

CLINICAL PECULIARITIES OF VISCERAL AND CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN CRIMEA

I.V. Bogadelnikov, A.V. Bobrysheva, Y.V. Vyalitseva,
E.A. Rryuger, L.I. Prokudina, E.R. Mazinova

Summary. *In the article described the cases of non- epidemic, rare in Crimea disease of leishmaniasis. The cases present Visceral Leishmaniasis in a child of 11 months and Cutaneous Leishmaniasis in a child of 4 years old. The final diagnoses were established based on is visualization of the amastigotes Leishmania Donovanii in aspirate of the liver. The child received treatment of AmBisome (liposomal Amphotericin B) to protocol. In case of a Cutaneous Leishmaniasis final diagnosis was based on detection of Leishmania in a smear taken from skin ulcer.*

Key words: *children, leishmaniasis*

УДК 616.936-036.11

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ МАЛЯРИИ

А.В. Бондаренко, Е.И. Могиленец, Я.В. Зоц

Резюме. *Проведены систематизация и анализ информации о резистентности Plasmodium spp. к противомалярийным препаратам. Представлены современные схемы лечения малярии, в том числе у беременных.*

Ключевые слова: *малярия, резистентность, этиотропная терапия*

Эпидемиологическая ситуация по малярии в Украине продолжает оставаться неустойчивой из-за постоянного завоза этого заболевания из эндемичных стран Африки (Ангола, Буркина-Фасо, Гана, Демократическая республика Конго, Египет, Зимбабве, Камерун, Кения, Кот-д'Ивуар, Либерия, Мозамбик, Судан, Сьерра-Леоне, Танзания, Нигерия, Уганда, Эфиопия), Азии (Азербайджан, Армения, Афганистан, Бангладеш, Индия, Индонезия, Объединенные Арабские Эмираты, Пакистан, Таджикистан, Таиланд, Туркменистан, Турция), а также из России, где регистрируются местные случаи заболевания. Малярия регистрируется среди туристов, отдохавших в эндемичных странах, и граждан, работавших в этих странах по контракту; военнослужащих Вооруженных Сил Украины, выполнявших миротворческие операции в составе миссии ООН в западной Африке; студентов-иностранцев из эндемичных регионов, проходящих обучение в Украине.

В клиническом аспекте наибольшую опасность представляет тропическая малярия, как форма с возможностью злокачественного течения и высокой

кательностью. В эпидемиологическом же аспекте наибольшую опасность представляет *vivax*-малярия, как форма, наиболее адаптированная к передаче вне тропической зоны, в том числе и на территории Украины.

Цель настоящей работы: систематизация и анализ информации о резистентности *Plasmodium* spp. к противомаларийным препаратам и современных подходах к этиотропной терапии малярии. Информационные базы данных и поисковые ресурсы: Google, Cochrane Library, Scirus, Springer, Medline, Embase, Web of Science и др.

Материалы и методы

Был проведен анализ литературы относительно методов лечения малярии.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний момент проблема лечения и профилактики малярии существенно осложняется широким распространением штаммов *P. falciparum* и *P. vivax*, резистентных и полирезистентных к противомаларийным препаратам [6]. *P. falciparum* и *P. vivax* имеют различные модели лекарственной устойчивости в различных географических регионах. Наряду с широким распространением хлорохинустойчивых штаммов и штаммов, резистентных к сульфадоксин-пириметамину, нарастает число сообщений о выявлении штаммов *P. falciparum*, резистентных к другим препаратам: амодиахин, мефлохин, галофантрин, хинин и др. Значительную обеспокоенность в мировом сообществе вызвало приобретение *P. falciparum* резистентности к артемизинину и его производным в части Юго-Восточной Азии (субрегион Большого Меконга) [5]. Дальнейшее распространение устойчивых к артемизинину штаммов малярийных паразитов или независимое возникновение устойчивости к артемизинину в других регионах может сорвать глобальные усилия по борьбе с малярией и повлечь непредсказуемые последствия.

При выборе этиотропной терапии следует руководствоваться следующими основными факторами: вид плазмодия, вызвавший заболевание; тяжесть заболевания и наличие осложнений; резистентность паразитов к противомаларийным препаратам, определяемая географическим регионом, в котором инфекция была приобретена, и предшествующим использованием противомаларийных препаратов (если заболевание развилось несмотря на применение препарата для химиопрофилактики, это лекарственное средство не должно использоваться в схеме лечения).

Министерством здравоохранения Украины разрешены к применению такие противомаларийные препараты: хлорохин (Делагил), мефлохин (Ларшам), гидроксихлорохин (Плаквенил), сульфадоксин-пириметамин (Фансидар). Однако, рекомендации ВОЗ однозначно [3] в качестве первой

линии терапии неосложненной тропической малярии рекомендуют применение одной из схем артемизинин-комбинированной терапии (АКТ): артемизинин плюс лумефантрин или артезунат плюс амодиахин, или артезунат плюс мефлохин, или артезунат плюс сульфадоксин-пириметамин или ди-гидроартемизинин плюс спитераквин (с учетом терапевтической эффективности той или иной комбинации в конкретном эндемичном регионе). Применение артемизинина и его дериватов в виде монотерапии малярии категорически запрещено [2], так как в связи с ограниченной биодоступностью этих препаратов в течение рекомендуемого курса терапии сохраняется частичная паразитемия, что способствует приобретению резистентности к этим препаратам.

Рекомендации Центра по контролю заболеваний [1] не столь категоричны в связи с отсутствием лицензирования этих препаратов на территории США и предусматривают назначение хлорохина или гидроксихлорохина при тропической малярии, приобретенной в регионах с отсутствием хлорохин-резистентных штаммов (Центральная Америка к западу от Панамского канала, Гаити, Доминиканская Республика, и большая часть Ближнего Востока). Для лечения тропической малярии, приобретенной в регионах с устойчивостью к хлорохину, возможно применение одной из четырех схем: атоваквон плюс прогуанил (Мазарон) или артемизинин плюс лумефантрин (Ко-артем), хинолин сульфат плюс доксициклин (или тетрациклин, или клиндамицин) и мефлохин. Применение последнего ограничено в связи с возможностью возникновения редких, но потенциально серьезных психоневрологических реакций. Лечение хинолином должно продолжаться в течение 7 дней для инфекций, приобретенных в Юго-Восточной Азии, и в течение 3 дней для инфекций, приобретенных в Африке или Южной Америке.

Лечение тяжелой тропической малярии [4] начинается с назначения инъекционной формы артезуната с последующим переходом при возможности перорального приема на полный курс АКТ. В случае невозможности проведения парентеральной терапии артезунатом из-за отсутствия терапии должна быть незамедлительно начата с использованием артезуната ректально или инъекционных форм хинолина и артемизинина. В регионах с резистентностью к артемизинину (Камбоджа, Мьянма, Таиланд, Вьетнам) или возможностью возникновения таковой ВОЗ рекомендует в первый день АКТ тропической малярии однократное назначение примахина (за исключением беременных и детей до 1 года).

Рекомендации Центра по контролю заболеваний [1] при лечении тяжелой малярии сводятся к парентеральному введению хинолина глюконата в комбинации с доксициклином (или тетрациклином, или клиндамицином). В связи с наличием у хинолина кардиотоксического эффекта (в терапевтических дозах может приводить к желудочковой аритмии, гипотензии, ги-

погликемии, и увеличению интервала QT) введение его должно осуществляться в условиях палаты интенсивной терапии с непрерывным мониторингом сердечной деятельности и контролем артериального давления. В качестве альтернативы предлагается парентеральное введение артезуната с последующим переходом на прием атоваквоп-прогуанила или доксициклина (клиндамицина у беременных), или мефлохина.

Терапия *vivax*-малярии проводится с использованием хлорохина или гидроксихлорохина в регионах с сохраненной чувствительностью к препарату [3]. В регионах с документированной резистентностью к хлорохину (Папуа-Новая Гвинея, Индонезия, Восточный Тимор и другие регионы Океании) проводится АКТ (за исключением комбинации артезуната с сульфадоксин-пириметамином, в связи с резистентностью *P. vivax* к последнему во многих регионах мира) в комбинации с 14-ти дневным курсом примахина. В связи с противопоказаниями к назначению последнего при беременности, беременные с *vivax*-малярией должны профилактически получать хлорохин в течение всего срока беременности. Редкие случаи устойчивости к хлорохину *P. vivax* были зарегистрированы в Мьянме, Индии, Бразилии и Перу [6], однако лица с *vivax*-малярией из этих регионов должны в рамках терапии первой линии получать хлорохин и лишь при его неэффективности терапия должна быть изменена на режимы, рекомендуемые для хлорохин-резистентной *vivax*-малярии. Рекомендации Центра по контролю заболеваний США [1] предусматривают в случае хлорохин-резистентной *vivax*-малярии три схемы лечения: хинина сульфат плюс доксициклин (или тетрациклин), атоваквоп-прогуанил или мефлохин с последующим 14-ти дневным курсом примахина.

Для беременных женщин в первом триместре с диагнозом неосложненной малярии, вызванной хлорохин-резистентной инфекцией *P. falciparum* и *P. vivax*, ВОЗ рекомендует своевременное лечение с использованием комбинации хинина сульфата и клиндамицина [3], а Центр по контролю заболеваний США дополняет рекомендации возможностью назначения мефлохина [1]. Лечение хинином должно продолжаться в течение 7 дней для инфекций, приобретенных в Юго-Восточной Азии, и в течение 3 дней для инфицированных в других регионах. Доксициклин и тетрациклин, как правило, не рекомендуются для использования у беременных женщин. Тем не менее, в редких случаях, доксициклин или тетрациклин могут быть использованы в комбинации с хинином, если другие варианты лечения отсутствуют или не переносятся больными, а польза назначения доксициклина или тетрациклина превышает риски побочных эффектов. Во втором и третьем триместрах беременности [3] рекомендуется АКТ или артезунат плюс клиндамицин или хинин плюс клиндамицин. Атоваквоп-прогуанил и артемизин-лумефантрин классифицируются как лекарства категории С при

беременности и, как правило, не назначаются для лечения беременных. Тем не менее, для беременных с диагнозом неосложненной малярии вызванных хлорохин-резистентной инфекцией *P. falciparum*, атоваквон-прогуанил или артемизинин-лумефантрин может использоваться, если другие варианты лечения отсутствуют или не переносятся, и если потенциальная польза превышает потенциальный риск.

В соответствии с существующими рекомендациями лечение малярии не следует начинать до лабораторного подтверждения диагноза. Однако, в случаях явного клинического подозрения при тяжелом заболевании и невозможности проведения своевременной лабораторной диагностики, таким больным проводится пробная терапия хлорохин-резистентной тропической малярии. Пациентам с неосложненной малярией проводят терапию пероральными противомалярийными препаратами. Однако, пациентам с тяжелым заболеванием, имеющим один или более из следующих клинических критериев: нарушение сознания/кома, тяжелая нормоцитарная анемия, почечная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, гитотония, ДВС-синдром, спонтанные кровотечения, ацидоз, гемоглобинурия, желтуха, повторные генерализованные судороги, и/или паразитемия > 5%, – лечение проводится с применением парентеральных противомалярийных препаратов.

Выводы

Миграционные процессы имеющие место в современном мире, а также рост резистентности *Plasmodium* spp. требуют лицензирования и появления в Украине эффективных противомалярийных препаратов как для проведения профилактики заболевания, так и для лечения. Кроме того, в целях адекватного и своевременного реагирования на случаи малярии (равно как и других экзотических для Украины заболеваний), целесообразным является создание специализированных центров тропической медицины с необходимым ассортиментом препаратов.

Литература

1. CDC. Guidelines for Treatment of Malaria in the United States (Based on drugs currently available for use in the United States – updated Sep. 23, 2011) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf>
2. Global plan for artemisinin resistance containment (GPARC). – Geneva: WHO, 2011. – 88 p.
3. Guidelines for the treatment of malaria. [2nd ed.] – Geneva: WHO, 2010. – 194 p.
4. Management of severe malaria: a practical handbook. [3rd ed.] – Geneva: WHO, 2012. – 84 p.
5. World Health Organization Global Malaria Programme. Update on artemisinin resistance [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/arupdate042012.pdf>
6. World malaria report: 2012. – Geneva: WHO, 2012. – 250 p.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ МАЛЯРІЇ

А.В. Бондаренко, О.І. Могиленець, Я.В. Зот

Резюме. Проведено систематизацію та аналіз інформації щодо резистентності *Plasmodium spp.* до протималарійних препаратів. Наведено сучасні схеми лікування малярії, у тому числі у вагітних

Ключові слова: малярія, резистентність, етіотропна терапія

MODERN APPROACHES TO ETIOTROPIC THERAPY OF MALARIA

A.V. Bondarenko, O.I. Mohylenets, Ya.V. Zots

Summary. The systematization and analysis of information on resistance of *Plasmodium spp.* to antimalarial drugs are conducted. Modern schemes of malaria treatment, including schemes in pregnant women, are represented.

Key words: malaria, resistance, etiotropic therapy

УДК 616.931-053.2-06:616.127-002:612.017.1

РІВЕНЬ ДИФТЕРІЙНОГО ТОКСИНУ ТА СТАН АНТИТОКСИЧНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ДИФТЕРІЄЮ, УСКЛАДНЕНОЮ ТОКСИЧНИМ МІОКАРДИТОМ

О.Р. Буц

Резюме. Було вивчено можливість використання вивчення токсину *S. diphtheriae* в крові як допоміжного методу твердофазного імуноферментного методу ELISA варіанту "sandwich", специфічного антитоксичного імунітету за допомогою РНГА та непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (dot-ELISA), спектру антитоксичних протидифтерійних антитіл за допомогою Імуноблотингу для прогнозування розвитку дифтерійних міокардитів та їх ступеню тяжкості у дітей. Встановлено, що токсинемія серед хворих на дифтерію достовірно частіше спостерігається у випадках, ускладнених міокардитом. Низький рівень антитоксичного імунітету, співвідношення антитоксичних антитіл до В та А фракцій дифтерійного токсину (В/А) < 1 мають прогностичне значення щодо розвитку та ступеню тяжкості міокардиту у хворих на дифтерію дітей.

Ключові слова: дифтерія, міокардит, токсин, антитоксичні антитіла

Незважаючи на масове проведення вакцинації проти дифтерії, серед населення України продовжують реєструватися випадки дифтерії, бактеріологія *Corynebacterium diphtheriae*, спостерігається велика кількість ускладнень дифтерії, серед яких перше місце займає токсичний міокардит, зберігається високим рівень летальності [1, 2]. Головним фактором патогенності *S. diphtheriae* є дифтерійний екзотоксин [3]. Останній зумовлює