

CLINICAL PECULIARITIES
OF VISCERAL AND CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN CRIMEA

I.V. Bogadelnikov, A.V. Bobrysheva, Y.V. Vyaltseva,
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 its 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 противомаларийным 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

летальностью. 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 наблюдений о выявлении штаммов *P. falciparum*, резистентных к другим препаратам: амодаксин, 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 (Лариам), 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 артезунаат плюс амодиахин, или артезунаат плюс мефлохин, или артезунаат плюс сульфадоксин-пириметамин или дигидроартемизинин плюс пипераквин (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 (Маларон) или артемизинин плюс лумефантрин (Жо-артем), хинина сульфат плюс доксициклин (или тетрациклин, или клиндамицин) и мефлохин. Применение последнего ограничено в связи с возможностью возникновения редких, но потенциально серьезных психоневрологических реакций. Лечение хинином 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 артезунаата с последующим переходом при возможности перорального приема на полный курс АКТ. В случае невозможности проведения парентеральной терапии артезунаатом из-за его отсутствия терапия должна быть незамедлительно начата с использованием артезунаата ректально или инъекционных форм хинина 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 хинидина глюконата в комбинации с доксициклином (или тетрациклином, или клиндамицином). В связи с наличием у хинидина 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 атоваквон-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), атоваквон-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. Атоваквон-прогуанил и артемизинин-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, гипотония, ДВС-синдром, спонтанные кровотечения, ацидоз, гемоглинурия, 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. Зоц

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 *C. diphtheriae* в крові за допомогою методу твердофазного імуноферментного методу ELISA варіанту "сендвіч", специфічного антитоксичного імунітету за допомогою РІІГА 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, бактеріоносійства *Corynebacterium diphtheria*, спостерігається велика кількість ускладнень дифтерії, серед яких перше місце займає токсичний міокардит, зберігається високим рівень летальності [1, 2]. Головним фактором патогенності *C. diphtheriae* є дифтерійний екзотоксин [3]. Останній зумовлює