

ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ЛЕЙШМАНИОЗ У РЕБЕНКА: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

М.К. Бехтерева, С.С. Козлов, А.М. Комарова, Ю.В. Лобзин, И.В. Раздьяконова
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Visceral leishmaniasis at the child: difficulties of diagnostics and treatment

M.K. Bekhtereva, S.S. Kozlov, A.M. Komarova, Yu.V. Lobzin, I.V. Razdiakonova
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Представлен случай диагностики и дифференциальной диагностики случая висцерального лейшманиоза у ребенка раннего возраста с развитием инфекционно-ассоциированного гемофагоцитоза. Данное осложнение требует проведения широкого диагностического поиска, а терапия в нашей стране представляет значительные сложности, так как препараты для лечения висцерального лейшманиоза в России не зарегистрированы.

Ключевые слова: лейшманиоз, диагностика, гемофагоцитарный синдром, лечение.

Лейшманиозы — облигатные трансмиссивные заболевания преимущественно зоонозной природы, возбудителями которых являются простейшие рода *Leishmania* [1].

Лейшманиозы эндемичны более чем в 98 странах, где риску инфицирования подвержены свыше 350 миллионов человек. По имеющимся оценкам, ежегодно в мире возникает 1,3 миллиона новых случаев лейшманиоза, из них меньшая часть приходится на висцеральный лейшманиоз (50 000—90 000 новых случаев заболевания). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), изложенным в информационном бюллетене от 14 марта 2019 г., в мире официально регистрируется не более 25—45% всех случаев лейшманиозов. От висцерального лейшманиоза ежегодно в мире погибает до 26 тыс. человек. В 2017 г. более 95% зарегистрированных случаев заболеваний приходилось на 10 стран: Бангладеш, Бразилия, Китай, Эфиопия, Индия, Кения, Непал, Сомали, Южный Судан и Судан. В странах, где заболеваемость низкая, как, например, в Европейском регионе, на долю которого приходится всего 2%, значение лейшманиоза недооценивается и ему уделяется недостаточно внимания [2].

В соответствии с особенностями клиники, этиологии и эпидемиологии висцеральные лейшманиозы Старого Света разделяют на: кала-азар и средиземноморско-среднеазиатский (детский) лейшманиоз [3].

Abstract

The case of diagnostics and differential diagnostics of a case of a visceral leishmaniasis at the child of early age with development an infection-associated hemophagocytosis is provided. This complication demands carrying out broad diagnostic search, and therapy in our country represents considerable difficulties as drugs for treatment of a visceral leishmaniasis in Russia are unregistered.

Key words: Leishmaniasis, diagnosis; hemophagocytic lymphohistiocytosis; treatment.

На территории России имеются территории, эндемичные по средиземноморско-среднеазиатскому детскому лейшманиозу (ССДВЛ), например, некоторые районы Республики Дагестан и Республики Крым [4, 5]. Вместе с тем, на протяжении последних десятилетий в стране регистрируются только завозные случаи заболевания из ближнего зарубежья (Азербайджан, Узбекистан, Казахстан). Известно, что риску заболевания подвергаются лица, посещающие Армению, Грузию, Азербайджан, Узбекистан, Таджикистан, Кыргызстан и Турцию [6, 7]. В то же время, начиная с 2000-х гг., ВОЗ стала регистрировать увеличение числа случаев висцерального лейшманиоза в Европейском регионе. В настоящее время эндемичными странами в Европе считаются: Албания, Болгария, Босния и Герцеговина, Греция, Испания, Италия, Израиль, Кипр, Мальта, Португалия, Румыния [8, 9, 10].

По прогнозам экологов ожидается, что глобальное изменение климата в совокупности с деградацией почвы повлияют на эпидемиологию лейшманиозов: изменится ареал распространения переносчиков и резервуарных хозяев, а также их выживаемость и численность популяции. Прогнозы указывают, что изменения климата расширят зону распространения лейшманиозов и его переносчиков (москитов) до регионов, которые в настоящее время свободны от болезни [8—11].

Единственным возбудителем аутохтонного лейшманиоза, который является зоонозом,

на территории Европейского региона является *Leishmania infantum*, основным резервуаром которой служат домашние собаки, а переносчиками — некоторые виды moskitov подрода *Phlebotomus* (*Larroussius*). Значительное число случаев инвазии у людей протекает в бессимптомной или стертой форме и заканчивается спонтанным выздоровлением, о чем свидетельствуют данные о положительной сероконверсии, выявляемой в иммунологических тестах, а также результаты молекулярно-биологических исследований у лиц, проживающих на эндемичных по ССДВЛ территориях. Только у небольшой доли лиц, как проявило детского и юношеского возрастов, зараженных *Leishmania infantum*, развиваются манифестные формы висцерального лейшманиоза [1, 3].

Определение случая висцерального лейшманиоза: это пациент с клиническими признаками данного заболевания (продолжительная лихорадка неправильного типа, спленомегалия и потеря массы тела), подтвержденный данными серологических и/или паразитологических тестов. Наиболее существенными особенностями ССДВЛ являются отсутствие кожного лейшманоида и вовлечение в патологический процесс как периферических, так и висцеральных лимфатических узлов с развитием мезаденита и бронхоаденита, сопровождающихся болями в животе и приступами кашля [2, 9].

ССДВЛ характеризуется подострым течением. Для начального периода патогмонично постепенное развитие слабости; снижения аппетита; адинамия; незначительное повышение температуры тела; в период разгара присоединяются подъемы температуры тела до 39—40°C, лихорадка принимает волнообразный или неправильный характер, длится от нескольких дней до нескольких месяцев со сменой эпизодов высокой температуры и апирексии; развивается постепенное прогрессивное ухудшение состояния больных по мере течения заболевания; снижение массы тела вплоть до кахексии; на поздних стадиях отмечается появление геморрагического синдрома (кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, кровотечения из носа, желудочно-кишечного тракта). Терминальный период лейшманиоза характеризуется кахексией; атонией; присоединением вторичных инфекций, безбелковыми отеками [1, 3].

Клинический диагноз подтверждается обнаружением амастигот (безжгутиковых форм) лейшманий в мазках из пунктата костного мозга, селезенки или печени, окрашенных по Романовскому — Гимзе. Наиболее часто амастиготы локализуются в макрофагах. Дифференциально-диагностическим признаком лейшманий служит наличие кинетопласта — круглого зернышка или короткой палочки, лежащей эксцентрично и окрашивающейся в темно-фиолетовый цвет более интенсив-

но, чем ядро. Наличие ядра и кинетопласта является главным признаком, позволяющим отличить лейшманий от других образований (тромбоцитов, гистоплазм, дрожжевых клеток и т.д.) [1, 3].

При лейшманиозе возможно развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома — врожденной или приобретенной неспособности иммунной системы самостоятельно справиться с пусковым механизмом — инфекционным агентом (вирусами, бактериями или паразитами), опухолевым ростом и т.д. [12, 13].

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) — это опасный гиперовоспалительный синдром, завершение тяжелой неконтролируемой реакции, при гиперэргическом, но неэффективном иммунном ответе. При ГФС нарушается функциональная активность Т-клеток и естественных киллеров (NK-клеток), это приводит к неспособности Т/NK-клеток адекватно реагировать на инфекцию, и в результате включения механизма обратной связи NK- и Т-клетки начинают пролиферировать и выделять большое количество провоспалительных цитокинов, которые активируют моноцитарно-макрофагальную систему. Развивается тяжелая системная воспалительная реакция, приводящая к полиорганной недостаточности и летальному исходу [13—15].

Следует отметить, что проявления ГФС сложно отличить от септического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, других критических состояний, при которых, в свою очередь, в той или иной степени присутствует гемофагоцитоз [13—15].

Диагностическими критериями ГФС (Histiocyte Society, 2004) являются: лихорадка выше 38,5°C более 7 дней; спленомегалия более 3 см из-под края реберной дуги; цитопения не менее чем в двух линиях; гемоглобин менее 90 г/л, тромбоциты менее 100×10^9 /л, нейтрофилы менее 1×10^9 /л; гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия; триглицериды более 2,0 ммоль/л, фибриноген менее 1,5 г/л; ферритин более 500 мкг/л; растворимый рецептор CD25 (sCD25) более 2500 Ед/л; снижение активности NK-клеток; гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе [16]. Для установления диагноза ГФС необходимо наличие 5 из 8 критериев. Важными дополнительными критериями являются умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости, билирубина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (более 1000 МЕ/л) в сыворотке [16, 17].

Информативность морфологического исследования костного мозга при ГФС составляет около 50%. Столь невысокий показатель, возможно, объясняется тем, что характерные изменения в костном мозге появляются при длительном течении ГФС. При этом обнаружение гемофагоцитирующей

щих клеток в биоптате костного мозга считается одним из самых ненадежных и малоспецифичных критериев ГФС, т.к. этот процесс может отмечаться в «норме» при инфекционных заболеваниях, опухолях системы крови, гемолизе, а также наблюдается при иммуносупрессивной и цитостатической терапии. Нерешенным остается вопрос о том, какое количество гемофагоцитов в костном мозге считать достаточным для установления диагноза, поэтому само по себе обнаружение данных клеток без других критериев не может служить достоверным подтверждением наличия ГФС. Следовательно, диагноз ГФС правомочен и при отсутствии морфологических признаков гемофагоцитоза, если имеются остальные клинико-лабораторные критерии [16, 17].

Среди ассоциированного с инфекцией ГФС особое значение в последние годы придают ГФС, связанному с лейшманиями, так как диагностика и дифференциальная диагностика как ГФС, так и висцерального лейшманиоза является достаточно сложной и многоступенчатой [14, 15, 18].

Приводим собственное наблюдение пациента с ССДВЛ и ГФС. Мальчик С., 11 мес. находился в клинике Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) с 10.12.2018 г. по 24.01.2019 г. (в отделении кишечных инфекций и отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)).

Поступил в клинику на 10-й день болезни с жалобами на эпизоды фебрильной лихорадки, жидкий стул, рвоту, слабость, кашель. Анамнез заболевания: с 01.12.18 г. у ребёнка до 2–3 раз в день разжиженный стул. К 04.12.18 г. появилась лихорадка, максимально до 40,0°C, какой-либо другой симптоматики не было. На этапе амбулаторного лечения (10 дней) получал только нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Поводом к госпитализации на 10-й день болезни послужили стойкая лихорадка, кашель и жидкий стул. Первоначально пациент по скорой помощи был направлен в детский многопрофильный стационар с подозрением на пневмонию, где была выполнена рентгенограмма органов грудной клетки и диагностирована острая внебольничная левосторонняя пневмония. После проведения очистительной клизмы в приемном отделении был получен кал с примесью слизи и, учитывая наличие разжиженного стула 3–4 раза в сутки в анамнезе, у пациента была диагностирована сопутствующая патология: острый гастроэнтероколит. Вследствие неясности диагноза и наличия клинической картины сочетанной инфекции ребенок был переведен в ДНКЦИБ с жалобами на лихорадку до фебрильных цифр в течение 5–6 дней, вялость, жидкий стул, снижение диуреза.

При поступлении в клинику ДНКЦИБ у пациента определялись симптомы сочетанной инфекции: левосторонняя нижнедолевая внебольничная пневмония и острый гастроэнтерит неуточненной этио-

логии средней степени тяжести. В гемограмме был выявлен умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, гипохромная анемия легкой степени, по биохимическим показателям – в пределах возрастной нормы, но уровень С-реактивного белка (СРБ) умеренно повышен. Учитывая длительность болезни, ранний возраст и наличие нескольких очагов инфекции, была начата эмпирическая этиотропная терапия антимикробным препаратом резерва: цефтриаксоном в возрастной дозировке, патогенетическая терапия: диетотерапия, бронхо- и муколитики, сорбенты и пробиотики, жаропонижающие при фебрильной лихорадке.

На фоне проводимой терапии ребенок продолжал лихорадить на фебрильных цифрах, сохранялся жидкий стул до 4 раз в сутки, физикально очаги воспаления в легких не определялись. Учитывая сохраняющуюся лихорадку и симптомы интоксикации, было решено повторно выполнить рентгенограмму органов грудной клетки. При исследовании 12.12.2018 г. органы грудной клетки без очаговых и инфильтративных изменений. Было высказано предположение, что, вероятно, имел место вирусный генез поражения легочной ткани с быстрой рентгенологической динамикой на фоне терапии.

С момента поступления получен положительный результат ПЦР фекалий на астровирусы – выявлены РНК астровирусов в кале, ПЦР кала на диареогенные эшерихии, иерсинии, шигеллы, сальмонеллы, кампилобактерии, рота-, норо-, аденовирусы оказался отрицательным (нуклеиновые кислоты возбудителей не выявлены). Посев фекалий на патогенные и условно-патогенные бактерии также дал отрицательный результат. Таким образом, природа диареи была расшифрована как астровирусный гастроэнтерит средней степени тяжести.

14.12.2018 г. пациент был осмотрен оториноларингологом – патологии ЛОР-органов не выявлено. Несмотря на проводимую антимикробную терапию цефтриаксоном уже в дозировке 100 мг/кг (2 суток), сохранялись эпизоды лихорадки до фебрильных цифр с ознобами без появления новых жалоб. В связи с этим была проведена смена антимикробной терапии на защищенные пенициллины парентерально, а через два дня к терапии добавлен амикацин и внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Несмотря на это, у пациента сохранялась лихорадка до 40°C с ознобами, плохо снижающаяся при применении антипиретиков, периодически появлялась и исчезала неяркая пятнистая экзантема на теле и конечностях, к 5-му дню госпитализации (15.12.2018 г.) у пациента физикально стала определяться гепатомегалия (до 2 см из-под реберной дуги) и спленомегалия (пальпировался край селезенки). Ребенок трактовался как пациент с лихорадкой без установленного очага инфек-

ции, был проведен диагностический поиск очага инфекции, включавший посеы на стерильность различного биоматериала (кровь, моча, отделяемое из ротоглотки), обследование на малярию, ВИЧ-инфекцию. Также проведены молекулярно-генетические и серологические исследования крови для исключения герпес-вирусных инфекций, токсоплазмоза, гельминтозов, энтеровирусной инфекции, иерсиниозов, лептоспироза.

Проведенная 16.12.2018 г. эхокардиография патологических изменений не выявила: сердце сформировано правильно, сократительная способность миокарда в норме.

Результаты УЗИ органов брюшной полости свидетельствовали о гепатоспленомегалии и реактивном состоянии печени (подчеркнутость сосудистого рисунка). Кроме того, была выявлена добавочная доля селезенки, петли кишечника с жидким содержимым. УЗИ органов мочевыделительной системы – без патологии. В гемограмме при этом отмечалась нарастающая лейкопения, анемия, уровень гемоглобина снизился до 65 г/л, тромбоцитов – до 40×10^9 /л, СОЭ было ускорено до 50 мм/ч, уровень СРБ составил 170,70 мг/л (табл. 1 и 2). Все вышеперечисленное позволяло предполагать наличие генерализованной инфек-

Таблица 1

Показатели клинического анализа крови в динамике болезни

Дата	Эритроциты, $\times 10^{12}$ (N = 3,6 – 4,9)	Гемоглобин, г/л (N = 110 – 135)	Тромбоциты, $\times 10^9$ (N = 180 – 400)	Лейкоциты $\times 10^9$ (N = 6,5 – 17,5)	Палочкоядерные, % (N = 0,0 – 6,0)	Сегментоядерные, % (N = 15,5 – 49,0)	Лимфоциты, % (N = 38,0 – 60,0)	Моноциты, % (N = 2,0 – 72,0)	СОЭ, мм/ч (N = 2 – 10)	Дополнение
10.12	3,72	91	194	6,7	6	21	69	4	27	Токсогенная зернистость нейтрофилов 1
13.12	3,26	79	66	3,7	14	16	63	5	30	Плазматические клетки 2% Токсогенная зернистость нейтрофилов 1
16.12	2,88	69	48	3,7	12	10	75	3	39	Гипохромия 0 – 1 Анизоцитоз 1 Микроциты 1 Пойкилоцитоз 0 – 1 Полихромазия 0 – 1 Ретикулоциты 0,55%
20.12	3,59	97	349	4,4	8	10	76	4	22	Нейтрофильные миелоциты 2% Пойкилоцитоз 1 ТЗН 1
26.12	2,79	74	86	4,1	9	20	65	5	20	Анизоцитоз 2 Микроциты 2 Макроциты 1 Пойкилоцитоз 1 Атипичные мононуклеары 1%
30.12	3,0	79	317	4,5	2	18	60	19	51	Нейтрофильные метамиелоциты 1%
03.01	3,15	83	480	5,0	2	11	75	10	55	Анизоцитоз 1 – 2 Микроциты 1 – 2 Макроциты 1
09.01	3,73	98	340	5,8	2	17	63	16	31	Анизоцитоз 1 – 2 Микроциты 1 – 2 Макроциты 1 Плазматические клетки 1% Вакуолизация ядер цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов
17.01	4,19	114	593	10,1	2	23	63	4	15	Анизоцитоз 1 – 2 Микроциты 1 – 2 Макроциты 1
24.01	4,12	108	360	9,9	1	17	69	10	12	

Динамика биохимических показателей

Дата	АЛТ (0–55 Ед/л)	АСТ (0–70 Ед/л)	Мочевина (2,78–8,07 ммоль/л)	Креатинин (15–37 мкмоль/л)	Общий белок (51–73 г/л)	Билирубин общий (0–21 мкмоль/л)	СРБ (0–5 мг/л)	ЛДГ (195–450 ед/л)
10.12	16		2,5	27,7			24,8	
12.12			2,23	23			111,7	
14.12			1,77	18,9	54		150	
15.12	58	163	1,44	23,7	57	5,3	134,2	2151
17.12	47	109	2,4		54		126,4	2753
18.12	43	134	3,1	27	53		175,2	4278
20.12	54	208	2,1	25	55		168,7	5888
22.12	91	322	5,68	61,3	70		135,9	
23.12	67	193	6,52	70,6	75		63	
24.12	61	111	6,83	71	63		27	
26.12	105	198	8,68	97	96	7,8	34,6	
28.12	48	44	2,48	31	96	5,4	25	1030
03.01	28	46	2,47	32			1,9	533
16.01	24	48	3,37	28			0,3	558
24.01			3,12	25			0,4	525

ции, однако трижды выполненный прокальцитонинный тест оставался отрицательным.

К 7-му дню госпитализации (17.12.2018 г.) были получены результаты серологического исследования на иерсиниозы — обнаружены специфические иммуноглобулины класса М (IgM) к патогенным иерсиниям в иммуноферментном тесте (ИФА). Исходя из этого, наличие длительной лихорадки можно было связать с генерализованной формой иерсиниоза, однако отсутствие эффекта от проводимой массивной антимикробной терапии и курса внутривенных иммуноглобулинов (класса М) вызывали сомнение в иерсиниозе как единственной причине лихорадочного заболевания. Кроме того, у больного в крови нарастали анемия, тромбоцитопения и лейкопения (см. табл. 1).

Дальнейший диагностический поиск был направлен на исключение гемобластоза или лимфомы, солидной опухоли забрюшинного пространства (нейробластома), также следовало исключить туберкулез и ревматические заболевания.

При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки — КТ-данных за острый и диссеминированный процессы в легочной паренхиме не получено.

КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза с контрастированием показало только картину умеренной гепатоспленомегалии. Признаков новообразований в брюшной полости, забрюшинном пространстве и малом тазе не выявлено. В тот же день пациент был осмотрен гематологом федеральной медицинской организации с целью проведения дифференциаль-

ной диагностики онкогематологических заболеваний. По его рекомендации 18.12.2018 г. проведена пункция задних рогов подвздошных костей, после проведения микроскопического исследования в цитологической лаборатории федеральной медицинской организации сделано заключение, что данных за острое лимфопролиферативное заболевание системы крови не выявлено.

У ребенка сохранялись лихорадка, интоксикация, нарастала гепатоспленомегалия: нижний край печени выступал на 3 см из-под реберной дуги, селезенки — на 2–3 см из под реберной дуги к 8–9-му дню госпитализации.

Ребенок проконсультирован кардиоревматологом: данных за системное ревматическое заболевание не получено, высказано предположение, что необходимо повторно пересмотреть препараты костного мозга для исключения первичного гемофагоцитарного синдрома.

20.12.2018 г. препараты костного мозга были повторно просмотрены гематологом в городской медицинской организации, высказано предположение о наличии в них лейшманий. На следующий день из специализированной паразитологической лаборатории Военно-медицинской академии им С.М. Кирова был получен ответ: «В препаратах обнаружены аматиготные формы лейшманий (*Leishmania infantum*), расположенные внутриклеточно в макрофагах». Затем этот диагноз был также подтвержден в паразитологической лаборатории Центра эпидемиологии и гигиены Санкт-Петербурга.

Из собранного при поступлении в клинику анамнеза было известно, что ребенок с родите-

лями осенью 2018 г. месяц находился в Испании и Италии, однако этот факт не был расценен как эпидемиологически значимый. При дополнительном сборе анамнеза было установлено, что семья проживала в обеих странах в сельской местности, и на этих территориях, со слов матери, было много бродячих собак, а местное население высказывало беспокойство по поводу наличия москитов, однако она не придала этому должного значения. Между тем в настоящее время, по данным ВОЗ, Испания и Италия являются эндемичными странами по висцеральному лейшманиозу [8 – 10].

В пользу ССДВЛ у пациента свидетельствовали следующие клинические данные: фебрильная лихорадка, трехростковое угнетение кроветворения (лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения), гепатоспленомегалия, однако высокий уровень триглицеридов, повышение ферритина, экзантема, стойкая лихорадка с потрясающими ознобами при умеренной гепатоспленомегалии позволяли думать о наличии у пациента инфекция-ассоциированного гемафагоцитоза, вызванного бактериальными агентами: иерсиниями или лейшманиями. Учитывая более частое развитие инфекция-ассоциированного гемафагоцитоза при висцеральном лейшманиозе, мы расценили лейшманию как причину ГФС.

Таким образом, был установлен заключительный клинический диагноз. Основной: Висцеральный лейшманиоз (МКБ 10 – В.55.0), средиземноморско-среднеазиатский детский (подтвержден паразитологически – обнаружены амастиготы лейшманий в пунктате костного мозга – пункция 18.12.2018 г., ответ 21.12.2018 г.).

Осложнение: вторичный гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с лейшманиями.

Сопутствующие заболевания: сочетанная вирусно-бактериальная инфекция, астровирусный гастроэнтерит (РНК положительно в кале ПЦР) и иерсиниоз гастроинтестинальный вариант (Ig M к суммарным иерсиниям положительно с нарастанием титров в динамике) средней степени тяжести. Реконвалесцент острой внебольничной левосторонней пневмонии.

Тактика терапии в данной клинической ситуации была выбрана с учетом необходимости купирования гиперэргической иммунной реакции и воздействия на паразитарную инвазию. Было решено одномоментно начать патогенетическую терапию гемофагоцитарного синдрома и этиотропную терапию висцерального лейшманиоза по жизненным показаниям. С 21.12.2018 г. начата пульс-терапия метилпреднизолоном в разовой дозе 10 мг/кг в течение трех дней, 21.12.2018 г. после введения метилпреднизолона введен внутривенный иммуноглобулин класса G (IgG) в дозе 1 г/кг (октагам). С этого же дня начато внутривенное введение амфо-

терицина В в нарастающей дозе. Необходимо отметить, что 21.12.2018 г. у ребенка присоединились выраженные катаральные явления в виде кашля, насморка и гиперемии ротоглотки; следовательно, иммуносупрессивную терапию пришлось начинать на фоне острой респираторной инфекции, острого ринофарингита, трахеита. Кроме того, проводя иммуносупрессивную терапию инфекция-ассоциированного ГФС, приходилось помнить о том, что иммуносупрессия может способствовать тяжелому течению висцерального лейшманиоза [18, 19]. А отказаться от иммуносупрессивной терапии ГФС было невозможно, так как это могло привести к жизнеугрожающим осложнениям в виде нарушения функции почек, печени и ЦНС.

На фоне проводимой терапии амфотерицином В у ребенка сохранялись подъемы температуры до фебрильных цифр, но менее выраженные и менее продолжительные, происходило дальнейшее нарастание размеров печени и селезенки (до 4 см и 3,5 см из-под края реберной дуги соответственно), присоединился синдром цитолиза (см. табл. 2).

Для лечения висцерального лейшманиоза у детей применяются препараты пятивалентной сурьмы или липосомальный амфотерицин В. Препараты пятивалентной сурьмы меглумин антимионат (Sb5+ или MA) и стибоглукокат натрия или SSG рекомендованы для лечения ССДВЛ в качестве препаратов первой линии по международным рекомендациям и рекомендациям ВОЗ [8, 18, 19]. Наиболее часто применяемый в Европейском регионе ВОЗ препарат – это меглумин антимионат (производитель «Санofi-Авентис» под торговым названием Глюкантим), раствор для инъекций в ампулах по 5 мл, содержащих 405 мг Sb5+, то есть 81 мг Sb5+ /мл. Доза меглумин антимионата основана на количестве Sb5+.

Риск тяжелого, даже летального токсического действия препаратов пятивалентной 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. Учитывая отсутствие факторов риска у нашего пациента для дальнейшей терапии, были выбраны препараты сурьмы, а не липосомальный амфотерицин В.

Таким образом, по жизненным показаниям ребенку были назначены парентеральный препарат пентавалентной сурьмы (Глюкантим), который не зарегистрирован в настоящий момент в РФ, это потребовало проведения консилиума и принятия решения врачебной комиссией. Кроме того, было необходимо время на доставку препарата в РФ.

Таким образом, этиотропная терапия ССДВЛ Глюкантимом была начата 27.12.2018 г.; планиро-

валось провести 28 парентеральных введений препарата. На фоне проводимого лечения к 5-му дню введения у ребенка температура снизилась и не поднималась выше 37,2–37,4°C, а к 8-му дню лечения зафиксирована апирексия; постепенно начали уменьшаться размеры печени и селезенки. К 10-му дню лечения селезенка сократилась до 2 см из-под реберной дуги, а к 18-му дню пальпировался только её край. Лабораторные исследования свидетельствовали о постепенном восстановлении гематологических показателей, и к 28-му дню лечения Глюкантимом в крови сохранялась лишь гипохромная анемия легкой степени. Пациент был выписан из стационара по выздоровлению. Через 6 мес. было проведено диспансерное обследование. Диагноз – здоров.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует сложность диагностического поиска при лихорадочных заболеваниях у детей раннего возраста, необходимость постоянной настороженности в отношении паразитарных заболеваний, завезенных из туристических поездок, даже при посещении Европейского региона. Недочеты правильной трактовки эпидемиологического анамнеза существенно осложнили диагностический поиск. Также большую сложность представляло решение об одновременном проведении иммуносупрессивной и противопаразитарной терапии. Применение меглумина антимоноата (Глюкантима) в этиотропной терапии ССДВЛ показало свою высокую эффективность.

Литература

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) / под редакцией В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – Издание 3-е, исправленное и дополненное. – СПб: Фолиант, 2016. – 639 с.
2. Лейшманиозы <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> обращение 18.04.2019
3. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Протозоозы и гельминтозы : учебное пособие / под ред. профессора А.Б. Ходжаян, профессора С.С. Козлова, профессора М.В. Голубевой. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016. – 446 с.
4. Руднев, Г.П. Висцеральный лейшманиоз в Дагестане / Г.П. Руднев // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1938. – № 2. – С. 234–235.
5. Баранец, М.С. Клинические и эпидемиологические особенности висцерального лейшманиоза в Республике Крым / М.С. Баранец, Т.Н. Ермак, Е.Н. Понировский // Тер. Архив. – 2017. – Т. 89. – С.100–104.
6. Strelkova MV, Ponirovsky EN, Morozov EN, Zhirenkina EN, Razakov SA, Kovalenko DA, Schnur LF, Sch nian G, 2016. A narrative review of visceral leishmaniasis in Armenia, Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, the Crimean Peninsula and Southern Russia. *Parasit Vectors*, 8: 330.
7. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 04.03.2015 № 01/2160-15-27 «О ситуации по лейшманиозам в Российской Федерации»

8. Серия технических докладов ВОЗ №94. Борьба с лейшманиозом // Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22 – 26 марта 2010 года. ВОЗ, Женева.- 2010. – 225 с.

9. Ejoj M, Dagne D. Strategic framework for leishmaniasis control in the WHO European Region 2014 – 2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014.

10. Gradoni L. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in the European Union: operational and research challenges. *Eurosurveill* 2013;18:20539.

11. 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.

12. George MR. Hemophagocyticlymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014;5:69–86.

13. Janka GE, Lehmsberg K. Hemophagocyticlymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am SocHematolEduc Program*. 2013;2013:605–611.

14. Bode SF, Bogdan C, Beutel K, et al. Hemophagocyticlymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area. *J Pediatr*. 2014;165:147–153.e1.

15. Koubâa M, Mâaloul I, Marrakchi Ch, et al. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis in an immunocompetent adult — case report and review of the literature. *Ann Hematol*. 2012;91: 1143–1145.

16. Henter et al., REVIEW HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for HemophagocyticLymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer DOI* 10.1002/pbc

17. Масчан М.А., Полтавец Н.В. Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии Педиатрическая фармакология – 2011 – т.8 – № 2 – с. 15-21.

18. 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.

19. Copeland NK, Aronson NE. Leishmaniasis: treatment updates and clinical practice guidelines review. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:426–37.

References

1. Parazitarnye bolezni cheloveka (protozoozy i gel'mintozy). Pod redakciej V.P. Sergieva, YU.V. Lobzina, S.S. Kozlova. Izdanie 3-e, ispravlennoe i dopolnennoe. – SPb: Foliant, 2016. – 639 s. (in Russian).
2. Leishmaniozy <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> obrashchenie18-04-2019 (in Russian).
3. Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. Protozoozy i gel'mintozy. Uchebnoe posobie. Pod red. professora A.B. Hodzhayan, professora S.S. Kozlova, professora M.V. Golubevoj. Moskva, Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR-Media», 2016. – 446 s. (in Russian).
4. Rudnev G.P. Visceral'nyj leishmanioz v Dagestane / G.P. Rudnev // Med. parazitologiya i parazitarnye bolezni. – 1938. – №2. – S 234–5. (in Russian).
5. Baranec M.S., Ermak T.N., Ponirovskij E.N., Klinicheskie i epidemiologicheskie osobennosti visceral'nogo leishmanioza v Respublike Krym / M.S. Baranec, T.N. Ermak, E.N. Ponirovskij // Ter. Arhiv. – 2017.- T.89. – s.100-4. (in Russian).
6. Strelkova MV, Ponirovsky EN, Morozov EN, Zhirenkina EN, Razakov SA, Kovalenko DA, Schnur LF, Sch nian G, 2016. A narrative review of visceral leishmaniasis in Armenia, Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, the Crimean Peninsula and Southern Russia. *Parasit Vectors*, 8: 330.

7. Pis'mo Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka ot 04.03.2015 № 01/2160-15-27 «O situacii po leishmaniozam v Rossijskoj Federacii. (in Russian).
8. Seriya tekhnicheskikh dokladov VOZ №94. Bor'ba s leishmaniozom. // Doklad na zasedanii Komiteta ekspertov VOZ po bor'be s leishmaniozom, ZHeneva, 22 – 26 marta 2010 goda. VOZ, ZHeneva.- 2010. — 225 s. (in Russian).
9. Ejov M, Dagne D. Strategic framework for leishmaniasis control in the WHO European Region 2014 – 2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014.
10. Gradoni L. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in the European Union: operational and research challenges. Eurosurveill 2013;18:20539.
11. 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.
12. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. J Blood Med. 2014;5:69 – 86.
13. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:605 – 611.
14. Bode SF, Bogdan C, Beutel K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area. J Pediatr. 2014;165:147 – 153.e1.
15. Koubâa M, Mâaloul I, Marrakchi Ch, et al. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis in an immunocompetent adult — case report and review of the literature. Ann Hematol. 2012;91: 1143 – 1145.
16. Henter et al., REVIEW HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer DOI 10.1002/pbc
17. Maschan M.A., Poltavec N.V. Gemofagocitarnyj sindrom v neotlozhnoj i intensivnoj pediatrii Pediatricheskaya farmakologiya – 2011 – t.8 – № 2 – s. 15-21. (in Russian).
18. 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.
19. Copeland NK, Aronson NE. Leishmaniasis: treatment updates and clinical practice guidelines review. Curr Opin Infect Dis 2015;28:426 – 37.

Авторский коллектив:

Бехтерева Мария Константиновна — старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)346-21-97, e-mail: mkbechtereva@mail.ru.

Козлов Сергей Сергеевич — врач клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-51, e-mail: infectology@mail.ru;

Комарова Анна Михайловна — младший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)346-21-97, e-mail: annlukjnova@yandex.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

Раздьяконова Ирина Владимировна — заведующая отделением кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 346-21-97, e-mail: irinarazd@mail.ru