

Аутохтонный висцеральный лейшманиоз в Российской Федерации и роль полимеразной цепной реакции как альтернативного метода диагностики

Т. М. ЛЕБЕДЕВА¹, С. Б. ЧУЕЛОВ¹, М. А. САЙФУЛЛИН¹, А. Л. РОССИНА¹, Н. Н. ЗВЕРЕВА¹, Е. Ю. ПЫЛАЕВА¹, Г. И. ВОЛКОВА¹, Ю. Н. ИВАНОВА¹, Л. В. КРЮКОВА¹, А. А. ЛИЦЕВ¹, Л. С. КАРАНЬ²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

В работе обобщены данные литературы о случаях висцерального лейшманиоза у детей, зарегистрированных на территории РФ, а также представлено описание собственного клинического наблюдения аутохтонного висцерального лейшманиоза у ребенка 9 лет, в диагностике которого использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Нами наблюдался ребенок 9 лет, госпитализированный в Российскую детскую клиническую больницу. ДНК лейшманий определялась в сыворотке крови методом ПЦР с использованием набора реагентов Амплисенс-Лейшманиозы-Fl. Результаты. Установлено, что заражение наблюдавшегося нами пациента произошло на территории РФ в Крыму. Диагноз лейшманиоза подтверждался при морфологическом исследовании костного мозга и обнаружении ДНК возбудителя в сыворотке крови методом ПЦР. Заключение. На территории Российской Федерации имеются очаги аутохтонного висцерального лейшманиоза в Крыму и на Северном Кавказе. Полимеразная цепная реакция представляет собой альтернативу микроскопии пунктата костного мозга для диагностики висцерального лейшманиоза.

Ключевые слова: аутохтонный, висцеральный, лейшманиоз, Россия, полимеразная цепная реакция, ДНК лейшманий, дети

Autochthonous visceral leishmaniasis in the Russian Federation and the role of polymerase chain reaction as an alternative diagnostic method

T. M. Lebedeva¹, S. B. Chuelov¹, M. A. Sayfullin¹, A. L. Rossina¹, N. N. Zvereva¹, E. Y. Pylaeva¹, G. I. Volkova¹, Yu. N. Ivanova¹, L. V. Kryukova¹, A. A. Litsev¹, L. S. Karan²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

The aim of the work is to summarize the available literature data on cases of visceral leishmaniasis in children registered in the Russian Federation, as well as to describe our own clinical observation of autochthonous visceral leishmaniasis in a 9-year-old child, in the diagnosis of which the polymerase chain reaction (PCR) method was used. Materials and methods: a review of domestic and foreign literature over the past 20 years, including Internet resources, was carried out. We observed a 9-year-old child hospitalized in the Russian Children's Clinical Hospital. Leishmania DNA was determined in blood serum by PCR using the Amplisens — Leishmania-Fl reagent kit. Results. It was established that the infection of the patient observed by us occurred on the territory of the Russian Federation in the Crimea. The diagnosis of leishmaniasis was confirmed by morphological examination of the bone marrow and the detection of pathogen DNA in the blood serum by PCR. Conclusion. On the territory of the Russian Federation there are foci of autochthonous visceral leishmaniasis in the Crimea and the North Caucasus. Polymerase chain reaction is an alternative to bone marrow aspirate microscopy for the diagnosis of visceral leishmaniasis.

Keywords: autochthonous, visceral, leishmaniasis, Russia, polymerase chain reaction, Leishmania DNA, children

Для цитирования: Лебедева Т.М., Чуелов С.Б., Сайфуллин М.А., Россина А.Л., Зверева Н.Н., Пылаева Е.Ю., Волкова Г.И., Иванова Ю.Н., Крюкова Л.В., Лицев А.А., Карань Л.С. Аутохтонный висцеральный лейшманиоз в Российской Федерации и роль полимеразной цепной реакции как альтернативного метода диагностики. *Детские инфекции.* 2022; 21(4):43-48. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-4-43-48

For citation: Lebedeva T.M., Chuelov S.B., Sayfullin M.A., Rossina A.L., Zvereva N.N., Pylaeva E.Y., Volkova G.I., Ivanova Yu.N., Kryukova L.V., Litsev A.A., Karan L.S. Autochthonous visceral leishmaniasis (VL) in the Russian Federation and the role of polymerase chain reaction as an alternative diagnostic method. *Detskie Infektsii = Children's Infections.* 2022; 21(4):43-48. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-4-43-48

Информация об авторах:

Лебедева Татьяна Михайловна (Lebedeva T.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова; lebedevaz@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3412-2212>

Чуелов Сергей Борисович (Chuelov S.), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н. И. Пирогова; chuelovsb@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6737-4184>

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаринович (Sayfullin M.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова; dr_sayfullin@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1058-3193>

Россина Анна Львовна (Rossina A.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н. И. Пирогова; rosann@bk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5914-8427>

Зверева Надежда Николаевна (Zvereva N.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова; zvereva_nadezhda@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2699-0439>

Пылаева Екатерина Юрьевна (Pylaeva E.), ассистент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова; travelmedicine@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4142-0998>

Волкова Галина Ильинична (Volkova G.), к.м.н., заведующая инфекционно-боксовым отделением РДКБ, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; infect@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3604-4027>

Иванова Юлия Николаевна (Ivanova Yu.), к.м.н., врач инфекционно-боксового отделения РДКБ, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; infect@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2216-6197>

Крюкова Любовь Викторовна (Kryukova L.), студент 5 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова; kryukova_lubov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5319-8052>

Лицев Александр Алексеевич (Litsev A.), студент 5 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова; blacbaronssamedi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8989-3762>

Карань Людмила Станиславовна (Karan L.), руководитель научной группы разработки новых методов диагностики природно-очаговых заболеваний отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии, ЦНИИЭ Роспотребнадзора; karan@cmd.su; <https://orcid.org/0000-0002-5927-460X>

Висцеральный лейшманиоз (ВЛ) — прогрессирующее заболевание, вызываемое простейшими рода *Leishmania*, при отсутствии лечения в 95% случаев приводит к летальному исходу [1, 2].

Распространение лейшманиоза ограничено ареалом его облигатного вектора — москитов [1, 2, 3]. По оценкам ВОЗ, в мире ежегодно происходит 50—90 тыс. новых случаев ВЛ, однако ВОЗ получает уведомления лишь о 25—45% из них [1]. Большинство случаев висцерального лейшманиоза регистрируется в странах Центральной и Южной Азии, Латинской Америки, Восточной Африки [1, 2]. До 2015 года на территории Российской Федерации официальные статистические данные по заболеваемости ВЛ в открытом доступе ограничены, по данным Роспотребнадзора [4], в период с 2011 по 2015 год было выявлено 8 случаев ВЛ (все завозные). В работе Понировского Е. и соавт., с 1991 по 2015 год описан 31 случай установленного ВЛ [4]. По данным Стрелковой М.В. и др., среди всех случаев кожного и висцерального лейшманиоза за 1991—2014 гг. завозными были 93,3%. На территории Российской Федерации на Крымском полуострове и Северном Кавказе выявляется *Leishmania infantum* — этиологический агент зоонозного средиземноморско-среднеазиатского висцерального лейшманиоза, который эндемичен для средиземноморского региона, юго-восточной Европы, Ближнего Востока, Центральной Азии [5]. Проведенное Баранец М. и соавт. исследование показало наличие на территории полуострова устойчивых популяций москитов, использующих людей в качестве прокормителей и, по данным литературы, являющихся переносчиками возбудителя ВЛ, что делает обоснованным вывод автора, что, по-видимому, случаев заражения ВЛ в Крыму на самом деле больше, чем это указано в официальной статистике [6].

Первый случай внутрироссийского висцерального лейшманиоза был описан в 1923 году у ребенка в г. Краснодаре. В 1936 г. висцеральный лейшманиоз был зарегистрирован у мужчины 27 лет в Махачкалинском районе Дагестана. В 2012 году висцеральный лейшманиоз был диагностирован у ребенка 2011 г.р. из Махачкалы; в 2013 году — у жительницы Киятинского района Дагестана (село Альходжакоз); в 2014 году — у ребенка 2012 г.р. из Табасаранского района Дагестана (село Ерсин) и у ребенка 2012 г.р. из Каякентского района Дагестана (село Каякент). В 2014 году висцеральный лейшманиоз был выявлен у 2-х летнего ребенка из Махачкалы. На территории Крымского полуострова висцеральный лейшманиоз впервые был диагностирован в 1932 году у девочки, жительницы Севастополя, далее — в 1960 году у мужчины из Ленинграда, работавшем в 1957 г. в районе Феодосии, в 1967 году у взрослого, побывавшего в Крыму, в 1970 году у девочки 1 года на восточном берегу Крыма (летальный ис-

ход), в 1975 у взрослого больного, жившего в Феодосии в 1968—1971 гг., в 1981 году у взрослого, путешествовавшего по маршруту Феодосия, Алушта, Алушка, Евпатория, в 1997 году у ВИЧ-инфицированного взрослого, отдохнувшего в Коктебеле (летальный исход), в 2008 году у ребенка 9 лет, жившего в палатке под Феодосией (летальный исход) и у взрослого, отдохнувшего под Судаком (летальный исход), в 2009 году у взрослого с ВИЧ-инфекцией, жившего несколько лет в Крыму, в 2011 году у взрослого с ВИЧ-инфекцией, отдохнувшего в Крыму в 2008 году, в 2012 году у двоих детей до года, живших в Крыму, в 2015 у взрослого с ВИЧ-инфекцией, отдохнувшего в Крыму в 2008 году [4—7].

В период с 2008 по 2020 гг. в научной библиотеке elibrary.ru мы нашли 8 публикаций с описаниями завозных случаев ВЛ у детей в России [8—15]. Данные описания приведены в таблице 1. Из восьми детей семеро относились к младшей возрастной группе, из них трое — дети грудного возраста. Минимальное время от дебюта заболевания до установления диагноза составило 9 дней, максимальное — 17 месяцев.

Диагностика ВЛ представляет для практических врачей трудности как в связи с неспецифичностью симптомов (чаще под маской гематологического заболевания), так и отсутствием информации о географии распространения ВЛ на территории России и предубежденностью в отсутствии данного заболевания на территории России [16].

Этиологическое подтверждение ВЛ включает в себя сразу несколько групп исследований: гистологические, серологические, молекулярные [17—19]. «Золотым стандартом» остаётся микроскопия пунктата костного мозга (МПКМ), селезенки, лимфатических узлов, окрашенных по методу Романовского-Гимзы. Серологические методы, такие как иммуноферментный анализ, реакция связывания комплимента, имеют высокую (92%) точность и специфичность [20, 21]. Метод ПЦР для диагностики ВЛ используется с начала XXI века и накоплен достаточно большой опыт для диагностики, при этом чувствительность и специфичность метода составляет от 83 до 98% (объединенная оценка 93,0%, 95% ДИ 89,5—95,5%), при меньшей инвазивности (исследуется цельная кровь) в сравнении с классическими методами [20, 21]. В российских изданиях применение ПЦР при ВЛ описано у взрослых [16]. Применение ПЦР диагностики ВЛ у детей в доступных источниках [8—15] мы не встретили (табл. 1).

Лечение висцерального лейшманиоза, по рекомендации ВОЗ [2], проводится следующими этиотропными препаратами: амфотерицин В (AmB) (приоритетно — липосомальная форма, AmBLC), соединения пятавалентной сурьмы (меглюмина антимононат, натрия стибоглюконат), милтефозин. Единственным из рекомендованных ВОЗ препаратом, зарегистрированным на террито-

Таблица 1. Случаи ВЛ у детей, описанные в российских рецензируемых изданиях
Table 1. Cases of VL in children described in Russian peer-reviewed publications

Источник год/ Literature source, year	Пол, возраст/ Gender, age	Вероятное место заражения/ Probable site of infection	Сроки и метод установления диагноза/ Timing and method of diagnosis	Этиотропная терапия/ Etiotropic therapy	Исход/ Result
[8] 2008	М, 17 лет	Греция	Не указан (МПКМ)	AmBLC	Выздоровел
[9] 2009	Д, 1 г. 2 мес.	Азербайджан	17-й день болезни МПКМ	Глюкантим	Выздоровела
[10] 2010	М, 3 года	Южная Осетия	Не указан МПКМ	Глюкантим	Выздоровел
[11] 2014	Д, 4 мес.	Республика Крым	20-й день болезни МПКМ	AmB	Выздоровела
[12] 2015	Д, 3 г. 2 мес.	Не указано	46-й день болезни МПКМ	AmB, глюкантим	Выздоровела
[13] 2019	М, 11 мес.	Испания, Италия	20-й день болезни МПКМ	AmB, Глюкантим	Выздоровел
[14] 2019	М, 2 г. 7 мес	Грузия	9-й день болезни МПКМ	Не проводилась	Не известно (уехали в Грузию)
[15] 2020	Не указан 3,5 мес.	Боливия	17 месяцев ИФА IgG +	Глюкантим	Выздоровел

рии России, остаётся AmB, что сильно ограничивает возможности терапии в случае его неэффективности, тем более, что известны молекулярные основы резистентности лейшманий к AmB [22]. Кроме того, в инструкции к амфотерицину не прописан отдельно рекомендованный ВОЗ режим дозирования при лейшманиозе (Государственный регистр лекарственных средств grls.ru). В пяти из восьми описаний ВЛ у детей применялся меглумин антимонат, то есть назначение его проводилось off-table. Применение липосомального AmB было описано только в одном случае.

Каждый новый случай ВЛ у детей позволяет накапливать опыт, в связи с чем представляется интересным наше клиническое наблюдение за ребенком с висцеральным лейшманиозом, с повторными ПЦР-исследованиями в течение госпитализации и дальнейшего катамнеза.

Клинический случай. Получено информированное согласие. Пациент П. 9 лет, проживающий в г. Липецк, летом 2020 г. отдыхал в Крыму (г. Ялта), посещал природные зоны, ночевал на открытой местности, имели место укусы насекомых. В мае 2021 г. появились слабость, периодические подъемы температуры до субфебрильных и фебрильных цифр (максимум 39°C), боли в животе, рвота, артралгии. Наблюдался по месту жительства, при УЗИ обнаружена спленомегалия. Получал антибактериальную терапию, жаропонижающие и спазмолитические препараты. В течение лета отмечалась периодическая лихорадка, при обследовании выявлена лейкопения до $2,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения $0,5 \times 10^9/\text{л}$, анемия (гемоглобин 98 г/л). 27.08.21 был осмотрен гематологом и госпитализирован в тяжелом состоянии в детскую больницу г. Липецка. Получал антибактериальную терапию, внутривенный иммуноглобулин. Несмотря на лечение, заболевание прогрессировало с нарастанием интоксикации, цитопении и гепа-

тоспленомегалии. При проведении лабораторных исследований определялась лейкопения до $1,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения ($0,5 \times 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин 89 г/л), тромбоцитопения до $101 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 30–40 мм/ч; уровень СРБ составил 36 мг/л, АЛТ повышался до 99 Ед/л, АСТ — до 90 Ед/л. По данным миелограммы от 31.08.21: костный мозг умеренной клеточности, пролиферация и созревание клеток гранулоцитарного ряда сохранены, эритропоэз нормобластический, мегакариоцитарный росток угнетен, встречаются единичные мегакариоциты. По результатам КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости, малого таза с контрастированием в легких патологии не обнаружено, отмечена гепатоспленомегалия, увеличение мезентериальных и паховых лимфоузлов до $10 \times 9 \times 11$ мм и $10 \times 8 \times 16$ мм соответственно. С начала сентября у ребенка отмечались подъемы температуры с ознобами до двух раз в день до 39°C. При проведении лабораторных исследований ревматоидный фактор повышен до 77,2 МЕ/мл, прокальцитонин более 2 нг/мл, IgG общий 30 г/л, положительные тесты на антинуклеарный фактор, АНЦА, что послужило основанием для перевода в ревматологическое отделение Национального центра здоровья детей г. Москвы.

При обследовании в НЦЗД ревматические заболевания были исключены. С целью исключения онкогематологического заболевания 13.09.21 и 20.09.21 выполнены пункции костного мозга, бластные клетки не выявлены, но в мазках обнаружены амастиготы *Leishmania spp.*, на основании чего установлен предварительный диагноз «висцеральный лейшманиоз» (мазки костного мозга пересматривались в Институте медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского, рис. 1).

Таблица 2. Динамика изменений в гемограмме у пациента до и во время госпитализации
Table 2. Dynamics of changes in the patient's hemogram before and during hospitalization

Показатель	Референс	июнь 2021	20.08	28.08	06.09	13.09	02.10	07.10	11.10	21.10	01.11
Гемоглобин	120—145 г/л	105	98	89	96	91	82	85	110	104	105
Эритроциты	$4,0\text{--}5,6 \times 10^{12}/\text{л}$			3,9	3,9	3,9	3,5	3,55	4,4	4,1	3,9
Тромбоциты	$150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$	213	117	95	101	120	76	133	146	180	234
Лейкоциты	$4,5\text{--}11,5 \times 10^9/\text{л}$	3,7	2,6	1,9	3,6	2,4	0,98	2,11	2,8	2,2	3,6
Нейтрофилы	$1,1\text{--}9,9 \times 10^9/\text{л}$		0,5	0,5		0,7	0,1	0,61	0,9	0,4	1,3
Лимфоциты	$1,5\text{--}6,5 \times 10^9/\text{л}$					12	0,7	1,04	1,5	1,6	1,6
Моноциты	$0,38\text{--}1,26 \times 10^9/\text{л}$					4	0,2	0,39	0,4	0,5	0,6
СОЭ (Roller)	2—20 мм/час		57	40	34	73		101	59	48	21

Учитывая данные гистологического исследования, эпидемиологический анамнез и клиническую картину, установлен диагноз висцеральный лейшманиоз. С 30.09.21 начата терапия АмВ (0,7 мг/кг/сут). На фоне введения препарата самочувствие ухудшилось. В связи с плохой переносимостью препарат не вводился 02—03.10.21. С 04.10.21 по 07.10.21 возобновлена терапия АмВ в дозе 0,5 мг/кг/сут (17,5 мг/сут). По причине изменений в коагулограмме (признаки гипокоагуляции) 05.10.21 проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы. 07.10.21 ребенок переведен в Российскую детскую клиническую больницу РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

При поступлении 07.10.21 состояние тяжёлое: адинамичный, аппетит отсутствует, температура 37°C , печень + 6 см, селезенка + 12 см. В гемограмме: гемоглобин 85 г/л, эритроциты $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $133 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $2,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 28%, лимфоциты 47%. Динамика изменений в гемограмме представлена в таблице 2.

При проведении лабораторных исследований исключены COVID-19, гепатиты А, В, С, D, ВИЧ, сифилис,

инфекции, вызванные EBV, CMV, вирусами герпеса человека 1, 2, 6 типа, парвовирусом В19, энтеровирусами, сальмонеллез, иерсиниоз, псевдотуберкулез, хламидийная, микоплазменная инфекции, малярия. При УЗИ органов брюшной полости сохранялась гепатоспленомегалия. 08.10.21 выполнена биопсия костного мозга. В исследованном материале регулярно встречаются внутриклеточно (в макрофагах) и внеклеточно расположенные мелкие овальные или округлые клеточные формы с ядром темно-фиолетового цвета, с добавочным ядром меньших размеров (кинетопласт) и четко очерченным контуром базофильной цитоплазмы. По морфологическим признакам они могут быть отнесены к лейшманиям.

Была начата терапия АмВЛС по схеме: 3 мг/кг/сут. 1—6-й, 14-й, 21-й день согласно рекомендациям ВОЗ, американской ассоциации инфекционных болезней [2, 17]. С 15.10.21 (8-й день терапии) отмечалась положительная динамика: самочувствие улучшилось, температура тела нормализовалась, уменьшились размеры печени и селезенки, улучшились лабораторные показатели.

Мы исследовали методом ПЦР с использованием набора реагентов Амплисенс-Лейшманиозы-Fl (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия) кровь пациента во время (20.10.21) и после окончания (02.11.21) курса лечения: в обоих пробах обнаруживались ДНК лейшманий. С целью определения репродуктивной активности дополнительно мы провели тест на РНК лейшманий, которая так же обнаруживалась в обоих образцах. Соотношение концентрации РНК к ДНК копий 18S RNA гена *Leishmania spp.* составило в среднем 500:1. Обнаружение РНК могло свидетельствовать о сохраняющейся активности возбудителя, но, учитывая длительный период полувыведения АмВ, повторный курс этиотропной терапии было решено не проводить. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан домой 03.11.2021 г.

Катамнестическое наблюдение проводилось в течение 8 месяцев. За время наблюдения отмечалась положительная динамика в виде стойкого улучшения самочувствия, прибавка в весе составила 10 кг, регистрировалось сокращение размеров печени и селезенки до

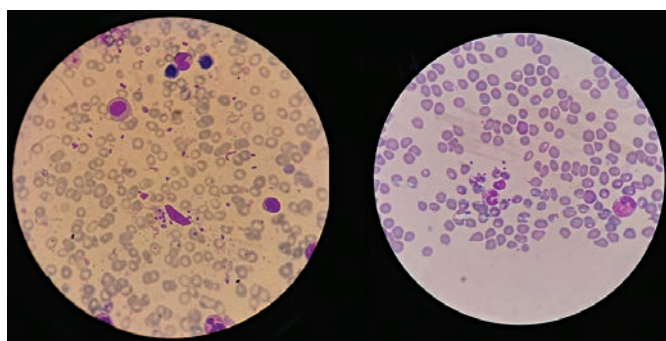


Рисунок 1. Амастиготы *Leishmania spp.* в пунктате костного мозга, гематоксилин-эозин, увеличение в 40 раз. Фотография Фоминой Н.С. (Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского)
Figure 1. Amastigotes *Leishmania spp.* in bone marrow punctate, hematoxylin-eosin, 40-fold increase. Photo by Fomina N.S. (Institute of Medical Parasitology, Tropical and Transmissible Diseases named after E.I. Martsinovsky)

нормативных размеров. В январе 2022 года ребенок перенес коронавирусную инфекцию COVID-19 в легкой форме. До марта 2022 года сохранялась относительная нейтропения, при общем уровне лейкоцитов $2,7-5,8 \times 10^9/\text{л}$. СОЭ оставалась повышенной до $21-49 \text{ мм/ч}$ до апреля 2022 года. В мае 2022 года показатели клинического анализа крови соответствовали норме. Уровень общего белка, гамма-глобулинов и сывороточных трансаминаз также снизились до нормальных показателей.

При контрольном осмотре 24.06 жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное. При осмотре активен, жизнерадостен. Кожный покров бледно-розовый, чистый. Подкожная клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Лимфоузлы групп, доступных пальпации, до $0,5-1,0 \text{ см}$, эластичные, безболезненные. Носовое дыхание свободно. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Печень — у края реберной дуги, селезенка — не пальпируется. Показатели гемограммы соответствовали норме. УЗИ органов брюшной полости и почек, дуплексное исследование сосудов портальной системы — изменения соответствуют варианту возрастной нормы. При исследовании крови методом ПЦР от 24.06.22 ДНК и РНК лейшманий не обнаружены.

Обсуждение

Висцеральный лейшманиоз, несмотря на небольшое количество зарегистрированных случаев, представляет собой определенную проблему в педиатрии: во-первых, редкость заболевания снижает степень клинической настороженности врачей первичного звена. В нашем клиническом случае заражение лейшманиями произошло на территории России (в Крыму), т.е. у нашего пациента имел место аутохтонный висцеральный лейшманиоз. С учетом этого, длительная лихорадка, гепатоспленомегалия, угнетение ростков крови, факт пребывания пациента в эндемичных районах (включая территорию России: Крым и Северный Кавказ) требуют включения в дифференциальный диагноз висцерального лейшманиоза.

Во-вторых, подтверждение диагноза в большинстве случаев проводится посредством инвазивного исследования пунктата костного мозга и зависит от количества лейшманий в пунктате. Диагноз у пациента подтвержден обнаружением амастигот лейшманий в костном мозге. Вместе с тем, амастиготы лейшманий не были выявлены в первом пунктате костного мозга. Известно, что первыми лейшмании фагоцитируются нейтрофилами, после апоптоза которых возбудители поглощаются макрофагами, и последние, в отличие от нейтрофилов, способны мигрировать в костный мозг. Данная концепция объясняет, почему лейшмании, находящиеся в нейтрофилах, отсутствуют в костном мозге в начале инфекционного процесса. Несомненным подспорьем в диагностике висцерального лейшманиоза для врачей могли бы служить молекулярно-генетические и серологические тесты на разных этапах заболевания.

В-третьих, препарат глюкантим, использовавшийся в терапии у пятерых детей, не зарегистрирован на территории России, что может создать юридические конфликты при неблагоприятных исходах. В соответствии с современными представлениями, при лечении больных висцеральным лейшманиозом предпочтение следует отдавать препаратам липосомального AmB, как обладающим хорошим антипаразитарным эффектом, лучшей биодоступностью и вызывающим наименьшие побочные реакции по сравнению с AmB или препаратами 5-валентной сурьмы. У данного пациента лечение было начато не липосомальной формой амфотерицина В, что сопровождалось ухудшением состояния больного и могло стать причиной гепатотоксического эффекта, проявившегося повышением уровня сывороточных трансаминаз, а также усугублением выраженности лейкопении и агранулоцитоза. В РДКБ было проведено лечение AmBLC, на фоне которого отмечалась положительная динамика в виде улучшения состояния, купирования лихорадки, уменьшения выраженности гепатолиенального синдрома. Обнаружение репродуктивной активности лейшманий после блока этиотропной терапии в определенной мере было неожиданным, обсуждался вопрос о необходимости повторного курса лечения, однако коллегиальное решение занять активно-выжидательную позицию оказалось в итоге оправданным. При катamnестическом наблюдении произошло полное исчезновение клинических симптомов с постепенной нормализацией лабораторных показателей.

Выводы:

■ На территории Российской Федерации имеются очаги лейшманиоза, что необходимо знать врачам первичного медицинского звена и учитывать при диагностике пациентов с цитопеническим синдромом и гепатоспленомегалией.

■ Полимеразно-цепная реакция представляет собой альтернативу микроскопии пунктата костного мозга ввиду высокой информативности и меньшей инвазивности как для подтверждения диагноза, так и для контроля терапии.

■ После проведенного лечения лейшмании могут сохранять жизнеспособность, в связи с чем пациентам, перенесшим лейшманиоз, требуется длительное (не меньше 6 месяцев) диспансерное наблюдение.

Литература/References:

- ВОЗ. Лейшманиоз. Информационный бюллетень 8 января 2022 г. Онлайн доступ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> от 1.05.2022 [WHO. Leishmaniasis. 8 Jan. 2022 [cited 1.05.2022] <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> (In Russ.)]
- Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010. (WHO technicalreportseries; No. 949)
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Письмо от 4 марта 2015 года №01/2160-15-27о ситуации по лейшманиозам в Российской Федерации. Онлайн доступ

- <https://docs.cntd.ru/document/420268897> от 1.05.2022 [Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Letter from 4.03.2015, No. 01/2160-15-27 «About the situation with leishmaniasis in the Russian Federation». [cited 1.05.2022] <https://docs.cntd.ru/document/420268897> (In Russ.)]
4. Понировский Е.Н., Стрелкова М.В., Завойкин В.Д., Тумольская Н.И., Мазманян М.В., Баранец М.С., Жиренкина Е.Н. Эпидемиологическая ситуация по лейшманиозам в Российской Федерации: первые достоверные случаи местной передачи. *Мед. паразитол.* 2015; 3:3–7. [Ponirovsky E.N., Strelkova M.V., Zavoikin V.D., Tumolskaya N.I., Mazmanyanyan M.V., Baranets M.S., Zhirenkina E.N. The epidemiological situation of leishmaniasis in the Russian Federation: the first valid cases of local transmission. *Med. Parazitol.* 2015; 3:3–7. (In Russ.)]
 5. Strelkova M.V., Ponirovsky E.N., Morozov E.N. et al. A narrative review of visceral leishmaniasis in Armenia, Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, the Crimean Peninsula and Southern Russia. *Parasites & Vectors.* 2015; 8:330.
 6. Баранец М.С., Ермак Т.Н., Понировский Е.Н. Клинико-эпидемиологические особенности висцерального лейшманиоза в Республике Крым. *Терапевтический архив.* 2017; 11:100–104. [Baranets M.S., Ermak T.N., Ponirovsky E.N. Clinical and epidemiological features of visceral leishmaniasis in the Republic of Crimea. *Terapevicheskii Arkhiv.* 2017; 89(11):100–104. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh20178911100-104>.
 7. Nagorny S., Ermakova L., Golovchenko N. et al. Recent autochthonous cases of leishmaniasis in residents of the Republic of Dagestan, Russian Federation. *International Journal of Infectious Diseases.* 2019; 86:171–174. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.005>
 8. Александрова О.К., Лебедев В.В., Лыжина А.С., Тхакушинова Н.Х., Дубова Л.В. Средиземноморско-среднеазиатский лейшманиоз у пациента 17 лет. *Детские инфекции.* 2008. 7(3):68–71. [Alexandrova O.K., Lebedev V.V., Lyzhina A.S., Tkhakushinova N.Kh., Dubova L.V. Mediterranean-Central Asian leishmaniasis in a patient of 17 years old. *Detskije Infektsii=Children's Infections.* 2008; 7(3):68–71. (In Russ.)]
 9. Гобец А.А., Бахтинова А.В., Пивень Г.В., Синельникова Л.М., Акимов Г.П., Старикова Л.Ю., Чулкова И.Н. Случай завозного висцерального лейшманиоза у ребенка в средней полосе России. *Детские инфекции.* 2009. 8(2):69–70. [Gobets A.A., Bahtinova A.V., Piven' G.V., Sinel'nikova L.M., Akimova G.P., Starikova L.Ju., Chulkova I.N. A case of imported visceral leishmaniasis in a child from middle Russia *Detskije Infektsii=Children's Infections.* 2009; 8(2):69–70. (In Russ.)]
 10. Лазарев В.В., Албегова Б.З., В Гамиевае., Гуссоева И.Г. Случай висцерального лейшманиоза у ребенка, проживающего в Северной Осетии. *Медицинский вестник Юга России.* 2010. 2:77–79. [Lazarev V.V., Albegova B.Z., In Gamievay., & Gussoeva I.G. (2010). A case of visceral leishmaniasis in a child living in North Ossetia. *Medical Bulletin of the South of Russia.* 2:77–79. (In Russ.)]
 11. Рымаренко Н.В., Усова С.В., Крюгер Е.А., Романенко С.П., Чветко С.Т. Клинический случай висцерального лейшманиоза у ребенка раннего возраста в Крыму. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2014; 4:42–45. [Rymarenko N.V., Usova S.V., Kruger E.A., Romanenko S.P., Chvetko S.T. A clinical case of visceral leishmaniasis in an infant in the Crimea. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2014; 4(16):42–45. (In Russ.)]
 12. Львова И.И., Леготина Н.С., Дерюшева А.В., Батракова Г.В., Гирева Т.В., Банько Н.В., Уварова Е.Ю., Рамазанова Э.Ф., Лазуков Е.П. Тяжелая форма висцерального лейшманиоза у ребенка раннего возраста на фоне активации оппортунистических герпесвирусных инфекций. *Пермский медицинский журнал.* 2015. 3:136–140. [Lvova I.I., Legotina N.S., Deryusheva A.V., Batrakova G.V., Gireva T.V., Banko N.V., Uvarova Y.Y., Ramazanova E.F., Lazukov Y.P. A severe form of visceral leishmaniasis in a young child against the background of activation of opportunistic herpesvirus infections. *Perm Medical Journal.* 2015; 32(3):136–140. (In Russ.)]
 13. Бехтерева М.К., Козлов С.С., Комарова А.М., Лобзин Ю.В., Раздяконова И.В. Висцеральный лейшманиоз у ребенка: сложности диагностики и лечения. *Журнал инфектологии.* 2019; 11(3):118–125. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-118-125> [Bekhtereva M.K., Kozlov S.S., Komarova A.M., Lobzin Yu.V., Razdiakonova I.V. Visceral leishmaniasis at the child: difficulties of diagnostics and treatment. *Journal Infectology.* 2019; 11(3):118–125. (In Russ.)]
 14. Новосад Е.В., Белименко В.В., Шамшева О.В., Россина А.Л. Клинический случай завозного висцерального лейшманиоза у ребенка в Москве. *Педиатрия.* 2019; 98(1): 250–253. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-250-253> [Novosad E.V., Belimenko V.V., Shamsheva O.V., Rossina A.L. Clinical case of imported visceral leishmaniasis in a child in Moscow. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2019; 98(1):250–253. (In Russ.)]
 15. Волкова Г.И., Смирнова М.И., Делягин В.М. Висцеральный лейшманиоз у детей (собственные результаты и анализ литературы). *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2020; 3:80–83. DOI: 10.26442/26586630.2020.3.200344 [Volkova G.I., Smirnova M.I., Delyagin W.M. Visceral leishmaniasis in children (own results and literature analysis). *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2020; 3:80–83. (In Russ.)]
 16. Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Потапов П.П. и др. Висцеральный лейшманиоз: трудный дифференциальный диагноз в терапевтической практике. *Терапевтический архив.* 2020; 92(11):117–121. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000619 [Brovko M.Iu., Akulkina L.A., Potapov P.P. et al. Visceral leishmaniasis: a challenging diagnosis in internal medicine. *Therapeutic Archive.* 2020; 92(11):117–121. (In Russ.)]
 17. Aronson N., Herwaldt B.L, Libman M., 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). *Am J Trop Med Hyg.* 2017; 96(1):24–5. doi: 10.4269/ajtmh.16-84256
 18. Srivastava P, Dayama A., Mehrotra S., et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011; 105(1):1–6. doi: 10.1016/j.trstmh.2010.09.006
 19. Boelaert M., Verdonck K., Menten J. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. doi: 10.1002/14651858.CD009135.pub2
 20. Antinori S., Calattini S., Longhi E., et al. Clinical Use of Polymerase Chain Reaction Performed on Peripheral Blood and Bone Marrow Samples for the Diagnosis and Monitoring of Visceral Leishmaniasis in HIV-Infected and HIV-Uninfected Patients: A Single-Center, 8-Year Experience in Italy and Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(12):1602–10. doi: 10.1086/518167
 21. Erber A.C., Sandler P.J., de Avelar D.M., Swoboda I., Cota G., Walochnik J. Diagnosis of visceral and cutaneous leishmaniasis using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) protocols: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors.* 2022 Jan 24; 15(1):34. doi: 10.1186/s13071-021-05133-2
 22. Ponte-Sucre A., Gamarro F., Dujardin J.-C., Barrett M.P., López-Vélez R., García-Hernández R., et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(12):e0006052. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006052>

Статья поступила 7.09.2022

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported