/кг/день в течение 28 дней) или препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней).

Хорватия. Возникают только спорадические случаи. По оценочным данным, ежегодная заболеваемость составляет от 6 до 8 случаев. Коинфекции лейшманиоз–ВИЧ наблюдаются крайне редко. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней, показатель излеченности = 91%); второй линии: традиционные или липидные препараты ABD.

Черногория. Расчетная годовая заболеваемость ВЛ – меньше 5 случаев. 67% случаев возникают у детей младше 15 лет. Коинфекции лейшманиоз–ВИЧ наблюдаются крайне редко. Схема лечения первой линии: препараты сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день).

Приложение 2. Информация о лекарственных препаратах, применяемых для лечения ВЛ

Препараты пентавалентной сурьмы

Эти средства в настоящее время рассматриваются в качестве препаратов первой линии в различных странах мира за исключением тех регионов, где к ним развилась устойчивость. Так, в штате Бихар (Индия), где уровни устойчивости приближаются к 60% всех случаев, эти препараты более не рекомендуются для применения. Устойчивость к препаратам сурьмы (вплоть до 8%) в настоящее время распространяется и на территорию Непала, который граничит с Индией.

Препараты сурьмы весьма эффективны для лечения случаев ВЛ, вызываемых *L. donovani*, в Бангладеш и в Восточной Африке. ВЛ в странах Нового Света вызывается *L. infantum chagasi*. Наиболее пораженная страна – Бразилия, где применение препаратов сурьмы позволяет получить высокий процент излеченности. В недавних рекомендациях Панамериканской организации здравоохранения (ПАОЗ) по лечению лейшманиоза в странах Америки как один из препаратов первой линии для лечения ВЛ указывается МА в дозе 20 мг Sb^{5+} /кг/день в/м или в/в в течение 30 дней.

В странах Средиземноморья терапевтические доказательства менее убедительны, и даже в пределах одной и той же зоны клиническая практика варьируется от страны к стране. В течение 1990-х годов препараты сурьмы использовались в качестве средств первой линии в таких странах, как Алжир, Греция, Испания, Италия, Мальта, Марокко, Португалия, Тунис и Франция, где достигались 95%-ные показатели излеченности среди пациентов с нормальным иммунным ответом. Однако по информации, собранной в XXI веке из 11 стран Южной Европы, Северной Африки и Ближнего Востока, имеется определенная вариабельность в рекомендациях в отношении лечения. Так, в Марокко, Тунисе, Турции и Палестине препараты сурьмы или ABD использовались в качестве двух вариантов первой линии (хотя препараты сурьмы не назначали пациентам с тяжелым иммунодефицитом, а препараты LAB рекомендовались для лечения рецидивов после назначения препаратов сурьмы). Во Франции, Италии и Кипре схема первой линии предусматривала применение LAB, и рецидивы лечили также с использованием различных схем тех же препаратов. В рамках недавно опубликованного исследования был проведен сбор данных в Албании о случаях в период с 1995 до 2009 г. Было проанализировано в общей сложности 1210 случаев ВЛ среди детей в возрасте от 0 до 14 лет. Выводы показали, что препараты сурьмы в дозе 20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 21–28 дней продолжают быть эффективными с показателем излеченности 99%.

Два препарата, содержащих пентавалентную сурьму, – это МА (глюкантим, 81 мг/ Sb^{5+} /мл) и SSG (пентостам, 100 мг/ Sb^{5+} /мл). МА – это препарат, используемый в большинстве средиземноморских стран за исключением Ливии и Сирийской Арабской Республики, где используют SSG. По результатам ряда клинических испытаний, анализирующих различные дозы и длительность лечения, в 1992 г. была дана заключительная рекомендация: парентеральное назначение 20 мг/ Sb^{5+} /кг без верхнего предела 850 мг/день в течение 28–30 дней. Препарат можно назначать внутримышечно или внутривенно (вводить медленно, в течение 5 минут). Препараты сурьмы имеют короткий период метаболизма и быстро выводятся с мочой.

В ходе лечения нередко отмечаются такие побочные эффекты, как боль в мышцах и крупных суставах, головная боль, недомогание, слабость, анорексия и тошнота. В качестве симптоматической терапии можно использовать нестероидные противовоспалительные препараты. Часто наблюдаются повышение активности аминотрансферазы, липазы и амилазы, а также отклонения на электрокардиограмме (ЭКГ). У пациентов с тяжелой иммуносупрессией могут развиваться жизнеугрожающий панкреатит или кардиотоксические состояния. Следует еженедельно проверять значения активности аминотрансфераз, липаз, амилаз, содержание калия, креатинина, азота мочевины крови и глюкозы в сыворотке, а также определять полную формулу крови и проводить ЭКГ. Следует избегать приема препаратов, вызывающих удлинение интервала QTc на ЭКГ. Лечение следует прерывать, если QTc превышает 0,5 секунды или при наличии вогнутой формы сегмента ST, клинически выраженных аритмий, а также состояний клинического панкреатита от умеренных до тяжелых форм. Следует избегать применения препаратов сурьмы среди пациентов с тяжелым поражением почек, и требуется модификация дозы (сокращение дневной дозы или повышение междозового интервала) в случае почечной недостаточности. Эти препараты следует также с осторожностью применять у пациентов с сопутствующими сердечными аритмиями, или если пациенты применяют препараты, влияющие на интервал QTc ЭКГ.

ABD

В странах Нового Света ABD используется для лечения ВЛ. Руководство ПАОЗ по лечению лейшманиоза в странах Америки рекомендует ABD в качестве препарата первой линии (1 мг/кг/день в/в до максимальной суммарной дозы 800 мг).

Клинические исследования схем лечения ВЛ в Индии (*L. donovani*), продемонстрировали показатели ответа 98–100% в качестве лечения первой линии (по схеме 1 мг/кг/день ежедневно или через день вплоть до 20 доз или даже в меньших дозах – 0,5 мг/кг/день, через день, на протяжении вплоть до 14 дней).

Ретроспективные исследования пяти случаев ВЛ в Тунисе, при которых проводилось лечение ABD в дозе 0,5–1 мг/кг/день в среднем в течение 25 дней, позволили получить 100%-ный уровень терапевтического ответа. Однако в Европейском регионе ВОЗ исследований использования ABD в лечении ВЛ не проводилось, поскольку в большинстве стран вместо ABD используется LAB.

ABD назначается внутривенно в дозе 0,7–1 мг/кг/день, через день, до достижения 15–20 доз. Частыми вторичными эффектами являются реакции, связанные с инфузиями, электролитные отклонения (гипокалиемия, гипомагниемия), токсичные воздействия на почки и анемия. Премедикация в форме солевой нагрузки и медленное капельное вливание в течение 2–6 часов позволяют свести к минимуму возникающие неблагоприятные эффекты. Следует еженедельно определять показатели биохимии крови и полную формулу крови.

LAB

LAB находит широкое применение в Индии и Бангладеш, где достигаются уровни излеченности свыше 95% при использовании препарата в дозе 3–5 мг/кг/день в течение 3–5 дней (суммарная доза 15 мг/кг) и даже в меньших дозах – 10 мг/кг однократно или два раза. В других несравнительных исследованиях обнаружено, что однократная доза 7,5 мг/кг позволяла достичь уровня излеченности 96%. LAB в настоящее время является препаратом

первой линии для лечения ВЛ в регионе Индостана. Что касается Восточной Африки, там для излечения ВЛ, по всей вероятности, требуются более высокие дозы.

В Бразилии дозы 20 мг/кг доказали свою эффективность. В руководстве ПАОЗ по лечению лейшманиоза в странах Америки рекомендуется LАВ (3,5 мг/кг/день в/в в течение 3–6 дней до достижения суммарной дозы 20 мг) в качестве одного из предпочтительных терапевтических вариантов первой линии.

В Южной Европе дозы 3–5 мг/кг/день до достижения суммарной дозы 18–21 мг/кг по различным схемам продемонстрировали эффективность для 99–100% пациентов. Суммарные дозы 15, 18 и 24 мг/кг были апробированы в Италии с уровнями ответа соответственно 91%, 98% и 100%. В Греции LАВ, назначаемый в суммарной дозе 20 мг/кг в виде двухдневного курса, позволил получить уровень излеченности 98%. В противоположность этому, при назначении в течение свыше пяти дней, уровень излеченности составлял 90%. Накапливается важный объем фактических данных в отношении применения LАВ в педиатрической практике в Европе с уровнями ответа свыше 97% при суммарных дозах 18–24 мг/кг, применяемых по различным схемам. Было показано, что LАВ сокращает среднюю длительность госпитализации в большей степени, чем препараты сурьмы, и эффективен в тех случаях, когда предшествующее применение препаратов сурьмы было безуспешным. Ввиду вышеизложенных причин и несмотря на отсутствие рандомизированных клинических испытаний, LАВ рассматривается в качестве предпочитаемого метода лечения ВЛ в странах Европейского региона ВОЗ как у взрослых, так и у детей.

LАВ вводят внутривенно (капельно в течение 2 часов) взрослым в дозе 3–5 мг/кг/день в течение 3–10 дней (суммарная доза 18–30 мг/кг); детям в дозе 3–5 мг/кг/день в течение 3–5 дней (суммарная доза 18–20 мг/кг).

LАВ переносится лучше, чем АВД, но обладает такими же типами токсического действия. Реакции в связи с внутривенным вливанием LАВ также могут вызываться псевдоаллергией в результате активации комплемента под воздействием липосом. Следует еженедельно определять показатели биохимии крови и полную формулу крови. LАВ не подвержен активному метаболизму и крайне медленно выводится через почки и желчевыводящую систему. При почечной недостаточности модификации дозы не требуется.

Пентамидин

Имеются лишь скудные литературные данные относительно применения пентамидина для лечения ВЛ в Европейском регионе ВОЗ или в Латинской Америке. По причине сниженной эффективности, серьезных и порой необратимых токсических проявлений и наличия других терапевтических вариантов в последние годы пентамидин практически вышел из употребления. Тем не менее его все же можно использовать в рамках поддерживающей терапии при коинфекции ВЛ–ВИЧ в целях профилактики рецидивов.

Пентамидина изетионат можно назначать внутримышечно или внутривенно в дозе 4 мг/кг/день через день или три раза в неделю в количестве 15–20 доз. Токсические проявления включают тошноту, рвоту, расстройство вкуса, головную боль, гипо- или гипергликемию, инсулинозависимый сахарный диабет, панкреатит, гипотензию, удлинение интервала QTc на ЭКГ, поражения почек, гиперкалиемию, гипокальциемию, печеночные расстройства и цитопению, а также боли и стерильные абсцессы в местах внутримышечных инъекций. Для сведения к минимуму риска артериальной гипотензии при внутривенном

введении препарат следует вводить медленно, в течение одного-двух часов. Пациент должен находиться в положении лежа, а также необходимо проверять основные функции жизнедеятельности перед, во время и после вливания до достижения стабильных показателей. Следует определять показатели биохимии и полную формулу крови, а также проверять ЭКГ во время и по завершении курса лечения. Проверяйте уровень глюкозы натощак в крови (и в моче) перед введением каждой дозы, примерно через три недели и через два-три месяца после завершения лечения.

Паромомицин (аминозидин)

Этот антибиотик из группы аминогликозидов назначают внутримышечно, он продемонстрировал свою высокую эффективность в Индии в дозе 15 мг/кг/день в течение 21 дня. Однако в Восточной Африке требуются более высокие дозы, отмечается более низкий уровень терапевтического ответа в Судане. Препарат продемонстрировал свою высокую эффективность в Восточной Африке при комбинировании с препаратами сурьмы. Не имеется данных в отношении лечения ВЛ, вызванного *L. infantum*, в странах Средиземноморья или в Латинской Америке.

Милтефозин

Ряд клинических испытаний, проведенных в регионе Индостана на основе применения схем милтефозина в дозе 2,5 мг/кг/день в течение 28 дней у взрослых, позволил получить уровень излеченности свыше 90% при последующем наблюдении через шесть месяцев. Однако среди детей уровень излеченности ниже (85%), и они нуждаются в более высоких дозах. Имеются серьезные опасения относительно развития устойчивости к милтефозину, поскольку этот феномен легко воспроизводится *in vitro*. В Восточной Африке уровень излеченности составляет около 75%. Надежных данных относительно эффективности милтефозина в лечении ВЛ в регионе Средиземноморья и в Латинской Америке опубликовано не было. Милтефозин – это отличный кандидат для комбинации с другими противолейшманиозными препаратами.

Милтефозин назначают для приема внутрь в течение 28 дней: детям в возрасте 2–11 лет – 2,5 мг/кг/день; 12 лет и старше, но с массой тела менее 25 кг – 50 мг/день; 12 лет и старше, с массой тела 25 кг и более – 100 мг/день; 12 лет и старше, но с массой тела 50 кг и более – 150 мг/день.

На ранних этапах курса лечения часто наблюдаются тошнота, рвота и диарея. Рекомендуется принимать препарат вместе с пищей. Другие наблюдаемые вторичные эффекты – головокружение, боли в мошонке, токсическое воздействие на почки и печень. Женщины репродуктивного возраста должны проводить тест на беременность перед началом лечения, применять эффективные контрацептивы во время лечения и в течение трех месяцев после его завершения и не должны полагаться на гормональную контрацепцию, если страдают от рвоты или диареи. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и в течение 5 месяцев после его завершения. Проверяйте функции почек и печени и определяйте полную формулу крови до начала лечения и затем еженедельно.

Комбинированная терапия

Большинство испытаний комбинированной терапии были проведены в Азии (Индия, Бангладеш), в Африке (Судан, Эфиопия) и в странах Америки (Бразилия). Отличные

результаты, с уровнем излеченности, аналогичным тем, что получены при более длительном лечении, были достигнуты путем комбинации однократной дозы LAB 5 мг/кг с милтефозином в течение 7–14 дней; однократной дозы LAB 5 мг/кг с паромомицином 15 мг/кг/день в течение 10 дней; или при сочетании милтефозина с паромомицином, оба в течение 10 дней. В Восточной Африке комбинированная терапия препаратами сурьмы 20 мг Sb^{5+} /кг/день плюс паромомицин 15 мг/кг/день, оба препарата в течение 17 дней, повышала уровень ответа в сравнении с SSG в качестве монотерапии с получением показателей излеченности свыше 90%. В Европейском регионе ВОЗ клинических испытаний с использованием комбинированной терапии ВЛ не проводилось.

Приложение 3. Стандартная операционная процедура традиционной паразитологической диагностики

Взятие образцов кожи

1. Обработайте весь пораженный участок и его края 70%-ным этиловым спиртом (по крайней мере, за 4 минуты до любой инъекции).
2. Введите 0,1–0,5 мл лидокаина с адреналином, используя короткую иглу 23-го калибра, до формирования зоны побледнения. Нет необходимости обезболивать весь пораженный участок. При поражениях на пальцах рук или ног используйте лидокаин без адреналина (риск некроза).
3. Удалите корку (рис. А3.1) и появляющуюся кровь с использованием скальпеля и марлевой салфетки и скарифицируйте край и центр поражения с применением некоторого усилия, пока тканевой материал не будет заметен на поверхности лезвия скальпеля (рис. А3.2).
4. Осторожно поместите лезвие скальпеля на поверхность предметного стекла, так чтобы нанести на него тонкий слой скарифицированного материала (рис. А3.3).
5. Высушите предметное стекло при комнатной температуре в течение не менее 3 минут.
6. Зафиксируйте препараты метанолом и окрасьте по методу Гимзы, следуя валидированным процедурам (см. ниже).



Рисунок А3.1. Удаление корки



Рисунок А3.2. Скарификация края пораженного участка



Рисунок А3.3. Нанесение материала тонким слоем на предметное стекло

Окраска по методу Гимзы

Реагенты, расходные материалы и оборудование

- краситель Гимзы
- буфер Гимзы
- предметные стекла, промытые этиловым спиртом
- маркер по стеклу
- составной бинокулярный микроскоп с подвижным столиком
- окуляр 10х
- объективы 10х (сухой), 40х (сухой) и 100х (иммерсионный масляный)

Процедура

1. Зафиксируйте препараты, высушенные на воздухе, путем двукратного кратковременного погружения в лабораторный стакан с метанолом.
2. Извлеките препараты из стакана и высушите на воздухе.
3. Окрасьте препараты разведенным красителем Гимзы (1:20 по объему) в течение 20 минут (для разведения 1:20 добавьте 2 мл базового раствора красителя Гимзы к 40 мл буферной воды в стакане).
4. Промойте препараты, погружая их на короткое время в контейнер с буферной водой (одно или два погружения).
5. Высушите на воздухе.
6. Исследуйте препараты под микроскопом (объективы 40x и 100x).
7. Изучайте мазки в течение не менее 20 минут (1000 полей) при увеличении 400x или 1000x.
8. Мазок может считаться позитивным, если удастся заметить по меньшей мере две амастиготы (рис. А3.4). Для достоверной идентификации в амастиготной форме должно быть видно ядро, кинетопласт и плазматическая мембрана.

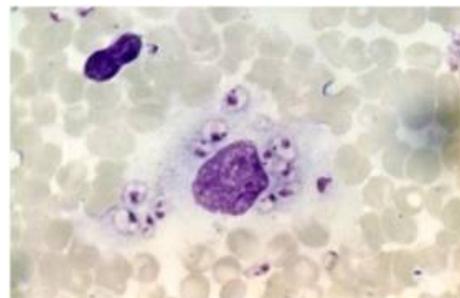


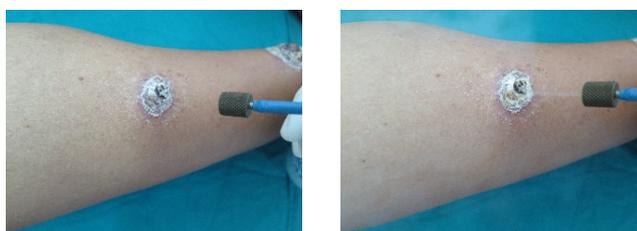
Рисунок А3.4. Амастиготы в цитоплазме макрофагов

Приложение 4. Стандартная операционная процедура для криотерапии и инъекции препарата сурьмы внутрь поражения

Протрите зону поражения тампоном с антисептиками в течение нескольких минут перед началом процедуры. Повторяйте процедуру раз в неделю до полного заживления поражений. Как правило, требуется от трех до пяти процедур для заживления большей части поражений.

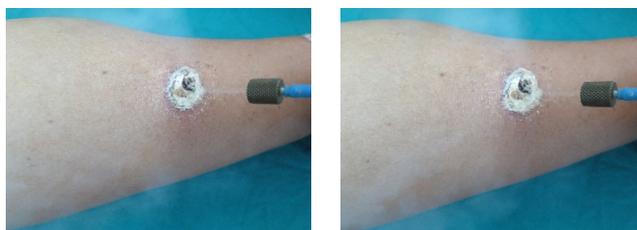
Криотерапия

Нанесите жидкий азот ($-195\text{ }^{\circ}\text{C}$) на участок поражения (рис. А4.1. А–D) и на расстояние до 2 мм за пределами края поражения (рис. А4.2) до забеливания в течение 10 секунд. В идеале следует использовать распылитель. При его отсутствии применяйте аппликатор с ватным наконечником.



А

В



С

Д

Рисунок А4.1. Нанесение жидкого азота

Рисунок А4.2.
Сплошное
забеливание
пораженного
участка



Если криотерапия применяется перед инъекцией препарата сурьмы в пораженный участок, достаточно однократного сплошного забеливания в течение 10 секунд. Если криотерапия используется изолированно, процедуру следует повторить два-три раза через короткие интервалы с общей длительностью 30 секунд.

Введение препарата в пораженный участок

1. С соблюдением требований асептики наберите содержимое из ампулы препарата сурьмы для парентерального введения.
2. Инъекцируйте препарат сурьмы (немедленно после применения жидкого азота) в три точки по периферии пораженного участка поражения, так чтобы его границы побелели (рис. А4.3. А–Е) до полной инфильтрации всего участка.



A



B



C

**Рисунок А4.3.
Инfiltrация участка
поражения препаратом
сурьмы**



D



E

Внешний вид пораженного участка до процедуры показан на рисунке А4.4, в конце процедуры – на рисунке А4.5.



Рисунок А4.4. Вид до процедуры



Рисунок А4.5. Вид после процедуры

Приложение 5. Стандартная операционная процедура для термотерапии

Термотерапия – это методика лечения КЛ путем локализованного нагрева участка поражения при помощи портативного устройства, работающего на элементах питания, – генератора местного переменного электрического поля в радиочастотном диапазоне.

Показания

- Папула, узелок или язва размером менее 4 см.
- Имеется меньше четырех поражений.
- Поражения не локализованы близко к глазам, носу или губам.

Методика

Единый сеанс термотерапии состоит из одного или более применений локализованного нагрева (50 °С) в течение 30 секунд в зависимости от размера поражения. Зона между электродами охватывает площадь 49–73 мм². Поэтому для обработки всего пораженного участка может потребоваться ряд сеансов термотерапии.

Процедура

1. Прозеинфицируйте пораженный участок и 2 см по границе здоровой кожи вокруг поражения с применением антисептика (например, 0,1% раствора диоксида хлора).
2. Анестезируйте пораженный участок поражения 1%-ным раствором лидокаина гидрохлорида.
3. Увлажните участок стерильным физиологическим раствором.
4. Примените локализованный нагрев в течение 30 секунд (рис. А5.1).
5. Нанесите гель с диоксидом хлора на участок поражения и покройте его после лечения.



Рисунок А5.1. Применение термотерапии

Последующее наблюдение за пациентом

Показано наблюдение за пациентом после завершения лечения через 14, 30, 45 и 180 дней. Важно объяснить пациентам, что если поражение не заживет, они должны вновь обратиться в медицинское учреждение.

Приложение 6. Системное лечение КЛ с применением препаратов пентавалентной сурьмы

Препараты и дозировка

Для лечения лейшманиоза применяются препараты пентавалентной сурьмы (Sb^{5+}) МА и SSG. Наиболее часто применяемый в Европейском регионе ВОЗ препарат – это МА, который имеется в продаже (производитель «Санофи-Авентис») под названием глюкантим, раствор для инъекций в ампулах по 5 мл, содержащих 405 мг Sb^{5+} , то есть 81 мг Sb^{5+} /мл. Доза МА основана на количестве Sb^{5+} .

Рекомендуемая дозировка для системного лечения КЛ составляет 20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 20 дней.

Противопоказания

Для системного применения препаратов сурьмы при КЛ имеются следующие противопоказания:

- возраст старше 60 лет;
- любые серьезные заболевания сердца, печени или почек;
- беременность.

Риск СНЯ при использовании этой терапии, вероятно, выше для пожилых пациентов, чем для более молодых, что требует специализированной консультации и тщательного последующего наблюдения.

Способ применения

Способ введения – в/в или в/м. Фармакокинетика Sb^{5+} почти одинакова как для в/в, так и для в/м введения. Выбор способа введения зависит от конкретных условий.

- Внутримышечное введение более пригодно в отдаленных учреждениях с плохим оборудованием. Препарат можно вводить путем глубоких внутримышечных инъекций. Если объем инъецируемой жидкости превышает 10 мл, его следует делить на две дозы: в каждую ягодичу или в каждое бедро.
- Внутривенное введение гораздо менее болезненное. Взрослым следует вводить препарат, разведенный в 50–200 мл 5%-ного раствора глюкозы, капельно в течение 30–60 минут.

Меры предосторожности

Риск тяжелого, даже летального токсического действия препаратов пентавалентной сурьмы повышен у пациентов со следующими сопутствующими состояниями:

- нарушение сердечной деятельности, особенно аритмия;
- почечная недостаточность или поражение печени;
- тяжелые нарушения питания или общее крайне тяжелое состояние организма;
- развернутые стадии ВИЧ-инфекции;
- беременность.

При любых из этих состояний препарат вводить не следует и необходимо назначать один из альтернативных видов терапии.

Мониторинг состояния пациентов

До начала лечения и еженедельно в ходе лечения следует определять полную формулу крови.

До начала лечения и еженедельно в ходе лечения может возникать необходимость в проведении тестов на функцию печени, включая определение активности ферментов сыворотки крови – аланинаминотрансферазы, щелочной аминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Если значение одного из показателей сывороточных аминотрансфераз в три-четыре раза превышает верхние пределы нормы, лечение препаратами сурьмы следует прервать.

Сывороточные амилазы и липазы также следует отслеживать до начала лечения, на второй-третий день и затем еженедельно в ходе лечения. Если сывороточные амилазы более чем в четыре раза выше нормального верхнего предела или если значение сывороточной липазы превышает более чем в 15 раз верхние пределы нормы, а также если эти подъемы в активности ферментов развиваются стремительно или сопряжены с болями в животе, тошнотой и рвотой, применение препаратов сурьмы следует временно прервать.

Функциональные тесты на деятельность почек, включая азот мочевины и сывороточный креатинин, следует проводить перед лечением и еженедельно в ходе лечения.

Измерение ЭКГ рекомендуется проводить дважды в неделю. Лечение следует приостановить, если интервал QTc превышает 0,5 секунды, если отмечаются вогнутость сегмента ST или клинически выраженная аритмия. При возникновении приступов аритмии Адамса – Стокса и внезапном развитии сердечного коллапса следует прекратить лечение препаратами сурьмы и начать введение атропина. Атропин следует ввести внутривенно в дозе 0,5–1,5 мг, а затем внутримышечно по 0,5–1,0 мг каждые три часа. Если лечение атропином безуспешно, следует рассматривать назначение изопреналина или проведение предсердной кардиостимуляции.

Токсичность и побочные эффекты

Легкие побочные эффекты

симптомы: тошнота, анорексия, боли в суставах и мышцах, боль в месте инъекций (сводятся к минимуму у некоторых, но не у всех пациентов путем медленного и глубокого введения и использования лидокаина), слабость, боли в животе.

токсические проявления при лабораторных исследованиях: повышенные уровни амилазы (биохимический панкреатит), повышенный уровень печеночных ферментов (биохимический гепатит), лейкопения/анемия/тромбоцитопения; иногда развивается почечная недостаточность.

изменения на ЭКГ: удлинение сегмента ST и искажение волны T, особенно вогнутость сегмента ST.

тошнота и анорексия: существенная проблема, если пациент уже истощен и обезвожен. Эти проявления отчасти сглаживаются в течение последних недель лечения.

Тяжелые токсические явления

При неукротимой рвоте и боли в животе (возможно, вследствие развития панкреатита) показано применение противорвотных препаратов. При безуспешности этих мер лечение с использованием препаратов Sb^{5+} следует прервать. Если повышение сывороточной амилазы и/или липазы подтверждает наличие панкреатита, лечение препаратами Sb^{5+} следует прервать в том случае, если уровень амилазы более чем в четыре раза выше нормы и/или уровень липазы в 12 раз превышает предел нормы.

Приложение 7. Варианты лекарственной терапии при завозных случаях КЛ и КСЛ

Для лечения завозных случаев КЛ и КСЛ при инфекции паразитами Старого и Нового Света, которые не являются эндемичными в Европейском регионе ВОЗ, используются следующие варианты лекарственной терапии.

Лечение диффузного КЛ (*L. aethiopica*)

- препараты пятивалентной сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 20 дней)
- ЛАВ (суммарная доза – 18 мг/кг; 3 мг/кг/день в дни 1–5 и 10)
- пентамидина изетионат (4 мг/кг; 3 вливания в течение 5 дней) или милтефозин (50 мг 3 раза в день в течение 28 дней)

Лечение КСЛ (*L. braziliensis*, *L. panamensis* и *L. guyanensis*)

- препараты пятивалентной сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 28 дней) как монотерапия или в комбинации с пероральным пентоксифиллином (400 мг 3 раза в день, в течение 30 дней).
- ЛАВ (суммарная доза – 18 мг/кг; 3 мг/кг/день в дни 1–5 и 10)
- милтефозин (только в случаях из Боливии и Бразилии) (50 мг 3 раза в день в течение 28 дней)

Лечение КЛ Нового Света в зависимости от вида паразита

L. mexicana

- кетоназол (600 мг/день в течение 28 дней)
- милтефозин (50 мг 3 раза в день в течение 28 дней)
- препараты пятивалентной сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 20 дней)

L. guyanensis и *L. panamensis*

- милтефозин (50 мг 3 раза в день в течение 28 дней)
- пентамидина изетионат (4 мг/кг; 3 вливания в течение 5 дней)
- препараты пятивалентной сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 20 дней)
- кетоназол (600 мг/день в течение 28 дней) (при инфекции *L. panamensis*)

L. braziliensis, *L. peruviana* и *L. amazonensis*

- препараты пятивалентной сурьмы (20 мг Sb^{5+} /кг/день в течение 20 дней)
- ЛАВ (суммарная доза – 18 мг/кг; 3 мг/кг/день в дни 1–5 и 10)
- милтефозин (только в случаях из Боливии и Бразилии) (50 мг 3 раза в день в течение 28 дней)

Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

Государства-члены

Австрия
Азербайджан
Албания
Андорра
Армения
Беларусь
Бельгия
Болгария
Босния и Герцеговина
Бывшая югославская
Республика Македония
Венгрия
Германия
Греция
Грузия
Дания
Израиль
Ирландия
Исландия
Испания
Италия
Казахстан
Кипр
Кыргызстан
Латвия
Литва
Люксембург
Мальта
Монако
Нидерланды
Норвегия
Польша
Португалия
Республика Молдова
Российская Федерация
Румыния
Сан-Марино
Сербия
Словакия
Словения
Соединенное Королевство
Таджикистан
Туркменистан
Турция
Узбекистан
Украина
Финляндия
Франция
Хорватия
Черногория
Чехия
Швейцария
Швеция
Эстония

Оригинал: английский



Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро

UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Тел.: +45 45 33 70 00 Факс: +45 45 33 70 01

Эл. адрес: euwhocontact@who.int

Веб-сайт: www.euro.who.int