

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Случай лейшманиоза в стационаре, сложности клинической диагностики

Л. В. ВАШУРА, М. С. САВЕНКОВА, И. Р. САМСОНОВИЧ, Э. Р. САМИТОВА

Морозовская детская городская клиническая больница,
ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова, Москва

В статье представлены литературные данные по лейшманиозу — заболеванию, не являющемуся эндемичным в Московском регионе, тем не менее врачам всех специальностей следует иметь определенную настороженность в отношении развития данного заболевания, особенно в осенний период времени в связи с широкой миграцией населения. Описаны основные формы лейшманиоза, его клинические симптомы, отражены сложности диагностики, даны современные методы лечения. Также представлен клинический случай, подтвержденный серологическими исследованиями и другими методами.

Ключевые слова: лейшманиоз, клинические формы, диагностика, дифференциальный диагноз, прогноз, течение, лечение

The Case of Leishmaniasis in In-patient Hospital, Problem of Clinical Diagnosis

L. V. Vashura, M. S. Savenkova, I. R. Samsonovich, E. R. Samitova

Morozov Children's Clinical Hospital,
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

In the article presents a review of literature on Leishmaniasis. The disease is not endemic in Moscow region, nevertheless doctors of all specializations should be alert to the development of the disease, especially in autumn due to extensive migration of population. The authors described basic forms of leishmaniasis, its clinical symptoms, problems of diagnosis and modern methods of treatment. The work also presents a clinical case, confirmed by serological tests and other methods.

Key words: leishmaniasis, clinical forms, diagnosis, differential diagnosis, prognosis, progressing of disease, treatment

Контактная информация: Савенкова Марина Сергеевна — д.м.н., проф. каф. функциональной диагностики РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-13-20

УДК 616.993.161

Лейшманиозы — группа паразитарных природно-очаговых заболеваний, распространенных в тропических и субтропических странах; вызывается паразитирующими простейшими рода *Leishmania*, которые человеку передаются через укусы москитов женского пола. Ежегодная инфицированность лейшманиями составляет 1,5 миллиона случаев кожного лейшманиоза и 500 000 случаев висцерального [1]. Лейшманиозы встречаются в 98 странах мира. Из них 72 страны относятся к развивающимся странам, а 13 являются беднейшими в мире. Лейшманиозы, к сожалению, плохо распознаются и диагностируются, поэтому многие случаи остаются нераспознанными. В связи с этим можно предположить, что в эндемичных районах заболеваемость выше, чем регистрируется на практике.

Заболевание впервые было описано более 250 лет назад. Первое описание кожного лейшманиоза принадлежит английскому врачу Пококу (1745). Клиническая картина заболеваний была описана в работах братьев Рассел (1756) и отечественных исследователей и врачей Н. Арндта (1862) и Л. Л. Гейденрейха (1888). Возбудитель кожного лейшманиоза открыт П. Ф. Боровским в 1898 г., описан американским исследователем Дж. Райтом в 1903 г. В 1900—1903 гг. W. Leishman et Ch. Donovan обнаружили в селезенке больных кала-азаром возбудителя висцерального лейшманиоза, идентичного микроорганизму, описанному П. Ф. Боровским. Предположение о связи лейшманиоза с москитами было высказано в 1905 г. Пресс и братьями Сержан и доказано в эксперименте А. Донатье и Л. Парро в 1921 г. В 1908 г. Ш. Николь и в 1927—1929 гг. Н. И. Ходукин и М. С. Софиев установили роль собак как одного из основных резервуаров возбудителей висцерального лейшманиоза. Большое значение для понимания эпидемиологии болезни сыграли исследования В. Л. Якимова (1931) и

Н. Н. Латышева (1937—1947), установивших наличие природных очагов висцерального лейшманиоза в Туркмении. В результате предпринятой в 1950—1970 гг. борьбы с лейшманиозом заболеваемость некоторыми формами его в нашей стране практически ликвидирована (кожный антропонозный и городская форма висцерального лейшманиоза) [2—5].

Возбудителями лейшманиозов человека являются простейшие рода *Leishmania* семейства *Trypanosomidae* рода *Mastigophora*. Около 17 видов лейшманий вызывают заболевания у человека.

Резервуаром и источником инвазии является человек и различные животные, среди которых наибольшее значение имеют шакалы, лисицы, собаки и грызуны. Заразный период может длиться довольно долго и равен продолжительности пребывания возбудителя в крови и изъязвлений кожи хозяина. Основным эндемическим очагом висцерального лейшманиоза является Месопотамия, бассейн Средиземного моря, Индия и Китай. Случаи висцерального лейшманиоза встречаются также в Средней Азии, где болезнь чаще поражает детей. В естественных условиях лейшманиозом болеют собаки, являющиеся носителями инфекции. У собак, больных висцеральным лейшманиозом, наблюдаются: блефарит и конъюнктивит, изъязвления на коже, особенно в области ушной раковины; в тяжелых случаях животное погибает.

Механизм передачи (рис. 1) — трансмиссивный. Основные места вылета москитов в населенных пунктах — подвалы жилых помещений, свалки мусора, в природе — норы, логова животных, гнезда птиц, пещеры. Лейшмании попадают в организм москита при сосании крови зараженного человека или животного, в желудке которого амасти-

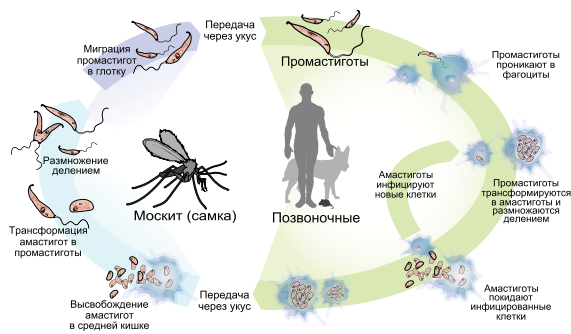


Рисунок 1. Обобщенная схема жизненного цикла лейшманий и эпидемиологических циклов лейшманиозов

готы превращаются в промастиготы. Естественная восприимчивость высокая. Иммунитет носит видовой характер.

Промастиготы лейшманий размножаются в пищеварительном канале самок москитов. Приблизительно через неделю инфекция распространяется до верхних отделов пищеварительного канала москита, и паразиты блокируют просвет канала своими телами и секретуемым ими гелем. Когда самка кусает потенциального хозяина, она выделяет в кожу свою слюну. Самка с заблокированным пищеварительным каналом не может глотать, и у нее возникают спастические движения, в результате которых она отрывает промастиготы в ранку на коже хозяина. В среднем во время укуса инфицированным москитом в кожу попадает 100—1000 промастигот. В лабораторном эксперименте было показано, что в большинстве случаев количество промастигот было меньше 600, но примерно в четверти случаев оно превышало тысячу, а иногда доходило и до ста тысяч. Первыми на место повреждения прибывают полиморфоядерные нейтрофилы, которые фагоцитируют паразитов. Внутри нейтрофилов лейшмании не размножаются и не превращаются в аммастиготы. Затем, когда нейтрофилы переходят в фазу апоптоза, они уничтожаются макрофагами, и лейшмании проникают в макрофаги, не вызывая иммунного ответа. Макрофаги являются основными клетками-хозяевами лейшманий в организме млекопитающих. Внутри макрофагов лейшмании трансформируются во внутриклеточную морфологическую форму — аммастиготы. Внутри макрофага лейшмании заключены в так называемые «паразитиформные вакуоли», которые образуются от слияния первичной фагосомы с лизосомами и эндосомами. В них промастиготы трансформируются в аммастиготы. При этом происходят изменения в морфологии — продолговатые промастиготы с длинным жгутиком превращаются в овальные аммастиготы с коротким жгутиком; в метаболизме — чтобы приспособиться к кислой среде, и в биохимическом составе мембраны. Трансформация занимает от двух до пяти дней. Аммастиготы способны выживать в кислой среде этих вакуолей и питаться их содержимым. Внутри вакуоли аммастиготы медленно размножаются, и каждый цикл размножения занимает около 24 часов. При кожном лейшманиозе инфильтрат образуется в коже и содержит преимущественно макрофаги, а также лимфоидные клетки и немного плазматических клеток. При висцеральном лейшманиозе очаги инфекции образуются в органах ретикулоэндотелиальной системы [3, 5, 6—11].

Клинические формы

Различают кожную, слизисто-кожную и висцеральную формы инфекции [7—9].

■ **Кожная** (локализованная или диффузная) форма вызывается в основном видами *L. major*, *L. tropica* и *L. aethiopic* (реже — *L. donovani* и *L. infantum*), *L. mexicana* и *L. (Viannia) braziliensis*. Около 90% случаев кожного лейшманиоза регистрируется в Афганистане, Бразилии, Иране, Перу, Саудовской Аравии и Сирии.

■ **Слизисто-кожная** инфекция начинается как реакция на укус, в осложненных случаях может распространяться на слизистые оболочки, вызывая сильные деформации (особенно лица). В редких случаях, при вовлечении в процесс дыхательных путей, может приводить к смерти. Виды, вызывающие ее: *L. amazonensis*, *L. (Viannia) braziliensis*.

■ **Висцеральные** инфекции известны под различными местными названиями, например кала-азар. Признаками висцеральной инфекции являются лихорадка, увеличение печени и селезенки, а также анемия. Около 90% случаев висцерального лейшманиоза регистрируется в Индии, Бангладеше, Непале, Судане, Эфиопии и Бразилии.

Более подробно остановимся на висцеральной форме лейшманиоза. Различают следующие разновидности висцерального лейшманиоза:

а) индийский (синонимы болезни: кала-азар, черная болезнь, лихорадка дум-дум),

б) средиземноморско-среднеазиатский (синонимы болезни: детский кала-азар),

в) восточноафриканский (синонимы болезни: восточноафриканский кала-азар).

Инкубационный период при висцеральном лейшманиозе продолжается от трех недель до одного года, чаще 3—5 месяцев. В этом периоде на месте укуса москита возникает первичный аффект — уплотненная бледно-розовая, несколько пигментированная папула размером до чечевицы. Особенно часто оказывается у маленьких детей (до 2 лет). Клиническое течение висцерального лейшманиоза имеет три периода: начальный, манифестный (анемично-спленомегаличный) и терминальный (кахектичный).

Болезнь развивается постепенно. В начальном периоде наблюдается адинамия, бледность кожи, увеличение селезенки. Если течение типичное, болезнь переходит в манифестный период, появляется волнообразная или ремитирующая лихорадка, которая сопровождается ознобом и потливостью. Температура колеблется в пределах от 37 до 40 °С. Периоды лихорадки, которые длятся от нескольких дней до нескольких месяцев, могут сменяться периодами апирексии. Характерным признаком висцерального лейшманиоза является значительное увеличение печени, особенно селезенки, которая может занимать 2/3 брюшной полости. Верхняя ее граница достигает VII—VI ребер, нижняя — в малом тазу, консистенция плотная, болезненность незначительна. Лимфатические узлы часто увеличены, не спаяны с кожей, безболезненные, эластичные. Тоны сердца приглушены, при анемии появляются шумы, тахикардия, даже в периоде апирексии. Артериальное давление, как правило, снижено. Развивается анемия, агранулоцитоз. Выявляются качественные изменения эритроцитов — анизоцитоз, пойкилоцитоз. Постепенно отчетливой становится лейкопения за счет уменьшения количества нейтрофилов при относительном лимфоцитозе. В тяжелых случаях появля-

ется анэозинофилия. СОЭ увеличивается до 60—80 мм/час. В терминальном периоде развивается кахексия, мышечный тонус снижен, мышцы передней брюшной стенки атрофированы. Гепатоспленомегалия приводит также к заметному расширению подкожных вен живота, который резко выпячивается, со «свисающей» селезенкой. Развивается асцит, отеки на конечностях. На коже иногда обнаруживают лейшманоиды — депигментированные пятна. В тяжелых случаях развивается анурия, гиперазотемия, больные погибают при признаках азотемической комы [2—6]. В последние годы при анализе случаев лейшманиоза в мире, авторы отмечают полиморфизм клинической симптоматики и сложности диагностики данного заболевания [12—16].

Диагноз висцерального лейшманиоза ставится на основании опорных клинических симптомов, к которым относятся: постепенное начало болезни, лихорадка неправильного волнообразного типа, значительное увеличение печени и, особенно, селезенки, анемия, кахексия. Большое значение придается эпидемиологическому анамнезу — пребыванию в эндемичной местности в последние 1—2 лет.

Специфическая диагностика висцерального лейшманиоза. Подтверждением диагноза висцерального лейшманиоза является обнаружение лейшманий (при микроскопии) в пунктате костного мозга (95—100%) и лимфатических узлах, иногда в крови (мазок, толстая капля). Возможно выделение культуры возбудителя при посеве пунктата костного мозга на среду NNN. Вспомогательное значение имеет выявление антител в РСК, РНИФ, реакция латекс-агглютинации. Иногда используют биологическую пробу — заражение хомячков, белых мышей, сусликов в печень, внутрибрюшинно или внутривенно. Вспомогательное значение в диагностике висцерального лейшманиоза может иметь формалиновая проба. При добавлении к 1 мл сыворотки крови больного лейшманиозом двух капель 40% раствора формалина в случаях, когда формалиновая проба положительна, можно наблюдать помутнение и желатинизацию сыворотки [17].

Осложнения. В тяжелых и поздно диагностированных случаях часто развиваются вторичная бактериальная пневмония, пиелонефрит, энтероколит, фурункулез, гнойно-некротические процессы. Иногда наблюдаются разрывы селезенки. Дифференциальный диагноз висцерального лейшманиоза следует дифференцировать с сепсисом, лейкозми, малярией, брюшным тифом, бруцеллезом, лимфогрануломатозом, инфекционным мононуклеозом и др. При своевременном адекватном лечении выздоровление возможно. В тяжелых осложненных случаях прогноз часто неблагоприятный [18, 19].

Лечение. Специфическая терапия должна быть дополнена трансфузиями и лечением вторичной инфекции. Препараты пентавалентной сурьмы высокоэффективны против лейшманий и относительно нетоксичны. Антимонила натрия глюконат (Пентостам; 100 мг Sb^{5+} на 1 мл) вводится внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 10 мг/кг для взрослых и 20 мг/кг для лиц моложе 18 лет. Продолжительность лечения 20 дней при индийском кала-азаре и 30 дней при других формах болезни. Можно применять также меглюминаантимониат (Глюкантим; 85 мг Sb^{5+} на 1 мл). Курс лечения следует повторить в суточной дозе 20 мг/кг в течение 40—60 дней у больных с рецидивами или при неполном излечении [15]. Целесообразно

дополнительно применять аллопуринол (от 20 до 30 мг/кг в сутки дробно в 3 приема внутрь). В том случае, если эффект от проводимого лечения незначителен, рекомендуется внутривенное введение амфотерицина В (0,5—1 мг/кг через день) [14] или пентамидина (3—4 мг/кг 3 раза в неделю в течение 5—25 нед, в зависимости от клинического эффекта). В некоторых случаях лекарственно-устойчивой формы кала-азара положительный эффект дает спленэктомия (в качестве дополнительного мероприятия). На поздних стадиях болезни летальность остается на уровне 15—25%, хотя показатель излечения превышает 90% в тех случаях, когда терапия начата своевременно (в ранние сроки болезни). Для выявления рецидивов за больным рекомендуется наблюдать в течение 3—12 мес после проведения курса лечения. Больных с ПДКЛ следует лечить по той же схеме, что и в случае начального заболевания [1—4]. В модифицированном варианте лечения висцерального лейшманиоза, помимо вышеперечисленных препаратов, возможно введение иммуностропного препарата — Тактивина в дозе 2 мкг/кг/сут в течение 7 дней [18].

Клинических случаев лейшманиоза в педиатрической практике описано мало. Как правило, такой диагноз не устанавливается сразу, имеются определенные сложности при проведении дифференциального диагноза [14—16]. Так, в работе, проведенной Г. Ш. Хайтем (2006) в Йемене, при поступлении в больницу из 100 детей у 70 были установлены такие диагнозы, как малярия, пневмония, кишечная инфекция [18].

Особое внимание хотим уделить эпидемиологической обстановке в Грузии по вопросу лейшманиоза [20]. В 2006 году в Грузии было зафиксировано 174 случая лейшманиоза, из них 103 — в Тбилиси. С начала 2007 года зафиксировано около 90 случаев заболевания (РИА Новости). В 2012 году в Грузии значительно выросла заболеваемость кала-азар (висцеральным лейшманиозом). Сообщения о большинстве случаев поступают из городов, в том числе Тбилиси. Причины роста заболеваемости в Грузии точно не известны, однако в качестве возможного объяснения предлагается обезлесение и массовая миграция из сельских районов в городские. «Врачи без границ» /Medecins Sans Frontieres (MSF) открыли в Тбилиси программу лечения висцерального лейшманиоза совместно с республиканской инфекционной больницей. Сотрудники MSF проводят начальное обучение диагностике и лечению болезни, а персонал больницы берет на себя ведение программы и лечения пациентов. В 2011 году в программу было принято более 130 человек, около 70—80% из которых — дети. MSF ввела экспресс-диагностику, которая требует меньше затрат, а сама процедура более проста и менее инвазивна, чем применяемые ранее методы выявления болезни, для которых требовался образец костного мозга. Кроме того, введен новый режим лечения, включающий липосомный амфотерицин Б. Теперь лечение занимает всего десять дней вместо требовавшихся ранее тридцати.

Министерством здравоохранения Российской Федерации на сегодняшний день утвержден стандарт специализированной медицинской помощи детям при лейшманиозе (кожная форма), утвержденный приказом № 841н от 09.11.2012 (зарегистрирован в Минюсте 13.03.2013).

Москва не является эндемичной областью по данному заболеванию, хотя следует иметь в виду на сегодняшний

день занос инфекции и факторы миграции населения, поездки в зарубежные страны и т. д. По этой причине приводим клинический случай из практики Морозовской детской городской клинической больницы (г. Москва).

Мальчик М., 8 лет поступил в стационар 22.04.13 с направляющим диагнозом — онкогематологическое заболевание. Из анамнеза известно, что в течение последних 3-х недель отмечался подъем температуры до фебрильных цифр, эпизодически до 40°C с потрясающими ознобами. Из эпиданамнеза известно, что ежегодно ребенок выезжает в Грузию. Последний раз находился в Грузии с июля по сентябрь 2012 года, где со слов родственников не болел.

При поступлении ребенка в стационар состояние средней тяжести. В клинической картине обращала на себя внимание лихорадка с подъемами в течение суток 2—3 раза, с потрясающими ознобами. Кожные покровы чистые от геморрагической сыпи, сердечно-легочная деятельность стабильная. Выявлен гепатолиенальный синдром (печень +3 см, плотная, селезенка +5 см, край закруглен).

Лабораторные данные:

1. В клиническом анализе крови — анемия, Hb до 73 г/л, тромбоцитопения до 95×10^9 , склонность к лейкопении до $1,8 \times 10^9$, палочкоядерный сдвиг и ускорение СОЭ до 170 мм/час.

2. В биохимическом анализе крови — гиперпротеинемия до 90 г/л, АЛТ до 261 Ед/л, АСТ до 416 Ед/л, СРБ до 0,017.

3. Прокальцитонинный тест (ПКТ) — отриц., посеvy крови на стерильность (взяты трижды) — отриц., что позволило исключить диагноз сепсис.

4. В иммунограмме — увеличение общего IgG более, чем в 2 раза.

Был начат диагностический поиск этиологии данного процесса, и, прежде всего, исключение онкогематологического заболевания. Была выполнена миелограмма (без патологии), УЗИ органов брюшной полости (гепатолиенальный синдром), КТ брюшной полости (гепатолиенальный синдром), КТ головного мозга (без патологии). Вышеизложенные данные позволили исключить предварительный диагноз — «дебют онкогематологического процесса». Параллельно проводился дифференциальный диагноз с ревматологическими заболеваниями (ревмапробы отрицательные). Учитывая то, что ребенок выезжал летом в Грузию, исключались паразитарные заболевания. По результатам обследования выявлено повышение IgG к лейшманиям 3,85 (при норме до 1,1 пкол), в последующем выполнена формалиновая проба, которая была положительная. Однако, при подвздошной биопсии в костном мозге лейшмании не выявлены, и только при трепанобиопсии выявлении единичные лейшмании.

Ребенок консультирован паразитологом — диагноз лейшманиоза не вызывал сомнения, учитывая клинико-лабораторные данные, рекомендовано было начать лечение глукантимоном. Однако родители пациента отказались от лечения в условиях российского стационара, забрали ребенка в Грузию, где и проводили специфическую терапию. Дальнейшая судьба ребенка нам не известна.

Данный случай мы демонстрируем с целью обратить внимание врачей на тщательное выяснение анамнеза ребенка — данные эпиданамнеза крайне важны для предположительного диагноза. Учитывая огромную миграцию на-

селения в последние годы, необходимо иметь настороженность в отношении «необычных» болезней для нашего региона.

Выражаем благодарность администрации МДГКБ за участие в проведении обследования, а также профессору, д. м. н. Завойкину В. Д. (Первый МГМУ им И. М. Сеченова, кафедра паразитологии и тропической медицины) за оказанную консультативную помощь.

Литература:

1. Topical Paramomycin with or without Gentamicin for Cutaneous Leishmaniasis / A.B. Salah et al. // *N Engl J Med.* — 2013. — 368: 524—532. — February 7, 2013.
2. Лейшмании / под ред В. М. Сафьянова и др. — Л., 1982.
3. Руководство по зоонозам / под ред В. И. Покровского. — Л., 1983. — 242 с.
4. Руководство по тропическим болезням / под ред А. Я. Лысенко. — М., 1983. — 131 с.
5. Herwaldt B.L. Leishmaniasis // *Lancet.* — 1999. — P. 1191—1199.
6. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives // *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases.* — 2004. — 305—18.
7. Cutaneous leishmaniasis / R. Reithinger et al. // *The Lancet Infectious diseases.* — 2007. — 581—96.
8. Rogers M.E., Bates P.A. Leishmania manipulation of sand fly feeding behavior results in enhanced transmission // *PLoSPathogens.* — 2007. — (6): e91.
9. Quantification of the infectious dose of *Leishmania major* transmitted to the skin by single sand flies / N. Kimblin et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* — 2008. — 10125—30.
10. Leishmania disease development depends on the presence of apoptotic promastigotes in the virulent inoculum. / vanZandbergen G. et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* — 2006. — 13837—42.
11. Current status of cutaneous leishmaniasis in Aleppo, Syrian Arab Republic / Douba M. et al. // *Bulletin of the World Health Organization.* — 1997. — 253—9.
12. Localized cutaneous leishmaniasis due to *Leishmaniadonovani* and *Leishmaniatropica*: preliminary findings of the study of 161 new cases from a new endemic focus in Himachal Pradesh, India / Sharma N.L. et al. // *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* — 2005. — 72 (6): 819—24.
13. Isoenzymatic analysis of 712 strains of *Leishmaniainfantum* in the south of France and relationship of enzymatic polymorphism to clinical and epidemiological features / F. Pratlong et al. // *Journal of Clinical Microbiology.* — 2004. — 4077—82.
14. Средиземноморско-среднеазиатский лейшманиоз у пациента 17 лет / О.К. Александрова и др. // *Детские инфекции.* — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 68—71.
15. Случай завозного висцерального лейшманиоза у ребенка в средней полосе России / А.А. Гобец и др. // *Детские инфекции.* — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 69—70.
16. Висцеральный лейшманиоз у детей / Т.А. Ерина и др. // *Педиатрия.* — 1995. — № 6. — С. 87—89.
17. World Health Organization Control of leishmaniasis. Report by the Secretariat. — EB118/4. — Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006.
18. Гамаль Шайф Хайтем. Оптимизация лечения висцерального лейшманиоза у детей в Йемене: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Москва, 2006. — 16 с.
19. Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis / C. Bern et al. // *PLoS Neglected Tropical Diseases.* — 2008. — (10): e313.
20. Интернет сайт — РИА новости Грузии. — 2013.